



HAL
open science

Rôle de la Dopamine dans la douleur orofaciale : revue systématique de la littérature

Marc Dieb

► **To cite this version:**

Marc Dieb. Rôle de la Dopamine dans la douleur orofaciale : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-03942955>

HAL Id: dumas-03942955

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03942955v1>

Submitted on 17 Jan 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No
Derivative Works - International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° D012

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 février 2022

Par

Marc DIEB

Rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale :
revue systématique de la littérature

Dirigée par M. le Professeur Yves Boucher

JURY

M. le Professeur Yves Boucher

Président

M. le Professeur Vianney Descroix

Assesseur

Mme le Professeur Géraldine Lescaille

Assesseur

M. le Docteur Nathan Moreau

Assesseur

M. le Docteur Bernard Fleiter

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Marc DIEB

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N. NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mr Y. BOUCHER Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 28 octobre 2021

Remerciements

À M. le Professeur Yves Boucher ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Pour votre encadrement sans faille, votre soutien moral, votre rigueur au travail, vos multiples conseils, votre bienveillance et votre disponibilité malgré vos multiples activités hospitalo-universitaires

À M. le Professeur Vianney Descroix ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Doyen de l'UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Chef de service de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière ;

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse d'exercice, pour vos qualités d'enseignant et la passion avec laquelle vous m'avez transmis votre savoir tout au long de mon cursus, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Mme le Professeur Géraldine Lescaille ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Vice-Doyen de l'UFR d'Odontologie - Université de Paris ;

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, pour votre dévouement, votre écoute et votre disponibilité tout au long de mes études, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À M. le Docteur Nathan Moreau ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire ;

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, pour votre aide pendant nos activités communes de recherches scientifiques, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À M. le Docteur Bernard Fleiter ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse et pour la qualité des connaissances scientifiques que vous m'avez montrée lors de nos réunions de laboratoire, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Le soulagement des douleurs orofaciales est toujours un domaine en recherche de thérapeutiques fiables et efficaces. La diversité et la complexité de ces douleurs rendent leurs traitements difficiles et à l'heure actuelle peu satisfaisants. Les données récentes relatives au rôle du système dopaminergique dans la douleur nous ont incité à faire le point sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale. Des rappels sur la douleur orofaciale, sur la dopamine, et sur le rôle de la dopamine dans la douleur constituent la première partie de ce mémoire. Dans une deuxième partie, une revue systématique de la littérature scientifique et médicale sur l'implication de la dopamine dans la douleur orofaciale est développée. Les 60 articles sélectionnés lors de la recherche bibliographique principalement menée sur les bases de données Pubmed et Web of Science ont permis de dégager les résultats suivants: (i) le nombre d'études sur ce sujet augmente de façon continue durant ces dernières décennies, (ii) la grande majorité des publications conclut à une participation du système dopaminergique dans la douleur orofaciale, (iii) la voie nigrostriatale est une des structures anatomiques les plus impliquées, (iv) néanmoins, les études ne sont pas univoques et certaines indiquent des résultats contradictoires, et (v) la majorité des études cliniques sont des études observationnelles (cas cliniques, études rétrospectives,...) avec des niveaux de preuve relativement peu élevés. Ces données sont discutées dans une troisième partie. En conclusion, les résultats prometteurs obtenus ces dernières décennies établissent l'implication du système dopaminergique dans la douleur orofaciale et montrent que cette voie d'investigation mérite d'être soutenue. Il semble important de proposer rapidement aux patients souffrants de douleurs orofaciales de nouvelles thérapeutiques fondées sur le système dopaminergique.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Dopamine -- usage thérapeutique ; Lésions du nerf trijumeau

Rameau : Douleur faciale ; Odontalgie

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

The relief of orofacial pain remains a field in which reliable and efficient therapeutics are needed. The diversity and complexity of these pains made their treatment difficult and still unsatisfactory. Recent advances in the treatment of pain regarding the dopaminergic system have prompted us to take stock of the role of dopamine in orofacial pain. Three brief reminders, one about orofacial pain, a second on dopamine, and a third one on the role of dopamine in pain composed the first part of this report. In a second part, a systematic analysis of the scientific and medical literature on the involvement of dopamine in orofacial pain, conducted on several databases (Pubmed, Web of Science,...), is developed. From the analysis of the 60 articles selected, the main results are: (i) a continuous increase of the studies on this topic over the last decades, (ii) a large majority of publications show involvement of the dopaminergic system in orofacial pain, (iii) the nigrostriatal pathway is one of the most implicated anatomical structures, (iv) nevertheless, several studies appear to lead to contradictory results, and (v) the majority of clinical studies are observational (case reports, retrospective studies,...) with a relatively low level of evidence. This information is discussed in a third part. To conclude, the promising results obtained in recent decades that establish the involvement of the dopaminergic system in orofacial pain, show that this way of investigation deserves to be extended. It seems important to quickly offer to patients suffering from orofacial pain new therapies based on the dopaminergic system.

Branch or specialty :

Oral medicine

English keywords (MeSH) :

Dopamine -- therapeutic use ; Trigeminal Nerve Injuries

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- 6-OHDA : 6-Hydroxydopamine
- AFA : Algie Faciale Atypique
- AMD : Allodynie Mécanique Dynamique
- AMP : Adénosine Monophosphate
- AMS : Allodynie Mécanique Statique
- ATV (ou VTA) : Aire Tegmentaire Ventrale
- BMS : Burning Mouth Syndrome
- BR : Blink Reflex
- CA1 : Corne d'Ammon 1 (Région dorsale de l'hippocampe)
- CCI-IoN : Constriction Chronique du Nerf Infraorbitaire
- CGRP : Calcitonin gene-related peptide
- DA : Dopamine
- DOFc : Douleur Orofaciale chronique
- DOFi : Douleur Orofaciale inflammatoire
- DOFn : Douleur Orofaciale neuropathique
- EVA : Échelle Visuelle Analogique
- GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique
- L-dopa : Lévodopa
- LFS : Low Frequency Stimulation
- MDH : Medullary Dorsal Horn ou moelle prolongée ou médulla oblongata
- MP : Maladie de Parkinson
- NAc : Nucleus accumbens
- NT : Névralgie du Trijumeau
- OA : Odontalgie Atypique
- QST : Quantitative Sensory Testing
- RD1,RD2,RD3,RD4,RD5 : Récepteurs dopaminergiques de type D1, D2,D3,D4,D5
- ROG : Réflexe d'Ouverture de la Gueule
- RVM : Rostral Ventromedial Medulla ou région bulbaire rostro-ventro-médiale
- SNpc : Substance noire pars compacta
- Sp5C : Spinal Trigeminal Nucleus Caudalis
- TEP : Tomographie par Emission de Positons
- TH : Tyrosine Hydroxylase

Table des Matières

1 INTRODUCTION	3
1.1 IMPORTANCE DE LA DOULEUR OROFACIALE	3
1.2 TRAITEMENTS ACTUELS, LIMITATIONS	3
1.3 OBJECTIF.....	4
2 RAPPELS SUR LA DOULEUR OROFACIALE ET SUR LA DOPAMINE.....	5
2.1 RAPPELS SUR LA DOULEUR OROFACIALE	5
2.1.1 Douleur orofaciale nociceptive.....	5
2.1.2 Douleur orofaciale inflammatoire	5
2.1.3 Douleur orofaciale neuropathique	5
2.1.4 Douleur orofaciale nociplastique (idiopathique /dysfonctionnelle)	6
2.2 RAPPELS SUR LA DOPAMINE	6
2.2.1 Historique	6
2.2.2 Biosynthèse, propriétés de la dopamine	8
2.2.3 Récepteurs dopaminergiques.....	9
2.2.4 Localisation de la dopamine dans le système nerveux.....	11
2.3 ROLE DE LA DOPAMINE DANS LA DOULEUR	12
2.3.1 Données générales	12
2.3.2 Données spécifiques	13
3 REVUE SYSTEMATIQUE : ROLE DE LA DOPAMINE DANS LA DOULEUR OROFACIALE.....	15
3.1 INTRODUCTION	15
3.2 MATERIELS ET METHODES	15
3.2.1 Bases de données	16
3.2.2 Critères de sélection, d'exclusion.....	16
3.2.3 Procédure suivie	17
3.3 RESULTATS	18
3.3.1 Études précliniques.....	20
3.3.2 Études cliniques.....	25
3.3.3 Études de synthèse	30
3.3.4 Présentation par traitement/médication	31
3.4 DISCUSSION.....	32
3.4.1 Études précliniques.....	32
3.4.2 Études cliniques.....	43

3.4.3	<i>Études de synthèse</i>	48
3.4.4	<i>Dopamine, douleur orofaciale et maladie de Parkinson</i>	49
3.5	LIMITES DE L'ÉTUDE.....	50
	CONCLUSION	52
	BIBLIOGRAPHIE	54
	TABLE DES FIGURES	59
	TABLE DES TABLEAUX	60

1 Introduction

1.1 Importance de la douleur orofaciale

L'impact des douleurs orofaciales sur la santé publique est très important, que ce soit directement par la consommation de soins ou indirectement par l'augmentation du nombre de journées du travail perdues. Malheureusement, de nombreuses douleurs orofaciales chroniques (DOFc) sont mal diagnostiquées et mal gérées, engendrant de nombreux échecs thérapeutiques. Nous pouvons citer parmi les conditions pathologiques les mieux décrites : la stomatodynie ou syndrome de la bouche qui brûle (Burning Mouth Syndrome -BMS), la douleur neuropathique trigéminal post-traumatique (DNTPT), la névralgie du trijumeau (NT) dans ses formes classiques ou non classiques, les douleurs faciales idiopathiques persistantes, les douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire et les céphalées autonomiques trigéminales. Le manque de connaissances relatives à la physiopathologie des DOFc est considéré comme la principale cause d'échec des traitements (1).

1.2 Traitements actuels, limitations

Pour son traitement, la douleur orofaciale chronique est souvent mieux gérée par une approche multidisciplinaire (1-3), qui peut être résumée en trois catégories : chirurgicale, médicale (pharmacologique et non pharmacologique) et cognitivo-comportementale.

Chez certains patients atteints de DOFc réfractaires, le traitement chirurgical a démontré un succès relatif. Par exemple, une décompression chirurgicale micro-vasculaire de la racine du nerf trijumeau au niveau du tronc cérébral peut être efficace pour le traitement des névralgies trigéminales. D'autres techniques, telles que la stimulation électrique du cerveau profond ou la neurostimulation électrique ont été aussi développées mais avec des résultats variables.

Le traitement pharmacologique repose principalement sur l'utilisation des antidépresseurs et des anticonvulsivants, avec malheureusement de nombreux effets secondaires conduisant souvent les patients à abandonner le traitement (4). De plus, il n'existe pas actuellement de consensus pour la prise en charge de tous les types de DOFc, comme il n'existe pas pour chaque type de DOFc de traitement plus efficace que d'autres. Cette absence de consensus est illustrée par les études de méta-analyse démontrant d'une part l'efficacité de la cyclobenzaprine (molécule non autorisée en France) pour les douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire, et d'autre part une meilleure efficacité du clonazépam et de la capsaïcine dans le traitement du BMS. Pour une entité définie de douleur orofaciale, il existe de nombreuses approches pharmacologiques. Par exemple, chez certains patients

souffrant de BMS, l'application locale de capsaïcine peut être efficace alors qu'elle s'avère inefficace chez d'autres patients pour lesquels les antidépresseurs seront plus adaptés. En outre, certains patients atteints de DOFc pourraient répondre au traitement dopaminergique, en particulier les patients souffrants de maladies neurodégénératives, bien que des analgésiques classiques et des antidépresseurs tricycliques soient encore recommandés. Enfin, certaines preuves existent en faveur de la prise en charge de la DOFc à l'aide de thérapies cognitivo-comportementales.

Malgré les nombreux traitements et les multiples thérapies développés ces dernières décennies, la prise en charge des douleurs orofaciales chroniques est donc loin d'être satisfaisante.

1.3 Objectif

Tenant compte des récents progrès obtenus dans la compréhension de l'implication de la dopamine dans les mécanismes de la douleur, nous proposons de dresser un état des connaissances sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale.

Pour cela, nous avons adopté le plan suivant : après la présente introduction, une première partie exposera quelques rappels sur les douleurs orofaciales, sur la dopamine, et sur le rôle de la dopamine dans la douleur ; la seconde partie consistera en une interrogation systématique de la littérature scientifique et médicale sur le couple dopamine/douleur orofaciale suivie de la présentation des résultats obtenus ; et la troisième partie sera dédiée à la discussion de ces résultats, en faisant un focus particulier sur la maladie de Parkinson, dans laquelle la dopamine joue un rôle prépondérant. Enfin, une conclusion terminera ce mémoire.

2 Rappels sur la douleur orofaciale et sur la dopamine

2.1 Rappels sur la douleur orofaciale

Les douleurs orofaciales peuvent être classées cliniquement en fonction de leur symptomatologie et physiopathologie présumées ; une nouvelle classification a été récemment proposée par Svensson et al. (5). En ce qui concerne la recherche préclinique (fondamentale), les neuroscientifiques utilisent des modèles animaux qui ne sont pas exactement assortis à la classification clinique. Néanmoins, chaque modèle correspond à l'un des quatre types de douleurs suivantes : douleur nociceptive, douleur inflammatoire, douleur neuropathique et douleur nociplastique (anciennement dysfonctionnelle/idiopathique).

2.1.1 Douleur orofaciale nociceptive

La douleur nociceptive peut être définie comme une douleur causée par un stimulus nociceptif et médiée par des neurones sensoriels non myélinisés (fibres C) ou faiblement myélinisés (fibres A δ). La douleur provoquée par un stimulus électrique et objectivée par un réflexe d'ouverture de la gueule (ROG) chez l'animal constitue un bon exemple de ce type de douleur (6).

2.1.2 Douleur orofaciale inflammatoire

La douleur inflammatoire se produit en réponse à une lésion tissulaire. Dans le cadre de la recherche préclinique, la douleur provoquée par l'injection de formol, de capsaïcine ou de carragénine est considérée comme une douleur inflammatoire. En clinique, la pulpite dentaire représente un bon exemple de ce type de douleur.

2.1.3 Douleur orofaciale neuropathique

La douleur neuropathique (DN) est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme étant « *une douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel* » (2). La douleur provoquée par la constriction chronique du nerf infraorbitaire (CCI-IoN) chez l'animal de laboratoire est largement utilisée et constitue un bon exemple de ce type de douleur. En clinique, la douleur neuropathique trigéminal post traumatique est un bon exemple de douleur neuropathique (3).

2.1.4 Douleur orofaciale nociplastique (idiopathique /dysfonctionnelle)

Enfin, la douleur nociplastique peut être définie comme une douleur apparue sans aucune cause identifiable, aucune inflammation détectable dans les tissus et aucune dégradation du système nerveux. Ce terme a récemment remplacé le terme « douleur dysfonctionnelle» (7). Pour le moment, il n'existe pas de modèle animal fiable/pertinent de cette douleur car en produire un nécessiterait de connaître l'origine de la douleur, ce qui entre en contradiction avec sa définition. En clinique, il existe de nombreux syndromes qui peuvent suggérer cette douleur : les douleurs orofaciales idiopathiques persistantes en sont des exemples.

Selon la nouvelle classification *ICOP* de la douleur orofaciale (5), le syndrome de BMS est considéré comme une douleur idiopathique malgré les nombreuses études évoquant une origine neuropathique. Une autre douleur orofaciale chronique dont l'origine n'est toujours pas identifiée est la névralgie trigéminal idiopathique. La névralgie trigéminal (NT) inclut deux caractéristiques concomitantes : une douleur au niveau d'une (voire plusieurs) branche(s) du nerf trijumeau sans projection au-delà de son trajet, et une douleur satisfaisant à au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes: (i) des attaques paroxystiques de quelques secondes à quelques minutes, (ii) l'intensité de ces attaques doit être importante, (iii) ces douleurs doivent être ressenties comme des décharges électriques, ressemblant à des chocs, des tirs, des coups de poignard, et être de qualité nette, et enfin (iv) avoir été déclenchées par des stimuli non-douloureux (3).

2.2 Rappels sur la dopamine

2.2.1 Historique

La dopamine (3,4-dihydroxyphénylalanine) (DA) a été synthétisée pour la première fois en 1911 par Casimir Funk, et sa forme L (Lévodopa) (L-dopa) a été identifiée dans un sous-type de fèves (*Vicia Faba*) deux ans plus tard par Markus Guggenheim, qui a également pu démontrer sur lui-même son action émétique (8).

Le premier point clé dans l'histoire de la dopamine est la découverte en 1938 par Peter Holtz de l'enzyme de L-dopa décarboxylase qui, par décarboxylation, convertit la lévodopa, biologiquement inerte, en dopamine, substance biologiquement active appartenant à la famille des catécholamines. Cette découverte a également donné à la lévodopa et à la dopamine leurs premiers rôles biochimiques en tant qu'intermédiaires métaboliques dans la biosynthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline. Le deuxième point important dans l'histoire de la dopamine est la découverte, à la fin des années 1950, par Arvid Carlsson du fait que la dopamine n'est pas seulement un précurseur de la noradrénaline,

mais est un neurotransmetteur essentiel au fonctionnement cérébral (9). Arvid Carlsson a également mesuré une forte concentration de dopamine dans les ganglions de la base, ce qui l'a conduit à utiliser la réserpine chez l'animal de laboratoire pour épuiser la dopamine, provoquant ainsi une perte de contrôle des mouvements et des symptômes similaires à ceux observés dans le parkinsonisme (9). Pour rappel, Arvid Carlsson a reçu le prix Nobel de Physiologie/Médecine en 2000 pour l'ensemble de ses travaux sur la dopamine.

Si le rôle de la dopamine n'était toujours pas clairement identifié, la dopamine était considérée comme une substance physiologiquement active au niveau de la substance noire (SN) et du striatum. En 1970, André Barbeau a résumé dans une étude bien documentée l'implication de la dopamine dans une large variété de conditions physiologiques et pathologiques tels que la maladie de Parkinson, l'intoxication au manganèse, le complexe de Parkinson-Démence, le syndrome de Steele-Richardson-Olszewski, la dystonie de torsion, la chorée de Huntington, la maladie de Wilson, la démence pré-sénile et sénile, des troubles cutanés, des perturbations des fonctions rénales, du contrôle de la tension artérielle ou certains troubles mentaux telles que la manie, les psychoses toxiques, la dépression et la dépendance (8). Simultanément, en 1970, Robert Moore a établi l'existence de la voie nigrostriatale dopaminergique (10).

Parallèlement, entre 1965 et 1975 a commencé l'histoire des agonistes de la dopamine. En 1967, le 2-bromo- α -ergocryptine méthanesulfonate (bromocriptine), un dérivé de l'ergoline, a été utilisé en expérimentation clinique et son influence sur les neurones catécholaminergiques de l'hypothalamus et du striatum a été démontrée (11–17). Ceci a permis la reconnaissance des propriétés d'agonistes dopaminergiques des composés ergotiques (dérivés de l'ergot de seigle, ergotamine). La pertinence clinique de cette propriété a ensuite été démontrée chez des patients parkinsoniens (17).

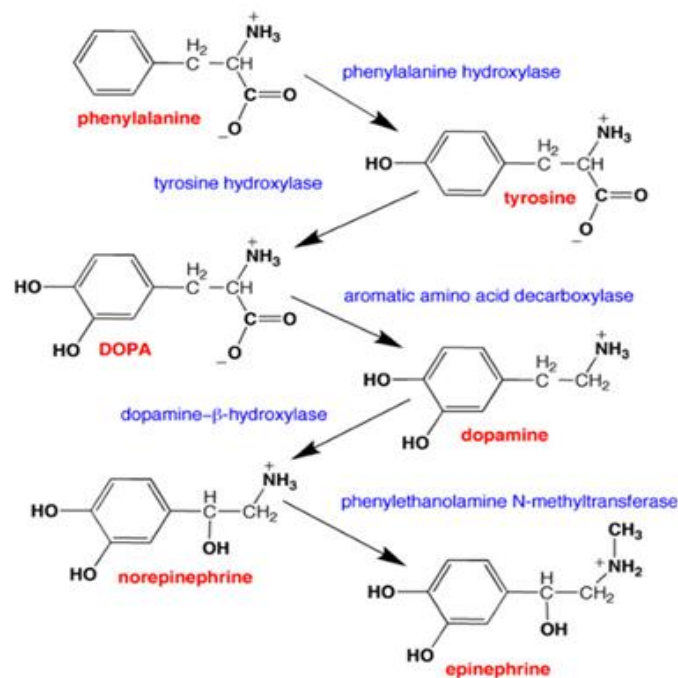
De nombreuses autres études ont également montré que la dopamine jouait un rôle clé dans un large éventail de situations physiologiques et/ou pathologiques, tels que : la maladie de Parkinson, certains dysfonctionnements du système de récompense, la schizophrénie et des troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention, l'addiction provoquée par certaines molécules et médicaments (18), la mémoire spatiale, la motivation, le renforcement de l'excitation, la régulation du sommeil, l'affect, la fonction cognitive, l'alimentation, l'olfaction, la nausée, la régulation hormonale et immunitaire, la lactation, la vision, les comportements maternels et reproductifs, la régulation des systèmes cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux, parmi d'autres...(19).

2.2.2 Biosynthèse, propriétés de la dopamine

La synthèse de la dopamine se fait directement ou indirectement à partir de la tyrosine, un acide aminé non essentiel, par l'intermédiaire de la tyrosine hydroxylase (TH) qui est considérée comme l'enzyme clé de la synthèse des catécholamines (19). La tyrosine hydroxylase convertit la tyrosine en lévodopa (L-dopa), et cette L-dopa peut ensuite être convertie en dopamine par l'acide L-aminé aromatique décarboxylase (dopa décarboxylase) (20) (cf. figure 1). De plus, il existe une seconde voie de synthèse, moins importante, dans laquelle la p-tyramine, une amine endogène, peut être convertie en dopamine par l'intermédiaire du cytochrome P450 2D6 dans la SNpc. Après synthèse dans les neurones dopaminergiques, la dopamine est stockée dans la lumière des vésicules synaptiques via le transporteur de monoamine vésiculaire 2 (VMAT2) (20). Dans les cellules noradrénergiques et adrénérgiques, la dopamine peut ensuite être convertie en norépinéphrine par l'intermédiaire de la dopamine β -hydroxylase et puis en épinéphrine par l'intermédiaire de la phényléthanolamine N-méthyltransférase (20).

Figure 1 : Biosynthèse des neurotransmetteurs de type « catécholamines »

La phénylalanine hydroxylase convertit la phénylalanine en tyrosine, la tyrosine hydroxylase convertit la tyrosine en L-dopa. Ensuite, la L-dopa est convertie en dopamine par la dopa décarboxylase. La dopamine- β -hydroxylase hydroxylase la dopamine en norépinéphrine, qui est méthyliée en épinéphrine-adrénaline, par l'intermédiaire de la phényléthanolamine N-méthyltransférase. La tyrosine hydroxylase est l'enzyme clé (rate-limiting enzyme), de cette voie moléculaire (20).



Source : Daubner, Le et Wang, « Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis », 2011.

2.2.3 Récepteurs dopaminergiques

Il existe actuellement cinq sous-types (D1, D2, D3, D4, D5) de récepteurs à la dopamine, chacun caractérisé par des attributions biochimiques, pharmacologiques et physiologiques particulières. Ces cinq sous-types peuvent être regroupés en deux grandes familles : une famille de récepteurs de type D1, comprenant les récepteurs dopaminergiques D1 et D5, ces récepteurs sont couplés à la protéine Gs et activent l'adénylate cyclase, et une famille de récepteurs de type D2, comprenant aussi les récepteurs dopaminergiques D2, D3 et D4, ces récepteurs sont couplés à la protéine Gi et inhibent l'adénylate cyclase (21).

En étudiant des cerveaux humains post-mortem, Palacios et al., en 1988, ont montré que les récepteurs D1 et D2 sont distribués de manière hétérogène dans le cerveau (22). Les concentrations les plus élevées de ces récepteurs ont été trouvées dans le striatum (noyau caudal et putamen) et dans la substance noire dont les densités en dopamine sont intermédiaires. Le globus pallidus latéral exprime des concentrations plus faibles mais enrichies en récepteurs D2. Le globus pallidus médial est quant à lui plus riche en récepteurs D1. Les structures du néocortex, de l'amygdale et de l'hippocampe expriment également des récepteurs D1. Dans l'hippocampe, les récepteurs D2 sont plus nombreux. Plus récemment, de nombreux travaux scientifiques ont apporté des descriptions détaillées de la physiologie des récepteurs de la dopamine, de ses agonistes et antagonistes pharmacologiques (19,21). Le tableau 1 présente les principaux récepteurs de la dopamine, leurs fonctions, leurs localisations et leurs principaux agonistes et antagonistes (21).

Tableau 1 : Localisation des récepteurs dopaminergiques centraux et leurs principaux agonistes et antagonistes sélectifs

Récepteurs dopaminergiques					
	D1	D2	D3	D4	D5
Localisation	Striatum, Noyau accumbens, Bulbe olfactif, Amygdale, Hippocampe, Substance noire, Hypothalamus, Cortex frontal	Striatum, ATV, Bulbe olfactif, Cortex cérébral	Striatum, Tubercule olfactif, Cortex	Cortex frontal, Amygdale, Hypothalamus, Noyau accumbens	Cortex, Substance noire, Hypothalamus
Type	Gs-coupled	Gi-coupled	Gi-coupled	Gi-coupled	Gs-coupled
Mécanisme	Adenylate cyclase↑	Adenylate cyclase↓	Adenylate cyclase↓	Adenylate cyclase↓	Adenylate cyclase↑
Fonction	Locomotion, Apprentissage et mémoire Attention, Contrôle de l'impulsivité Sommeil Régulation des fonctions rénales	Locomotion Apprentissage et mémoire Attention Sommeil Comportement sexuel	Locomotion Cognition Attention Contrôle de l'impulsivité Sommeil Régulation de la prise alimentaire	Cognition Contrôle de l'impulsivité Attention Sommeil Comportement sexuel,	Cognition Attention Prise de décision Apprentissage moteur Sécrétion de rénine
Agoniste sélectif	SKF-38393 SKF-81297 Fenoldopam (SKF-82526)	Bromocriptine Pramipexole Pergolide Cabergoline Ropinirole	7-OH-DPAT Pramipexole Rotigotine PD-128907	A-412997 ABT-670 PD-168077	-
Antagoniste sélectif	SCH-23390 SCH-39166 SKF-83566	Halopéridol Raclopride Sulpiride Spipérone Rispéridone	Nafadotride GR-103691 GR-218231 SB-277011A NGB-2904 PG-01037 ABT-127	A-381393 FAUC213 L-745870 L-750667	-

Source : Auteur, d'après Mishra, Singh et Shukla. « Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis : possible implication for Parkinson's disease », 2018.

2.2.4 Localisation de la dopamine dans le système nerveux

Le cerveau contient deux groupes principaux de neurones dopaminergiques. Le premier groupe est situé dans le noyau arqué de l'éminence médiane hypothalamique. Les neurones de cette structure constituent la voie tubéro-infundibulaire, voie dans laquelle des neurones dopaminergiques de l'hypothalamus se projettent vers l'hypophyse antérieure. Cette voie est impliquée dans la régulation neuroendocrinienne. Les neurones de cette voie régulent spécialement la sécrétion de la prolactine, une hormone impliquée dans la lactation, la reproduction, la croissance, l'immunité et le comportement. Le deuxième groupe est situé dans le mésencéphale ventral (ventral midbrain). Les neurones de ce groupe sont les neurones dopaminergiques les plus nombreux. Ils se projettent vers le cerveau antérieur (forebrain) et peuvent être subdivisés en trois sous-groupes majeurs (23) :

- 1) Les neurones de l'aire tégmentale ventrale (ATV; groupe A10) : une partie de ces neurones constitue la voie mésolimbique qui se projette vers le noyau accumbens (NAc), structure faisant partie du système limbique, et site important du « circuit de la récompense » impliquée dans le plaisir et la récompense. Une autre partie des neurones de l'ATV constitue la voie mésocorticale, qui se projette sur le cortex préfrontal, régulant la cognition, les fonctions exécutives, les émotions et les affections. Ces deux voies dopaminergiques forment le système mésocorticolimbique, qui joue un rôle important dans la récompense et la motivation,
- 2) Les neurones de la substance noire (Substantia Nigra Pars Compacta -SNpc ; groupe A9), qui constituent la voie nigro-striatale, se projettent sur le striatum et sont impliqués principalement dans l'ajustement des mouvements moteurs.
- 3) Les neurones du champ rétro-rubral (groupe A8) situé dorsalement et caudalement au SNpc. Comme les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale, ces neurones se projettent également vers le noyau accumbens, le cortex cérébral limbique et la région hippocampique.

En outre, il est important de préciser qu'il existe un petit noyau hypothalamique appelé A11 qui contient des neurones dopaminergiques se projetant sur le complexe sensitif du trijumeau et sur la moelle épinière (24). Les neurones de ce noyau jouent un rôle important dans le processus physiologique de la douleur (25).

Enfin, il mérite aussi d'être signalé que ces voies dopaminergiques ne sont pas isolées les unes des autres, ni anatomiquement ni physiologiquement (19).

2.3 Rôle de la dopamine dans la douleur

La dopamine du système nerveux central joue un rôle clé dans la modulation de la douleur. (pour revue voir (11,13–18)).

2.3.1 Données générales

Deux types de preuves supportant cette assertion peuvent être retenus :

1) Données issues de la recherche fondamentale (préclinique)

Historiquement, les premières études sur le rôle de la dopamine dans la sensation douloureuse ont commencé dans les années 1970. Les premiers travaux ont montré que l'injection de la toxine 6-hydroxydopamine (6-OHDA) dans le ventricule cérébral latéral chez le rat provoquait une destruction sélective des terminaisons nerveuses catécholaminergiques. Masuoka et Alcaraz, en 1973, ont confirmé ces résultats en montrant qu'une seule injection intraventriculaire de 6-OHDA (2 μ M) chez la souris détruisait sélectivement la dopamine et la noradrénaline sans affecter les monoamines de type sérotonine (26). Pour étudier l'effet sélectif de la déplétion dopaminergique sur la douleur, les scientifiques ont utilisé la désipramine comme agent de protection des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques et ont constaté qu'un prétraitement par désipramine suivi de roténone ou de 6-OHDA protégeait considérablement les neurones noradrénergiques de la neurotoxicité (23,27).

Akil et Liebeskind, en 1975, ont démontré que le blocage des récepteurs dopaminergiques par le pimozide, un antagoniste des récepteurs D2, diminuait l'analgésie expérimentale produite par une stimulation nociceptive (stimulation-produced analgesia), alors que le précurseur L-dopa et l'apomorphine, un agoniste non sélectif des récepteurs dopaminergiques, renforcent cette analgésie (28).

De plus, il a été montré que les lésions de l'ATV (groupe neuronal A10), diminuaient le seuil de la douleur chez le rat, et qu'une perfusion intrathécale d'apomorphine provoquait une augmentation de la latence du retrait de la queue après un stimulus nociceptif thermique (29).

Par ailleurs, il a été observé qu'une micro-injection d'apomorphine dans le noyau raphé magnus augmentait la latence du retrait de la queue chez des rats conscients (30).

Verma et Kulkarni (30) ont également étudié l'interaction entre les effets antalgiques de la dopamine et ceux de la morphine. La réponse anti-nociceptive de la morphine administrée chez les souris est améliorée par l'administration de B-HT 920, un agoniste des récepteurs D2, alors que l'administration de SKF-38393, un agoniste sélectif des récepteurs D1, le réduit.

De plus, le B-HT 920 inverse l'action hyperalgésique de la naloxone. Ces données suggèrent un rôle clé des récepteurs D2 dans la nociception et permettent de proposer une interrelation entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques (30).

Enfin, plusieurs autres lignes de preuves scientifiques démontrent un rôle primordial de la dopamine dans la nociception (11). Les études précliniques utilisant différents paradigmes ont impliqué les ganglions de la base dans les processus de douleur inflammatoire et/ou neuropathique (13–17). Par exemple, une déplétion dopaminergique dans le striatum conduit à une augmentation de la douleur neuropathique (31). Inversement, une amélioration de la libération de dopamine par infusion d'amphétamine dans le noyau accumbens facilite l'inhibition de la douleur tonique (32). En outre, un dysfonctionnement dopaminergique est présent dans différentes maladies douloureuses, et de nombreuses études ont suggéré un rôle central de la dopamine dans la modulation de la douleur et de l'analgésie (11,16).

Considérées dans leur globalité, ces études soutiennent l'hypothèse d'effets antalgiques de la dopamine centrale dans la nociception.

2) Données issues de la recherche clinique

L'hyposensibilité douloureuse est courante chez les patients atteints de schizophrénie, et il est reconnu que cette hyposensibilité est liée à un excès de neurotransmission dopaminergique (33). Inversement, de nombreuses manifestations douloureuses ont été documentées dans les troubles mentaux et dans les maladies et syndromes liés à une dysrégulation de la dopamine, tels que les troubles de l'humeur, le BMS et la maladie de Parkinson (MP) (voir infra).

2.3.2 Données spécifiques

Toutefois, si le rôle de la dopamine est bien documenté dans la douleur spinale (12,17), peu d'études font état de son efficacité spécifique dans la douleur trigéminal. Les différences entre douleur trigéminal et douleur spinale sont bien documentées (34), tant en ce qui concerne leurs mécanismes que leurs traitements (35). Certaines de ces différences concernent le système dopaminergique.

Des neurones du bulbe rostro ventromédial (rostral ventromedial medulla -RVM) recevant des projections catécholaminergiques incluant des projections dopaminergiques sont impliqués dans la modulation de la transmission nociceptive via des projections de la RVM aux cornes dorsales de la moelle épinière et du complexe sensitif du trijumeau (36). Aicher et al. montrent d'une part que les neurones RVM projetant sur la corne dorsale de la moelle épinière sont GABAergiques et qu'ils se projettent principalement sur les neurones post-synaptiques, mais que d'autre part, au niveau de la

moelle trigéminale « médulla oblongata », ces neurones se projettent essentiellement sur les dendrites et ne sont que modérément GABAergiques (36). Ces différences anatomiques et biochimiques peuvent sous-tendre la différence observée entre les réponses douloureuses résultant d'une activation de la RVM dans les modèles de douleurs orofaciales ou de douleurs d'origine rachidienne.

Il apparaît ainsi qu'un traitement validé pour une douleur spinale ne peut être systématiquement appliqué à une douleur orofaciale.

3 Revue systématique : Rôle de la Dopamine dans la douleur orofaciale

3.1 Introduction

Considérant :

- la complexité du sujet abordé dans laquelle s'intriquent : (i) la diversité des pathologies associées aux douleurs orofaciales (BMS, névralgies trigéminales, désordres temporo-mandibulaires, odontalgies atypiques,...), (ii) la grande diversité des traitements (anti-dépresseurs tricycliques, neurostimulation, intervention chirurgicale,...), (iii) le nombre important d'échecs thérapeutiques malgré les efforts déployés par la communauté scientifique et médicale,

- les récents progrès obtenus ces dernières décennies sur l'implication de la dopamine dans les mécanismes de la douleur (11,14,17) et particulièrement dans ceux de la douleur orofaciale (37,38),

- l'absence de récente synthèse bibliographique sur ce sujet,

il nous est apparu pertinent de chercher dans la littérature scientifique et médicale les publications faisant état d'études et/ou d'investigations sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale.

L'objectif de ce travail d'investigation bibliographique est double : d'une part apporter au lecteur une synthèse des connaissances sur ce sujet et, d'autre part, en faire ressortir quelques caractéristiques (tendances, contradictions, questionnements,...) afin de susciter chez les chercheurs, médecins et odontologistes, l'envie de développer cette prometteuse voie de recherche. L'analyse de la littérature scientifique et médicale sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale a été abordée comme une revue systématique, l'option d'une méta-analyse ayant été écartée en raison de l'insuffisance de données liée à l'hétérogénéité des études recensées et des faiblesses méthodologiques relevées.

3.2 Matériels et méthodes

Cette revue de la littérature a été menée et rapportée conformément au guide PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (39).

3.2.1 Bases de données

La recherche de documents s'est principalement faite en consultant des bases de données indexant la littérature scientifique internationale, parmi lesquelles *Pubmed*, *Web of Science*, *Google Scholar* et *ClinicalTrials.gov*.

- *Pubmed* est la principale base de données en sciences biomédicales et dans le domaine de la santé.
- La plateforme d'information scientifique et technique *Web of Sciences*, originellement produite par la société *ISI – Institute for Scientific Information* de Thomson Scientific, est considérée comme une des plus importantes sources d'information scientifique tous domaines confondus. La base de données *SCI-E* du *Web of Science* sur laquelle nous avons travaillé répertorie plus de 8500 revues scientifiques et couvre plus de 150 disciplines.

La recherche de documents a été menée entre le 1er et le 31 septembre 2021.

3.2.2 Critères de sélection, d'exclusion

Les critères utilisés pour retenir ou rejeter les articles sont les suivants :

3.2.2.1 Inclusion

A été inclus tout article scientifique dans lequel apparaît clairement un ou des travaux comprenant un (potentiel) lien entre la douleur orofaciale et la dopamine.

3.2.2.2 Exclusion

Ont été exclus :

- les travaux sur la migraine ou sur les céphalées car notre étude est limitée aux douleurs dentaires, buccales et/ou faciales. La migraine et les céphalées sont des entités médicales larges et indépendantes qui mériteraient en elles-mêmes une investigation minutieuse.
- les documents dans lesquels il n'y avait pas de lien direct entre la douleur orofaciale et la dopamine.
- les travaux non publiés dans des revues scientifiques ou médicales (ex. thèses, rapports, articles de magazines spécialisés,...),
- les articles qui ne sont pas publiés en anglais.

3.2.3 Procédure suivie

La procédure que nous avons suivie peut-être décomposée en 3 étapes (cf. figure 2) : une première étape consistant en une recherche sur *Pubmed* et sur le *Web of Science*, une deuxième étape dans laquelle est menée une recherche à partir des documents issus de l'étape précédente, et enfin une troisième étape consistant en une recherche libre sur internet.

Etape 1 : Recherche de documents est menée sur les deux bases de données *Pubmed* et *Web of Science*.

Sur *Pubmed* :

L'équation de recherche construite à partir de ces termes et utilisée pour cette phase est la suivante :

(trigeminal pain[MeSH*] OR oral pain[MeSH] OR facial pain[MeSH] OR trigeminal neuralgia[MeSH] OR temporomandibular disorders[MeSH] OR burning mouth syndrome[MeSH]) AND (dopamine[MeSH] OR dopamine receptor agonist[MeSH] OR dopamine receptor antagonist[MeSH])

*MeSH : Le MeSH (Medical Subject Headings) est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical, et est constitué d'un ensemble de termes attribués comme mots clés aux articles indexés dans *Medline*.

Sur le *Web of Science* :

Dans la base de données SCI-E du *Web of Science* ont été cherché tous les documents pour lesquels un des termes suivants :«trigeminal pain" or "orofacial pain" or "trigeminal neuralgia" or "temporomandibular disorders" or "burning mouth syndrome", et le terme « dopamine » apparaissent simultanément soit dans le titre, le résumé ou les mots-clés.

A l'issue de ces recherches, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués pour ne retenir que les documents pertinents et supprimer les doublons.

Etape 2 : Recherche à partir des documents issus de l'étape précédente.

Les références bibliographiques de chaque document retenu dans l'étape 1 ont été examinées avec attention pour éventuellement collecter de nouveaux articles.

Etape 3 : Recherche libre

De plus, nous avons menée une recherche libre sur Internet à l'aide de plusieurs moteurs de recherche (de type *Google*, *Scholar Google*, *Qwant*,...) en partant de termes relatifs à la douleur orofaciale (ex. « orofacial pain », « trigeminal neuralgia », « burning mouth syndrome »,...) et de termes relatifs à la

dopamine (ex. « dopamine », « L-dopa »,...) pour collecter des publications d'intérêt n'ayant pas été trouvées lors des deux étapes précédentes.

Pour chaque document retenu, les informations suivantes ont été collectées :

- la référence de chaque article : auteurs, titre de l'article, nom de la revue scientifique dans laquelle est publié l'article, et l'année de publication,
- le nombre de patients (pour les études cliniques),
- le type de douleur (et modèle expérimental pour les études précliniques),
- le mode de mesure de la douleur,
- le nom des produits/médicaments agissant sur le système dopaminergique et les mécanismes mis en oeuvre,
- les principaux résultats obtenus,

Ces données ont été enregistrées dans un fichier *Excel*, permettant ainsi une manipulation et un traitement plus aisés des données.

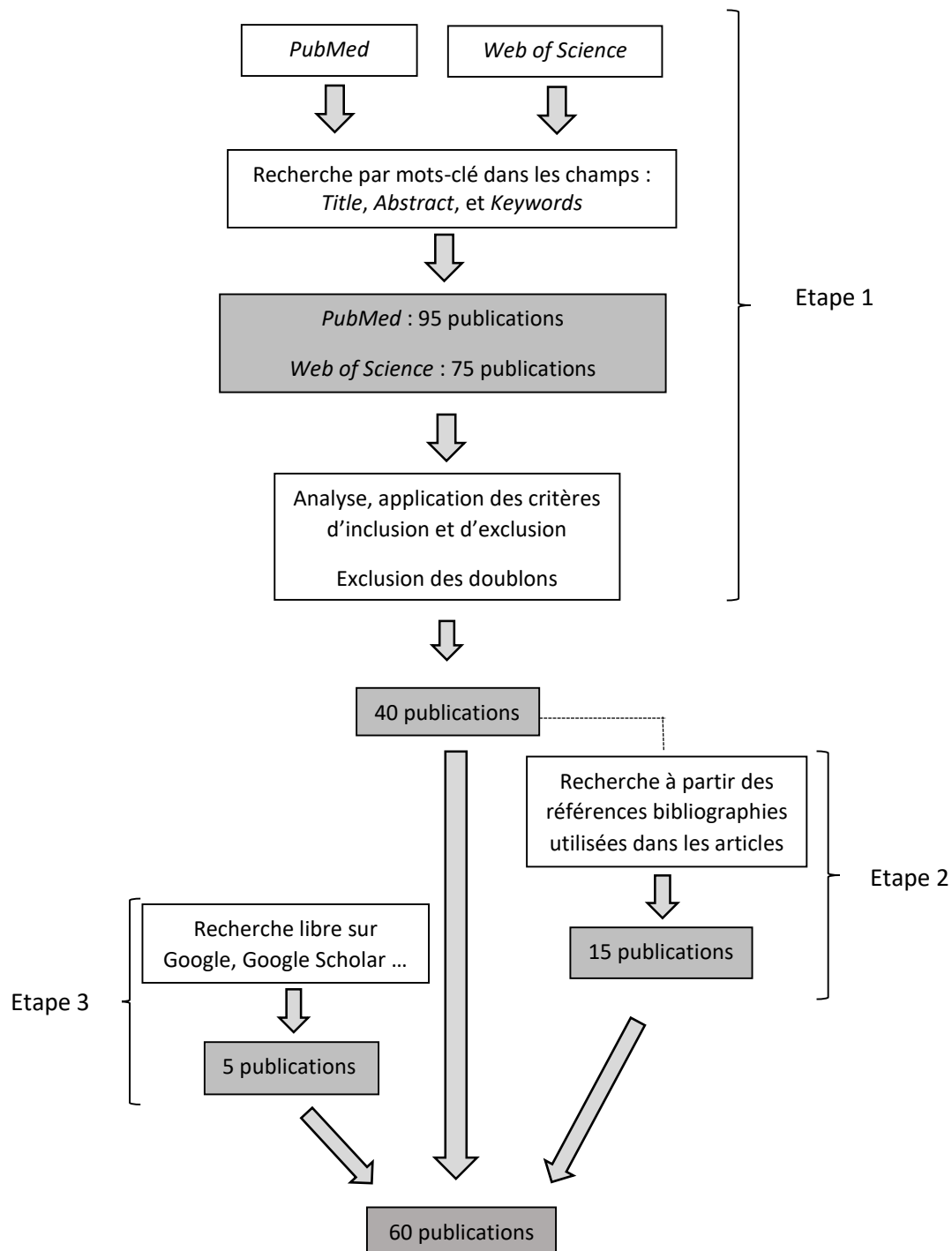
Enfin, une recherche a été menée sur le site *ClinicalTrials.gov* qui est un registre d'essais cliniques en ligne tenu par l'*United States National Library of Medicine* au nom des *National Institutes of Health (NIH)* pour voir si d'éventuels essais cliniques visant à étudier l'implication de la dopamine dans la douleur orofaciale étaient en cours de réalisation.

3.3 Résultats

La première étape de la procédure de recherche que nous avons suivie a permis de présélectionner 95 articles pour la base de données *Pubmed* et 75 articles pour la base *Web of Science SCI-E*, et, après examen et application des étapes 2 et 3, 60 articles ont été retenus et utilisés pour notre étude (cf. figure 2).

Concernant la recherche sur le site *Clinicaltrials.gov*, nous n'avons trouvé aucun essai clinique en cours. Néanmoins, il n'est pas exclu que des études sur l'implication de la dopamine dans la douleur orofaciale fassent partie d'essais cliniques en cours, mais ne constituent pas l'objectif majeur de ces essais, et ne peuvent donc pas être détectées aisément. Une recherche plus approfondie serait nécessaire pour clarifier ce point, mais cela dépasse le champ de notre étude.

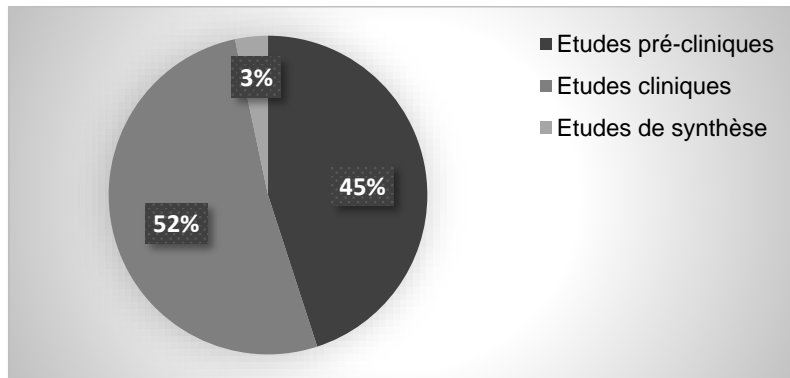
Figure 2 : Diagramme de flux pour la revue systématique de la littérature scientifique et médicale sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale



Source : Auteur, 2022.

Les 60 études retenues ont été réparties en 3 groupes : études précliniques, études cliniques et études de synthèse (cf. figure 3).

Figure 3 : Répartition des études sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale

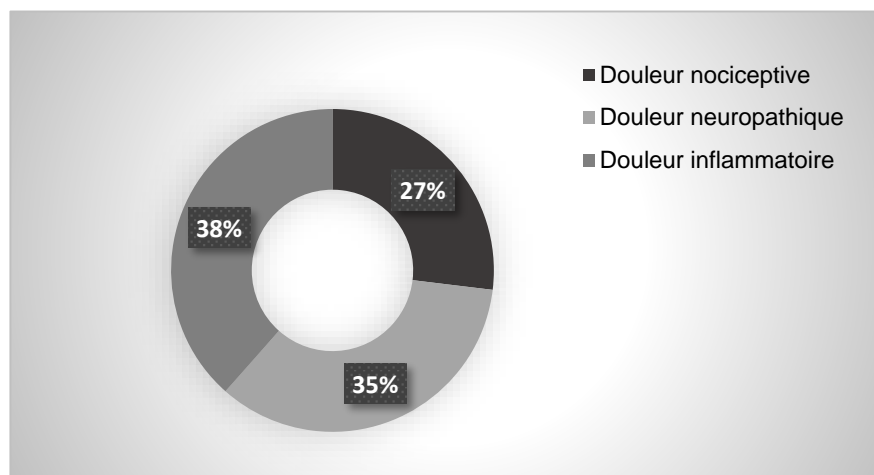


Source : Auteur, 2022.

3.3.1 Études précliniques

Ce premier groupe, qui rassemble les études précliniques (cf. tableau 2), est constitué de 27 articles publiés entre 1981 et 2020 et, dans ce groupe, hormis une étude menée sur des primates, tous les travaux ont été menés sur des rongeurs (rats ou souris). La douleur orofaciale d'origine neuropathique (DOFn) et/ou idiopathique est étudiée dans 9 études (soit 35%), et la douleur orofaciale d'origine inflammatoire (DOFi) est étudiée dans 10 études (soit 38%), alors que le rôle de la dopamine sur la douleur orofaciale d'origine nociceptive n'a fait l'objet que de 7 études (soit 27%), la dernière étude s'étant intéressée à la distribution des récepteurs D2 dans les ganglions trigéminaux sans aucune stimulation douloureuse (cf. figure 4).

Figure 4 : Répartition des études précliniques en fonction du type de douleur



Source : Auteur, 2022.

Tableau 2 : Études précliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale

Référence Auteurs, Revue, Année de publication	Type de douleur, (Espèce animale)	Modèle expérimental	Test/mesure de la douleur	Structure ciblée	Traitement pharmacologique/ expérimental	Principales conclusions
Sheng et Coll., <i>The Journal of Clinical Investigation -Insight</i> , 2020 (40)	Douleur neuropathique (Souris)	CCI-IoN	Test de Von Frey Tests de comportement anxiodépresseur	Cortex orbitaire ventrolatéral (COVL)*	Acide Homocystéique, SKF38393, SCH-23390, Quinpirole	L'activation pharmacologique des récepteurs D1 (mais pas des récepteurs D2) du COVL atténue les comportements dépressifs induits par CCI-IoN.
Liu et coll., <i>Molecular Neurobiology</i> , 2020 (41)	Douleur neuropathique (Souris)	CCI-IoN	Von Frey et différents tests de préférence de place en temps réel Western blot, Coloration par immunofluorescence dans le cortex cingulaire antérieur (ACC)	ACC	Activation optogénétique des récepteurs D1 et D2	L'activation des récepteurs D1 augmente la douleur induite par CCI-IoN dans ses phases précoce et tardive. L'activation des récepteurs D2 diminue la douleur dans sa phase tardive.
Araya et coll., <i>Pain</i> , 2020 (42)	Douleur inflammatoire (Rat)	Incision intrabuccale	Western blot Analyse immuno- histochimique de l'expression de la tyrosine hydroxylase	Noyau accumbens (NAc)		La douleur postopératoire entraîne une diminution de l'activité dopaminergique.
Fu et coll., <i>Molecular Pain</i> , 2020 (43)	Douleur neuropathique (Rat)	CCI-IoN	Von Frey	Striatum	STI571 (Inhibiteur de c-Abl)	La tyrosine kinase C-Abl peut s'activer anormalement en présence de neuroinflammation dans les neurones dopaminergiques. Cela peut conduire à une activation secondaire de la tyrosine kinase p38 qui provoque à son tour une perte neuronale dans le striatum et l'apparition de la DOFn. La protection de ces neurones dopaminergiques en bloquant la voie de signalisation c-abl-p38 dans le striatum peut être une des pistes potentielles pour le traitement de la DOFn.
Matini et coll., <i>Journal of Pain Research</i> , 2020 (44)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	Aire Tegmentale Ventrale (ATV)	SCH-23390 (antagoniste des récepteurs D1) Sulpiride (antagoniste des récepteurs D2), Carbachol (agoniste non sélectif des récepteurs cholinergiques qui activent l'hypothalamus latéral -LH)	La stimulation chimique de l'LH à l'aide de carbachol active les neurones dopaminergiques de l'ATV, et participe ainsi à la modulation de la DOFi L'administration intra-ATV de SCH-23390 ou de sulpiride diminue l'effet l'antinociceptif induit par l'injection de carbachol dans l'LH pendant les deux phases du test.
Maegawa et coll., <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020 (45)	Douleur neuropathique (Rat)	CCI-IoN	Von Frey	Noyaux de la région A11 du diencéphale	Quinpirole (agoniste D2) Muscimol (agoniste GABA) 6-OHDA (toxine dopaminergique)	Le quinpirole et le muscimol soulagent la DOFn. Une lésion dopaminergique au niveau du noyau A11 augmente la DOFn. La voie dopaminergique descendante du noyau A11 vers le Sp5C est impliquée dans la modulation de la DOFn.
Maegawa et coll., <i>PlosOne</i> , 2019 (46)	Douleur Inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	Le noyau paraventriculaire (PVN)	6-OHDA	La dénervation dopaminergique nigrostriatale provoque une hyperalgésie orofaciale et le PVN peuvent être impliqués dans l'hyperalgésie.
Liu et coll., <i>Pain</i> , 2019 (47)	Douleur neuropathique (Souris)	CCI-IoN	Von Frey	Noyau A11 Sp5C (sous noyau caudal du Complexe Sensitif Trigéminal)	SCH-23390 Spiperone (antagoniste D2)	Le SCH-23390 intra Sp5C inhibe la DOFn. La Spiperone intra Sp5C augmente la DOFn et bloque l'analgésie provoquée par la stimulation du noyau A11. La voie dopaminergique descendante du noyau A11 vers Sp5C est impliquée dans la modulation de la DOFn.

Tableau 2 : Études précliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite)

Référence Auteurs, Revue, Année de publication	Type de douleur, (Espèce animale)	Modèle expérimental	Test/mesure de la douleur	Structure ciblée	Traitement pharmacologique/ expérimental	Principales conclusions
Shafiei et coll., <i>Physiology & Behavior</i> , 2018 (48)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	LH NAC	SCH-23390 Sulpiride Carbachol	Une voie neurale allant de la LH au NAC contribue à la modulation de la DOFi par l'intermédiaire des récepteurs dopaminergiques D1/D2.
Dieb et coll., <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2016b (27)	Douleur neuropathique (Rat)	CCI-IoN Lésion dopaminergique de la voie nigrostriatale	Von Frey	Substance noire pars compacta (SNpc)	Bromocriptine (agoniste D2) SKF-81297 (agoniste D1) 6-OHDA	Le manque dopaminergique nigrostriatal bilatéral aggrave la DOFn post-traumatique. L'administration de bromocriptine mais pas SKF81297 atténue la DOFn.
Dieb et coll., <i>European Journal of Pain</i> , 2016a (49)	Douleur neuropathique (Rat)	CCI-IoN Lésion chimique de la voie nigrostriatale dopaminergique	Von Frey	SNpc Sp5C	Bromocriptine Sulpiride 6-OHDA	L'épuisement dopaminergique nigrostriatal unilatéral ou bilatéral provoque une allodynie mécanique statique (AMS) orofaciale. L'administration de bromocriptine atténue L'AMS. Un réseau neuronal composé de PKCγ-pERK1/2 dans le Sp5C est impliqué dans cette AMS orofaciale.
Abdallah et coll., <i>Pain</i> , 2015 (24)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	Noyau A11	Muscimol 6-OHDA	Le noyau A11 est impliqué dans le traitement de la DOFi. La DOFi active les neurones GABAergiques dans le noyau A11. La DOFi inhibe les voies dopaminergiques descendantes.
Maegawa et coll., <i>Neuroscience Research</i> , 2015 (50)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	Faisceau Médian du Télocéphale (FMT)	6-OHDA	La déplétion dopaminergique dans le FMT, modèle de la maladie de Parkinson, augmente les frottements de la face dans le test de formol, L'expression de c-Fos et de pERK dans le Sp5C est augmentée suite à la lésion dopaminergique nigrostriatale
Dieb et coll., <i>Brain and Behavior</i> , 2014 (23)	Douleur neuropathique (Rat)	Lésion chimique de la voie nigrostriatale dopaminergique	Stimulation mécanique Jet d'air sur la région orofaciale	SNpc	Bromocriptine Sulpiride 6-OHDA	La déplétion dopaminergique nigrostriatale unilatérale ou bilatérale provoque une allodynie mécanique dynamique (AMD) dans la région orofaciale La bromocriptine peut diminuer l'AMD orofaciale. Un réseau neuronal composé de PKCγ-pERK1/2 dans le Sp5C est impliqué dans l'AMD orofaciale.
Reisi et coll., <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i> , 2014 (51)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection du formol	Frottement de la face	Région dorsale de l'hippocampe (CA1)	SKF-38393 Quinpirole Sulpiride SCH-23390 Morphine Naloxone	Les neurones opioïdiques exercent des effets antinociceptifs par modulation du système dopaminergique dans la région cérébrale CA1.
Shamsizadeh et coll., <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i> , 2013 (52)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol	Frottement de la face	CA1	SKF-38393 SCH-23390 Quinpirole Sulpiride	Les récepteurs dopaminergiques de la région CA1 jouent un rôle important dans la DOFi.

Tableau 2 : Études précliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite)

Référence Auteurs, Revue, Année de publication	Type de douleur, (Espèce animale)	Modèle expérimental	Test/mesure de la douleur	Structure de ciblée	Traitement pharmacologique/ expérimental	Principales conclusions
Lapirot et coll., <i>Pain</i> , 2011 (25)	Douleur inflammatoire (Rat)	Douleur induite par injection de formol et de capsaïcine	Frottement de la face	Corne Dorsale Médullaire (CDM)	Quinpirole Sulpiride	La dérégulation des récepteurs dopaminergiques de la CDM est impliquée dans les symptômes douloureux diffus telle que la douleur spontanée ou évoquée mais aussi dans le phénomène de wind-up et les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN).
Barceló et coll., <i>Journal of Neural Transmission</i> , 2010 (37)	Douleur nociceptive (Rat)	Stimulation électrique de la pulpe dentaire	Réflexe d'ouverture de la gueule (ROG)	Striatum	Apomorphine Acide kainique (dans la région bulbaire rostromotrice -RBR)"	Des lésions électriques ou chimiques du globus pallidus, de la substantia nigra pars reticulata, du noyau subthalamique et du RVM bloquent l'inhibition du ROG par stimulation striatal. "La RBR pourrait être un des éléments qui interviennent dans le système neuronal participant à la modulation de la partie nociceptive du ROG par le striatum".
Belforte et Pazo, <i>Journal of Neurophysiology</i> , 2005 (53)	Douleur nociceptive (Rat)	Stimulation électrique de la pulpe dentaire	Réflexe d'ouverture de la gueule (ROG)	Striatum	Glutamate	L'activation du striatum par micro-injection de glutamate inhibe le ROG. Le striatum pourrait être impliqué dans la modulation de la douleur orofaciale.
Ellrich, <i>Brain Research</i> , 2005 (54)	Douleur nociceptive (Souris)	Stimulation électrique des muscles de la langue	ROG	-	Quinpirole Sulpiride	Le récepteur dopaminergique de type D2 est impliqué dans la dépression à long terme du traitement sensorimoteur orofacial.
Belforte et coll., <i>Brain Research</i> , 2001 (55)	Douleur nociceptive (Rat)	Stimulation électrique de la pulpe dentaire	ROG	Striatum	Glutamate	La stimulation électrique et chimique unilatérale du striatum produit une modulation de la douleur biphasique (inhibition ou facilitation) avec des effets inhibiteurs dominants sur le ROG.
Yamashiro et coll., <i>Brain Research</i> , 2000 (56)	Douleur inflammatoire (Rat)	Lésion par mouvement dentaire des molaires maxillaires	Non mesuré	Sp5C	Aucun traitement médicamenteux	Les concentrations dorsales mais non ventrales (dans la moelle épinière) de monoamine (sérotonine, dopamine, et noradrénaline) sont plus importantes chez les rats lésés que chez les rats témoins. La dopamine est impliquée dans la DOFi.
Gear et coll., <i>The Journal of Neuroscience</i> , 1999 (57)	Douleur nociceptive (Rat)	Stimulation électrique de la pulpe dentaire Douleur induite par la capsaïcine sous-cutané Immersion des pattes dans un bain thermostaté.	ROG Douleur spontanée	NAC	Capsaïcine Morphine Naloxone Flupentixol (antagoniste D1 & D2) Bupivacaïne	Les stimuli nociceptifs intenses diminuent nettement le ROG. Ces effets antinociceptifs sont bloqués par la micro-injection de flupentixol or Naloxone dans le NAC. Des interactions opioïdo-dopaminergiques dans le NAC sont impliquées dans cette modulation.

Tableau 2 : Études précliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite et fin)

Référence Auteurs, Revue, Année de publication	Type de douleur, (Espèce animale)	Modèle expérimental	Test/mesure de la douleur	Structure du ciblée	Traitement pharmacologique/ expérimental	Principales conclusions
Peterfreund et coll., <i>Anesthesia & Analgesia</i> , 1995 (58)	Non précisé (Rat)	Étude moléculaire et histologique sans test comportemental de la douleur	Aucune mesure de douleur	Ganglion trigéminal (GT)	Aucun traitement médicamenteux	Le GT contient des récepteurs dopaminergiques de type D2. Les récepteurs dopaminergiques D2 peuvent avoir un rôle dans les syndromes douloureux cliniques.
Sakai et coll., <i>Pain</i> , 1981 (59)	Douleur neuropathique (Rat)	Test induit par l'injection de picrotoxine	Douleur provoquée par stimulation tactile ou électrique appliquée sur le museau du rat, Electromyogramme du muscle tibial antérieur gauche.	Sp5C	Liste non exhaustive : Dopamine (DA) L-dopa (+carbidopa) Apomorphine (Apo) Noradrénaline (NA) 5-hydroxytryptamine (5HT) Acétylcholine(ACh) Carbamylcholine GABA Glycine Picrotoxine (antagoniste GABA)	L'administration intra-cisternale de NA, DA, 5HT, GABA, ou glycine, clonidine, et L-dopa (plus carbidopa) ou 5-hydroxytryptophane supprime l'hyper irritabilité cutanée orofaciale induite par l'injection intracisternale de picrotoxine. Par contre, les agents cholinergiques et l'Apo sont inefficaces sur ce modèle.
Young et coll., <i>J Neurosurgery</i> , 1981 (60)	Douleur nociceptive (Singe)	Stimulation électrique de la pulpe dentaire ou stimulation faciale mécanique (aiguille) chez le singe ayant subi une tractotomie trigéminal.	Seuils d'évitement lors de l'application du stimulus		L-dopa	La L-dopa n'affecte pas la réponse douloureuse à la stimulation dentaire, mais présente des effets pronociceptifs sur la stimulation faciale cutanée.
Chen et Pomeranz, <i>Brain Research</i> , 1981 (61)	Douleur nociceptive (Souris)	Application d'une stimulation thermique sur le museau	Latence de la réponse vocale		L-dopa	L'analgésie induite par électroacupuncture est renforcée par l'administration de L-dopa.

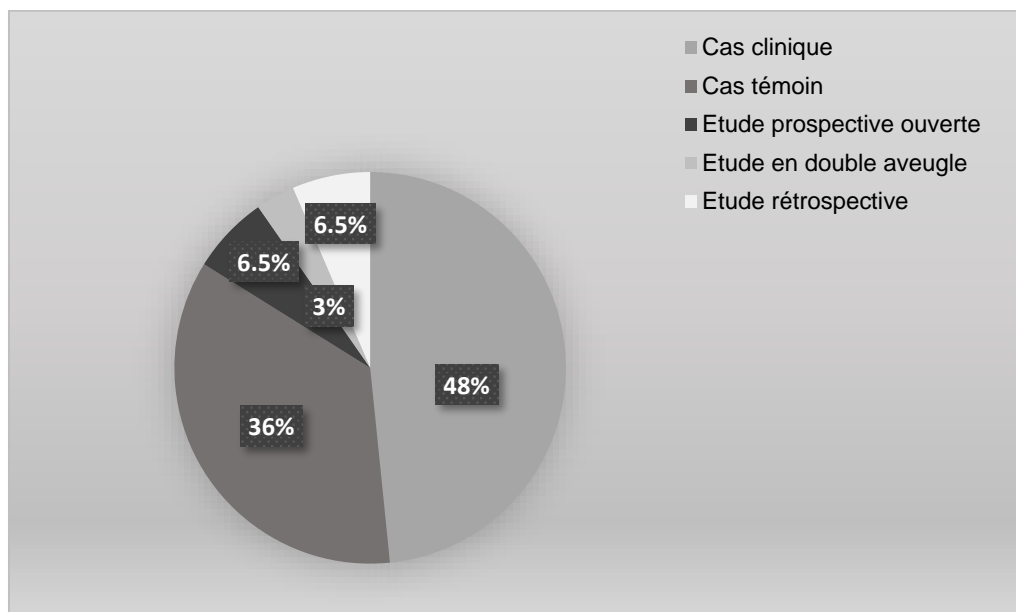
CCI-IoN : Constriction Chronique du Nerf Infraorbitaire, CA1 : Corne d'Ammon 1, DOFi : Douleur Orofaciale inflammatoire, DOFn : Douleur Orofaciale neuropathique, 6-OHDA : 6-Hydroxydopamine, GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique, L-dopa : Lévodopa, SNpc : Substance noire pars compacta, Sp5C : Spinal Trigeminal Nucleus Caudalis. La liste des abréviations utilisée dans ce mémoire est disponible page 13.

Source : Auteur, 2022

3.3.2 Études cliniques

Le deuxième groupe rassemble les études cliniques (cf. tableau 3). Les 31 études retenues ont été publiées entre 1976 et 2021. Parmi celles-ci, plus de la moitié, soit 17 études (54,8%), se sont intéressées au Burning Mouth Syndrome, 6 (19,3%) à la névralgie trigéminal, 2 (6,4%) à l'odontalgie atypique, 2 (6,4%) à l'algie faciale atypique ; les 4 études restantes étaient chacune dédiées à un type de douleur différent (douleur myofaciale, douleur temporo-mandibulaire myofasciale, douleur orofaciale neuropathique, et douleur cervico-faciale post cancéreuse). Ces études étaient par ordre de fréquence : 15 cas cliniques « case report », 11 études avec cas-témoins, 2 études prospectives ouvertes, 2 études rétrospectives et 1 étude croisée en double aveugle (cf. figure 5). Pour ces études, plusieurs systèmes de mesures ont été utilisés pour évaluer et/ou quantifier la douleur : l'autoévaluation par Echelle Visuelle Analogique (EVA) ou une simple déclaration ont été utilisées dans plus d'une vingtaine d'études ; d'autres méthodes/techniques tels l'analyse sanguine, l'imagerie par émission de positons, l'analyse électrochimique du liquide céphalo-rachidien, le réflexe de clignement de l'œil ou l'évaluation quantitative sensorielle (Quantitative Sensory Testing, QST) ont aussi été mises en œuvre (cf. tableau 3).

Figure 5 : Répartition des études cliniques en fonction du type d'étude



Source : Auteur, 2022.

Tableau 3 : Études cliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale

Référence Auteurs, Revue, Année	Type de douleur	Plan d'étude	Nombre de patients/sujets	Tests/mesures de la douleur	Médicaments, traitement	Principaux résultats
Du et coll., <i>World Journal of Clinical Cases</i> , 2021 (62)	Burning Mouth Syndrome (BMS)	Étude rétrospective	8 patients (3 hommes, 5 femmes)	EVA	Pramipexol, agoniste des récepteurs dopaminergiques D2, (0.25-0,50 mg/jour), pendant 2 à 8 semaines	Les agonistes D2 peuvent soulager le BMS.
Al-Mudhafar et coll., <i>Annals of the Romanian Society for Cell Biology</i> , 2021 (63)	Douleur myofaciale	Etude prospective avec cas-témoins	33 patients et 25 sujets sains	EVA	Corticostéroïdes : injection aux points de déclenchement de la douleur (trigger points)	Augmentation des taux plasmatiques de dopamine (DA) chez les patients souffrant de douleurs myofaciales Diminution du score de douleur et des niveaux plasmatiques de DA après injection de corticostéroïdes aux points de déclenchement de la douleur.
Kolkka et coll., <i>European Journal of Pain</i> , 2019 (64)	BMS	Étude prospective avec cas-témoins	45 patients (43 femmes) et 32 sujets sains (30 femmes)	Tests réflexes de clignement par stimulation des nerfs supraorbitaux, mentonniers et linguaux Tests sensoriels quantitatifs (QST) PCR-RFLP	-	Les patients montrent une hypoesthésie thermique dans la distribution du nerf lingual compatible avec une neuropathie des fibres fines. Le polymorphisme 957C>T du gène RD2 influence la sensibilité thermique chez les patients BMS.
Tu et coll., <i>Journal of Pain Research</i> , 2019 (65)	OA	Étude rétrospective	82 patients (dont 82 % de femmes)	EVA Échelle de catastrophisation de la douleur Echelle auto-évaluative de dépression (EAD).	Antidépresseurs tricycliques (ATC) sous forme d'amitriptyline (5 à 10 mg/jour). Aripiprazole (APZ); en tant qu'agoniste partiel de la dopamine D2 (0,3 à 0,5 mg et titré jusqu'à 1,5 à 2,0 mg/jour) administré seul (16 patients) ou associé à des ATC (20 patients)	Les ATC peuvent être efficaces pour le traitement des OA, L'aripiprazole utilisé en combinaison avec un ATC, peut être efficace pour traiter l'OA. L'utilisation des agonistes D2 seuls ou en combinaison avec un ATC entraîne moins d'effets secondaires. Ces résultats peuvent fournir une bonne base pour une étude prospective afin de vérifier l'efficacité de DA utilisée seule ou en combinaison avec un ATC comme option thérapeutique dans la prise en charge de l'OA.
Cárcamo Fonfria et coll., <i>Neurología</i> , 2017 (66)	BMS	Série de cas cliniques	6 patientes (femmes)	Auto-évaluation*	Pramipexol : 0.18-0.70 mg/jour	Les auteurs recommandent les agonistes dopaminergiques comme option de traitement en première intention pour le BMS.
Takenoshita et coll., <i>BioPsychoSocial Medicine</i> , 2017 (67)	BMS	Cas cliniques	2 patientes (64 et 68 ans)	EVA	APZ : 0,5-1 mg en supplément de l'amitriptyline	L'augmentation d'APZ à faible dose peut être un traitement efficace du BMS quand une réponse adéquate n'est pas obtenue par monothérapie d'amitriptyline.
Takenoshita et coll., <i>Pain Medicine</i> , 2017 (68)	OA	Cas cliniques	3 patientes (39, 54 et 58 ans)	Auto-évaluation	APZ : 3 mg, APZ : 1- 2 mg +mirtazapine : 7,5 mg.	Début d'amélioration des symptômes douloureux 3-4 semaines après la première dose.
Umezaki et coll., <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> , 2016 (69)	BMS	Cas clinique	1 patiente de 66 ans	Auto-évaluation	APZ : 1 mg/jour	Une faible dose d'APZ peut être efficace pour traiter le BMS.

Source : Auteur, 2022.

Tableau 3 : Études cliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite)

Référence Auteurs, Revue, Année	Type de douleur	Plan d'étude	Nombre de patients/sujets	Tests/mesures de la douleur	Médicaments, traitement	Principaux résultats
Dawson et coll., <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2016 (70)	Douleur temporo- mandibulaire myofasciale (DTMM)	Étude prospective avec cas-témoins	15 patients (11 femmes) vs 15 sujets sains (11 femmes)	EVA	Aucun traitement médicamenteux	La dopamine dans le plasma est augmentée chez les patients souffrant de DTMM. La dopamine périphérique peut être impliquée dans la DOF.
Jääskeläinen et coll., <i>Pain</i> , 2014 (71)	Douleur orofaciale neuropathique	Étude prospective avec cas-témoins	16 patients (14 femmes) vs 29 sujets sains (18 femmes)	QST	Aucun traitement médicamenteux	Les patients avec un génotype 957TT sont plus aptes à développer une douleur intense que les patients ayant d'autres génotypes. La régulation génétique de la fonction de récepteurs D2 par le polymorphisme 957C>T semble influencer la sensibilité thermique et de la douleur, sa modulation par stimulation magnétique transcrânienne répétitive, et la susceptibilité à la douleur neuropathique.
Prakash et coll., <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 2012 (72)	BMS	Série de cas cliniques	5 patients (2 hommes, 3 femmes) dont 4 souffrant du syndrome « des jambes sans repos »	Auto-évaluation	Lévodopa (L-dopa) + Carbidopa**	L'association lévodopa/carbidopa (110/10 mg per os deux fois par jour) soulage la douleur de BMS. Un sous-groupe de patients BMS peut être une variante phénotypique du syndrome de jambes sans repos (SJR), et les médicaments dopaminergiques peuvent être utiles chez eux.
Coon et Laughlin, <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2012 (73)	BMS	Cas clinique	1 patiente (65 ans) atteinte de la maladie de Parkinson	Sensation subjective de brûlure dans la cavité buccale	Lévodopa + Carbidopa Pramipexol (agoniste des récepteurs D2)	L'association lévodopa/carbidopa (comprimé de 100/25 mg titré à une dose de 1,5 comprimé trois fois par jour) provoque un BMS La prise de pramipexol (1,25 mg 3 fois par jour per os) conduit à une résolution complète du BMS.
Rodriguez-Cerdeira et Sanchez-Blanco, <i>Journal of Clinical Medicine and Research</i> , 2012 (74)	BMS	Étude prospective ouverte	22 patientes (femmes)	EVA HAM-D, HAM-A : Echelles Hamilton pour l'évaluation de la dépression (D), et de l'anxiété (A) (resp.) CGI-S : Indice de gravité de la maladie CGI-EI : Indice d'efficacité de l'échelle d'impression globale	Amisulpiride : antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2/D3 de haute sélectivité	Une amélioration du BMS est observée 6 semaines après le début du traitement à l'amisulpiride (50 mg/jour), Des diminutions de la dépression et de l'anxiété sont observées à la fin de la huitième semaine de traitement à l'amisulpiride (50 mg/jour). Les échelles CGI-S et CGI-EI ont montré une amélioration constante sur 8 semaines.
Park et coll., <i>Journal of Korean Academy of Rehabilitation Medicine</i> , 2010 (75)	NT	Cas clinique	1 homme (48 ans) victime d'un infarctus de l'artère cérébrale moyenne gauche	Évaluation subjective	Bromocriptine, agoniste des récepteurs dopaminergiques D2	L'administration de bromocriptine peut provoquer une névralgie essentielle du trijumeau.
Terai et coll., <i>Pain Medicine</i> , 2010 (76)	BMS	Série de cas cliniques	23 patients	EVA	Sulpiride (150 mg/jour) : antagoniste des récepteurs D2	16 patients ont montré une réponse positive au sulpiride 4 à 6 semaines après le début du traitement.
Stuginski-Barbosa et coll., <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2008 (77)	BMS	Cas clinique	1 patiente (68 ans)	EVA	Pramipexole (0,75mg/nuit)	Le pramipexole peut être utile dans le traitement du BMS.

Tableau 3 : Études cliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite)

Référence Auteurs, Revue, Année	Type de douleur	Plan d'étude	Nombre de patients/sujets	Tests/mesures de la douleur	Médicaments, traitement	Principaux résultats
Ueda et coll., <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> , 2008 (78)	BMS	Cas cliniques	2 patients (une femme de 54 ans, un homme de 51 ans)	Auto-évaluation	Olanzapine: antagoniste des récepteurs de la sérotonine et de la dopamine (2,5-5 mg/jour).	L'olanzapine peut être utile dans le traitement du BMS.
Demarosi et coll., <i>Minerva stomatologica</i> , 2007 (79)	BMS	Étude prospective ouverte	44 patients (40 femmes, 4 hommes)	EVA	Lévosulpiride : antagoniste des récepteurs D2. 50 mg 2 fois / jour pendant 8 semaines.	Les résultats de cette étude sont difficiles à analyser: - chez 28 patients, aucune réduction des scores EVA de douleur. - chez 11 patients, pas d'amélioration voire aggravation du score EVA après traitement. - Chez 28 patients, amélioration des scores EVA; le lévosulpiride est plus efficace chez les patients qui ont récemment développé une sensation orale de brûlure et de piqure.
Gick et coll., <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 2004 (80)	BMS	Cas clinique	1 homme (73 ans)	Auto-évaluation	Olanzapine (5 mg/ jour)	L'olanzapine élimine la sensation de brûlure et normalise la perception du goût. L'olanzapine pourrait être une alternative pour le soulagement du BMS.
Hagelberg et coll., <i>Pain</i> , 2003b (81)	BMS	Étude prospective avec cas-témoins	10 patientes, 11 sujets sains (femmes)	Imagerie de type Tomographie par Emission de Positons (TEP)	11Craclopride: antagoniste des récepteurs D2 11C-NNC756 : antagoniste de la dopamine D1	L'11C-NNC756 absorbé ne permet pas de différencier les patients BMS et les sujets sains. L'absorption de l'11C-raclopride par le putamen est plus importante chez les patients BMS que chez les sujets sains. Une diminution de la dopamine endogène peut être impliquée dans le BMS
Hagelberg et coll., <i>Pain</i> , 2003a (82)	AFA	Étude prospective avec cas-témoins	8 patientes, 22 contrôles (11 pour 1Craclopride et 11C- NNC756 et 11 pour 18F-FDOPA)	Imagerie TEP	11Craclopride 11C-NNC756 18F-FDOPA (forme fluorée de la L-dopa)	Les absorptions striatales de 18F-FDOPA ou de 11C-NNC756 entre les patients d'AFA et les contrôles sont identiques. Une absorption plus importante de 11C-craclopride dans le putamen gauche est détectée dans le groupe de patients AFA. Une altération du système dopaminergique nigrostriatal peut être impliquée dans l'AFA.
Maina et coll., <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> , 2002 (83)	BMS	Etude prospective ouverte	76 patients répartis en 3 groupes,	EVA	Amisulpride (50 mg/jour), Paroxétine (20 mg/jour), Sertraline (50 mg/jour).	L'amisulpride, la paroxétine, et la sertraline sont efficaces et bien tolérés dans le traitement du BMS à court terme. Cependant, l'amisulpride montre une meilleure observance durant la première semaine de traitement et une réponse plus précoce par rapport à la paroxétine et à la sertraline.
Jääskeläinen et coll., <i>Pain</i> , 2001 (84)	BMS	Etude prospective avec cas-témoins	10 patientes, 14 sujets sains (femmes)	Imagerie TEP	6-[18F]Fluorodopa (FDOPA)	La recapture striatale (noyau caudé et putamen) de FDOPA est diminuée chez les patientes BMS suggérant une inhibition dopaminergique dysfonctionnelle.
Jääskeläinen et coll., <i>Pain</i> , 1997 (85)	BMS	Étude prospective avec cas-témoins	11 patients (femmes) vs 10 contrôles (femmes)	Réflexe de clignement des yeux (Blink Reflex -BR)	Aucun traitement médicamenteux	Les patients de BMS montrent plus fréquemment les composants R3 du BR liés à la douleur. Ces résultats offrent une preuve indirecte de l'implication du système dopaminergique central dans le BMS, puisque le BR est contrôlé indirectement par le DA central.

Tableau 3 : Études cliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale (suite et fin)

Référence Auteurs, Revue, Année	Type de douleur	Plan d'étude	Nombre de patients/sujets	Tests/mesures de la douleur	Médicaments, traitement	Principaux résultats
Strittmatter et coll., <i>Headache</i> , 1997 (86)	NT	Étude prospective avec cas-témoins	16 patients vs 15 contrôles (patients neurologiques sans NT)	Radioimmunoanalyse ou/et détection par chromatographie de neuropeptides (substance P et somatostatine) et de métabolites des monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans le liquide céphalorachidien (LCR)	Aucun traitement médicamenteux	Diminution de la dopamine, de la sérotonine, de la noradrénaline ainsi que de la somatostatine mais augmentation de la substance P chez les patients souffrant de NT par rapport au groupe contrôle. Un co-dysfonctionnement des monoamines et des peptides peut être impliqué dans la NT.
Khurana et Mayer, <i>Headache</i> , 1997 (87)	Neuropathie sensorielle trigéminal	Cas clinique	1 femme	Douleurs faciales,-brûlures, spontanées et provoquées (évaluation subjective) Réflexe de clignement des yeux Biopsie du nerf infraorbital (NIO)	L-dopa (500mg/jour par voie orale)	Aggravation de la douleur par la L-dopa. Perte des fibres de grand diamètre. La dopamine peut moduler la nociception trigéminal.
Bouckoms et coll., <i>Anesthesia Progress</i> , 1992 (88)	NT AFA Céphalée chronique (Chronic cluster headache) Douleur faciale post-traumatique	Étude prospective avec cas-témoins	66 patients dououreux vs un groupe de patients non dououreux ayant des maladies psychiatriques et neurologiques.	Détection électrochimique des monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans le liquide céphalorachidien	Aucun traitement médicamenteux	Les métabolites de la dopamine et de la sérotonine (mais pas de noradrénaline) sont moins importants dans la douleur faciale difficile à traiter par rapport aux patients témoins, Les systèmes centraux dopaminergiques et sérotoninergiques peuvent être simultanément dysfonctionnels lorsque la douleur faciale résiste au traitement.
Bouckoms et coll., <i>Aggressologie</i> , 1991 (89)	NT AFA	Étude prospective avec cas-témoins	66 patients dououreux vs un groupe de patients non dououreux ayant des maladies psychiatriques et neurologiques.	Détection électrochimique des métabolites des monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans le liquide céphalorachidien	Aucun traitement médicamenteux	La diminution des monoamines et l'augmentation de la substance P (mais pas des molécules d'opioïdes) sont impliquées dans la douleur trigéminal.
Lechin et coll., <i>Archives of neurology</i> , 1989 (90)	NT	Étude croisée en double aveugle	48 patients dont 24 hommes vs contrôles	Scores NT : échelle de 0 à 100 Analyse sanguine	Pimozide : antagoniste des récepteurs D2, D3 et D4 Carbamazépine : 300-1200 mg/jour	La carbamazépine et le pimozide réduisent les scores de NT. L'effet du pimozide est plus important que celui de la carbamazépine.
Lechin et coll., <i>Journal of Medicine</i> , 1988 (91)	NT	Cas cliniques	2 patientes	Douleur spontanée et provoquée (évaluation subjective)	Pimozide : 2 mg trois fois par jour	Une amélioration importante de NT est obtenue avec de faibles doses de pimozide. Il n'y a aucune influence du pimozide sur la dépression diagnostiquée dans ces deux cas.
Hodge et King., <i>Journal of Neurosurgery</i> , 1976 (92)	Douleur cervico- faciale post- cancéreuse	Série de cas cliniques	3 patients (1 homme, 2 femmes) ayant subi une rhizotomie cervicale seule et en combinaison avec une tractotomie trigéminal suite à une douleur cervicofaciale post- cancéreuse	Douleur spontanée et provoquée (Auto-évaluation)	L-dopa Méthylidopa: agoniste alpha-2 adrenergique	La L-dopa augmente la sensation de douleur. La méthylidopa diminue la sensation de douleur.

*Auto-évaluation : Evaluation subjective, le patient donne son évaluation personnelle de la douleur (légère, moyenne, intense, améliorée, aggravée,...). Carbido **: inhibiteur du métabolisme périphérique de la lévodopa (L-dopa),
AFA : Algie Faciale Atypique, BMS : Burning Mouth Syndrome, EVA : Échelle Visuelle Analogique, NT : Névralgie du Trijumeau, OA : Odontalgie Atypique, La liste des abréviations utilisées dans ce mémoire est disponible page 13.

3.3.3 Études de synthèse

Le troisième groupe, beaucoup plus réduit, est constitué de deux revues de littérature, l'une, publiée en 2004, synthétisant les connaissances acquises sur le rôle des récepteurs D2 dans la douleur orofaciale, et l'autre, publiée en 2012, compilant les données sur le rôle du striatum dans la douleur orofaciale (cf. tableau 4).

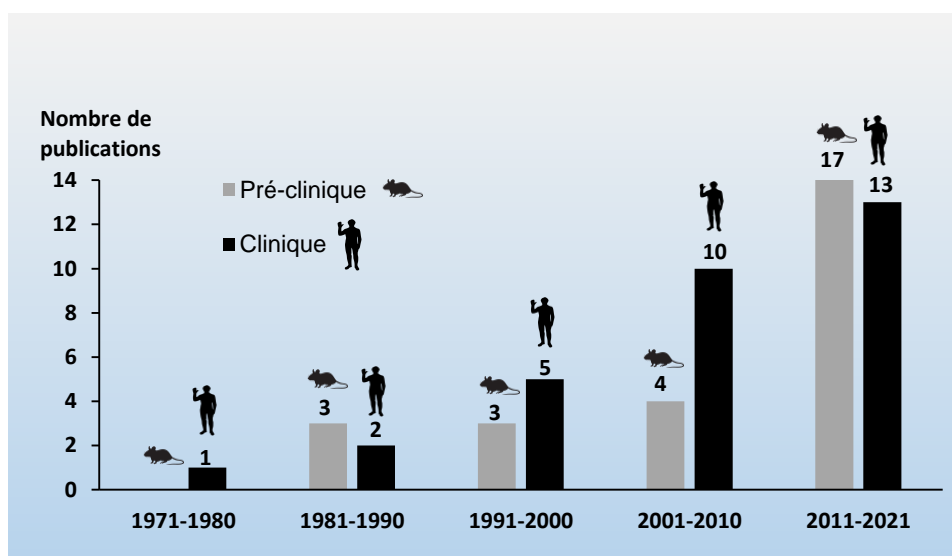
Tableau 4 : Études de synthèse sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale

Référence Auteurs, Revue, Année de publication	Objecif	Principaux résultats
Hagelberg et coll., <i>Pain</i> , 2004 (38)	Revue de la littérature sur le rôle des récepteurs striataux de la dopamine D2 dans la modulation de la douleur chez l'homme	Les récepteurs dopaminergiques D2 du striatum constituent une cible importante pour le diagnostic et le traitement de la douleur orofaciale chronique
Barceló et coll., <i>Cellular and Molecular Neurobiology</i> , 2012 (93)	Revue de la littérature sur le rôle du striatum dans la modulation de la douleur	Le striatum participe à l'analgésie endogène

Source : Auteur, 2022.

Si la première des 60 études sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale compilées dans notre étude a été publiée en 1976, le nombre de ces études a continuellement augmenté au cours des décennies suivantes, pour atteindre 30 études publiées lors de la période la plus récente (2011-2021) (cf. figure 6). De plus, il est intéressant de remarquer que si, durant les premières décennies (1971-2010), le nombre d'études cliniques est supérieur à celui des études précliniques, cette tendance s'est inversée durant la période 2011-2021.

Figure 6 : Évolution des études sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale depuis 1971



Source : Auteur, 2022.

3.3.4 Présentation par traitement/médication

De nombreux médicaments dopaminergiques ont été utilisés pour la prise en charge de certaines douleurs orofaciales neuropathiques/idiopathiques. Sont présentés dans le tableau suivant (cf. tableau 5) les principaux médicaments dopaminergiques, agonistes et antagonistes des récepteurs dopaminergiques avec leurs modes d'utilisation et leurs caractéristiques (dosages, mécanismes d'action et latence avant les premiers effets). Toutefois, il est utile de rester prudent quant à leur efficacité car les références sont de bas niveau de preuve scientifique (cas clinique, cas-témoin ou étude rétrospective).

Tableau 5 : Principaux médicaments dopaminergiques, agonistes et antagonistes utilisés pour la prise en charge de la DOFc

Médicaments dopaminergiques	Posologie	Mécanisme d'action	Type de douleur orofaciale chronique	Latence avant les premiers effets sur la douleur	Référence	Commentaires
Lévodopa/carbidopa	110/10mg per os 2 fois/jour	Lévodopa : précurseur de dopamine	BMS	3-5 jours, Les meilleurs résultats ont été montrés dans les 2-5 semaines qui suivent le début du traitement	(72,73)	La Lévodopa/Carbi peut être efficace dans le traitement d'un sous-groupe de patients BMS. Mais chez un autre patient, cela peut engendrer des BMS.
Aripiprazole	0.3–2.0 mg/jour	Agoniste partiel D2	BMS OA	4 semaines	(65,67–69)	Une faible dose d'aripiprazole est efficace dans le traitement du BMS et de l'OA.
Amisulpiride	50 mg/jour	Antagoniste sélectif de D2/D3	BMS	1-6 semaines	(74,83)	L'amisulpiride a des effets antalgiques sur certains patients souffrant de BMS.
Pramipexole	0.125- 0.75 mg	Agoniste sélectif de D2/D3	BMS	1-4 semaines	(73,77)	Les agonistes aux récepteurs dopaminergiques D2 peuvent être utilisés pour traiter le BMS.
Lévosulpiride:	50 mg, 2 fois/jour	Antagoniste D2	BMS	8 semaines	(79)	Le lévosulpiride n'a pas d'effet sur le BMS, mais il peut être efficace chez les patients qui ont récemment développé une sensation de brûlure buccale.
Sulpiride	150 mg/jour	Antagoniste D2	BMS	4-6 semaines	(76)	Le sulpiride peut soulager la douleur chez certains patients souffrant de BMS.
Olanzapine	5 mg/jour	Antagoniste dopamine/sérotonine	BMS	3 jours	(78,80)	L'olanzapine soulage la sensation de brûlure et normalise la perception gustative chez les patients BMS.
Pimozide	4-12 mg/jour	Antagoniste D2	TN	4 semaines	(90,91)	Le pimozide réduit considérablement la douleur de la névralgie trigéminal.

Source : Auteur, 2022.

3.4 Discussion

Les principaux résultats de cette revue de littérature sont :

- Plusieurs études cliniques démontrent que la dopamine, ses agonistes ou antagonistes peuvent être efficaces dans la prise en charge des douleurs orofaciales chroniques résistantes aux autres traitements,
- D'autres études précliniques récentes indiquent que le système dopaminergique central est impliqué dans la douleur orofaciale,
- Puisque seulement deux synthèses ont été trouvées, et qu'aucune d'entre elles n'est exhaustive ou systématique, la revue de la littérature que nous présentons est la première à mettre en évidence, collecter et discuter aussi largement les données scientifiques fondamentales et cliniques rapportant le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale.

Dans cette discussion, nous abordons également la possibilité d'utiliser des médicaments agissant sur la dopamine dans la prise en charge de la douleur orofaciale chronique neuropathique et idiopathique.

3.4.1 Études précliniques

Les premières études fondamentales s'intéressant au rôle de la dopamine centrale dans la douleur orofaciale remontent aux années 1980. Ces études ont montré une grande diversité des effets de la dopamine, de ses précurseurs et de ses dérivés dans le traitement de la douleur orofaciale (59–61). A titre d'exemple, Young et al., en 1981, ont étudié l'effet d'une tractotomie du nerf trijumeau au niveau de l'obex (rencontre de la moelle épinière avec la corne dorsale médullaire) sur la réponse comportementale à une stimulation de la pulpe dentaire ou de la face chez le singe. Leurs résultats montrent que l'administration de L-dopa n'affecte pas la réponse douloureuse à la stimulation dentaire, mais qu'elle induit des effets pronociceptifs sur la stimulation faciale par une aiguille « facial pin-scratch stimulation » (60). A l'opposé, Cheng & Pomeranz ont, la même année, mis en évidence chez la souris le fait qu'une analgésie par électroacupuncture provoquée par l'application de chaleur rayonnante était renforcée par l'administration de L-dopa, mais que cette analgésie était inhibée par l'administration d'apomorphine (un agoniste non sélectif des récepteurs dopaminergiques) (61). Simultanément, Sakai et al. ont, toujours en 1981, montré chez le rat que la L-dopa soulageait la douleur faciale provoquée par une stimulation tactile ou électrique après injection intracisternale de picrotoxine (59). Cependant, aucune hypothèse expliquant les mécanismes des phénomènes observés n'a été proposée.

3.4.1.1 Dopamine et douleur orofaciale nociceptive

La douleur nociceptive est une douleur physiologique agissant comme un système d'alarme dont le but est de protéger l'organisme des dommages et des blessures ; cette douleur est considérée comme cruciale pour la survie des individus. Dans les études précliniques consacrées à la douleur orofaciale nociceptive, le stimulus appliqué est quasiment exclusivement de nature électrique, et il s'agit souvent de la stimulation électrique de la pulpe dentaire provoquant un réflexe d'ouverture de la gueule (ROG) (6). Bien que ce type de stimulation ne soit pas naturel, son utilisation en recherche fondamentale a déjà démontré son efficacité pour comprendre les aspects physiologiques et pharmacologiques de la nociception (6). De plus, il est bien documenté que certains stimuli douloureux peuvent supprimer une douleur déjà existante, et que les structures corticales et sous-corticales jouent un rôle clé dans ce type d'effet (94) : Gear et al., en 1999, ont montré que le système dopaminergique central était impliqué dans le contrôle de la douleur nociceptive orofaciale (57). Ils ont montré chez le rat que le ROG d'animaux soumis à une injection sous-cutanée de capsaïcine ou à immersion de la patte dans un bain d'eau chaude thermostaté, subissait une forte atténuation. Ces effets antinociceptifs étaient bloqués par micro-injection dans le noyau accumbens de flupentixol -un antagoniste de la dopamine (57). Peu après, en 2001, sur le même modèle, l'équipe de Pazo a montré qu'une stimulation électrique du striatum produisait une inhibition significative du ROG. Des résultats similaires ont également été observés après des micro-injections de glutamate ou d'apomorphine (agoniste dopaminergique non spécifique) dans le striatum (53). Fait intéressant, les auteurs ont montré que l'inhibition du ROG obtenue par stimulation du striatum était bloquée après destruction électrolytique ou chimique de différentes structures anatomiques tel le globus pallidus, la substance noire *pars réticulée* (SNpr), le noyau sous-thalamique, ou la région bulbaire rostroventromédiale (RVM) (37). Ces résultats permettent de comprendre partiellement les mécanismes par lesquels la dopamine centrale médie la douleur orofaciale, soulignant une implication majeure de la moelle rostroventromédiale (93). D'autres projections ont été documentées, notamment celle allant des noyaux gris centraux à la substance grise périaqueducule (PAG) qui est un relais clé des voies modulatrices descendantes de la douleur (95). Ellrich, en 2005, a rapporté qu'une stimulation électrique à basse fréquence (Low Frequency Stimulation -LFS) (1 Hz) de la langue supprimait le ROG, et que l'administration systémique de quinpirole (un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2) diminuait significativement l'effet de la LFS sur le ROG, contrairement à l'administration de sulpiride, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Logiquement, Ellrich conclut que le système dopaminergique central est impliqué dans les voies descendantes inhibitrices de la douleur orofaciale (54). Ces travaux scientifiques fondamentaux sont pionniers puisqu'ils suggèrent un rôle clé de la dopamine dans le traitement de la douleur orofaciale.

3.4.1.2 Dopamine et douleur orofaciale inflammatoire (DOFi)

La douleur orofaciale inflammatoire est la plus répandue des douleurs orofaciales (1). Ce type de douleur est bien étudié et, dans la majorité des cas, traité par suppression du facteur causal et/ou par des moyens pharmacologiques (AINS, AIS, néfopam, tramadol, morphine, etc.). On peut subdiviser les DOFi selon leur étiologie en douleurs d'origine traumatique, salivaire, bactérienne (pulpites, gingivites, desmodontites, abcès d'origine dentaire, alvéolites après extraction, stomatites, syndromes de septum, péri coronarites), virale, fongique, ou iatrogène. A ce jour, certaines DOFi restent toujours difficiles à traiter et leur prise en charge constitue encore un défi clinique (1). Plusieurs modèles animaux ont été développés afin d'étudier le rôle de la dopamine dans la DOFi. Par exemple, suite au déplacement expérimental des molaires maxillaires chez le rat qui provoque une DOFi, des augmentations de dopamine et d'acide dihydroxyphénylacétique (un métabolite de la dopamine) ont été détectées dans la corne dorsale médullaire (Medullary Dorsal Horn -MDH) (56). De plus, la stimulation des récepteurs D2 situés dans la corne dorsale médullaire superficielle inhibe la DOFi dans deux modèles (injection de formol et injection de capsaïcine), alors que le blocage de ces récepteurs augmente cette douleur (25). Ces derniers auteurs ont également montré que les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs et les phénomènes de « wind-up » étaient inhibés par l'activation de récepteurs D2 dans la corne dorsale médullaire (25). L'origine de la dopamine dans la corne dorsale médullaire pourrait provenir du noyau A11 puisque la stimulation électrique de cette région provoque une libération de dopamine dans le complexe trigémino-cervical et dans la corne dorsale de la moelle épinière (96). Une telle stimulation du noyau A11 peut inhiber les réponses neuronales obtenues après l'application d'une stimulation nociceptive, mais pas d'une stimulation tactile (96). Quelques années plus tard, en 2015, Abdallah et al. ont étudié l'implication de la dopamine dans le noyau A11 en utilisant un traceur neuronal rétrograde. Ces auteurs ont montré que les voies descendantes issues du noyau A11 vers la corne dorsale médullaire contiennent principalement de la dopamine mais pas de GABA ni de CGRP et que ces trois phénotypes neuronaux pouvaient être identifiés dans le noyau A11 (24). Plus intéressant encore, la déplétion des neurones dopaminergiques du noyau A11, par injection de 6-OHDA ou par l'activation des récepteurs GABAergiques, diminue la DOFi dans le test au formol. En outre, la douleur active les neurones GABAergiques mais pas les neurones dopaminergiques dans le noyau A11. Ainsi, les auteurs émettent l'hypothèse qu'une DOFi pourrait, en activant les neurones A11-GABAergiques, inhiber les neurones dopaminergiques descendant sur la corne dorsale médullaire (24). D'autres régions cérébrales dopaminergiques, tels l'hippocampe, le noyau accumbens et le faisceau médial du prosencéphale (median forebrain bundle) ont été signalées comme étant impliquées dans la DOFi. Shamsizadeh et al. ont examiné le rôle des récepteurs dopaminergiques situés dans la région dorsale de l'hippocampe (CA1) sur la modulation de la DOFi induite par l'injection de formol. L'administration intra-CA1 de SKF-38393, un agoniste des récepteurs D1, réduit la douleur

tandis que le SCH-23390, un antagoniste des récepteurs D1, inverse cet effet analgésique. De plus, le quinpirole produit également une analgésie, et le sulpiride inverse l'effet du quinpirole (52). Un an plus tard, la même équipe a montré qu'une micro-injection d'agonistes des récepteurs opioïdes dans la région CA1 exerçait également des effets antinociceptifs en utilisant le même modèle de DOFi (51). Plus récemment, ces auteurs ont également étudié le rôle des récepteurs dopaminergiques du noyau accumbens, ainsi que les récepteurs cholinergiques de l'hypothalamus latéral (LH) dans la modulation des réponses nociceptives induites par l'injection de formol dans la région orofaciale chez le rat (48). Ils ont montré qu'une micro-injection de carbachol (agoniste cholinergique) dans l'hypothalamus latéral soulageait la DOFi, et que l'administration dans le NAc de SCH-23390 ou de sulpiride, avant la stimulation de l'hypothalamus latéral par le carbachol, antagonisait les réponses antinociceptives (48). Ces résultats révèlent l'existence d'une voie neuronale, directe ou indirecte, allant de l'hypothalamus latéral au noyau accumbens qui pourrait contribuer, au moins partiellement, à la modulation de la nociception orofaciale induite par l'administration de formol en recrutant des récepteurs dopaminergiques dans cette région (48).

Ces dernières années, les chercheurs ont cherché à étudier la douleur orofaciale en utilisant un modèle animal de la maladie de Parkinson (MP). Cette dernière est caractérisée par une prévalence importante de syndromes douloureux et surtout orofaciaux ; (voir paragraphe 3.4.4). Maegawa et al. ont montré dans un modèle animal (rat) de la MP, obtenu par injection unilatérale de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) dans la voie nigrostriatale, qu'une déplétion centrale de dopamine augmentait d'une part les frottements de la face, et d'autre part l'expression de la protéine c-Fos dans le noyau Sp5C consécutive à l'injection de formol dans la lèvre supérieure ipsilatérale à la lésion 6-OHDA (50). A l'opposé, une autre étude a montré que l'expression de la protéine c-Fos diminuait au niveau du noyau paraventriculaire (46). Ces auteurs pensent que cette diminution marque un épuisement de l'oxytocine, un neuropeptide reconnu pour son rôle antalgique (97). Il semble alors que le noyau paraventriculaire joue un rôle dans l'implication de la dopamine centrale dans la DOFi (46). D'autres régions cérébrales, l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale (ATV) sont aussi impliquées dans ces mécanismes. En fait, la stimulation chimique de l'hypothalamus latéral à l'aide de carbachol active les neurones dopaminergiques de l'ATV, permettant ainsi de soulager la douleur inflammatoire. En revanche, l'administration intra-ATV de SCH-23390 ou de sulpiride diminue l'effet antinociceptif induit par l'injection de carbachol dans l'hypothalamus latéral pendant les deux phases du test au formol (44). Dans un autre modèle de DOFi induite par incision intrabuccale chez le rat, Araya et al. ont démontré que la DOFi affecte le système dopaminergique central, surtout au niveau du noyau accumbens, et que le manque de dopamine est responsable des perturbations comportementales et affectives qui accompagnent la douleur inflammatoire (42).

Ces travaux, concernant la DOFi, montrent que les régions cérébrales suivantes : voie nigrostriatale, striatum, ATV, NAc, A11, hypothalamus et hippocampe, peuvent moduler la DOFi, et que l'origine de la projection dopaminergique directe du cerveau sur le sous-noyau caudal est principalement localisée dans la région A11. Malheureusement, à l'heure actuelle, on ignore encore les mécanismes physiopathologiques de l'implication dopaminergique dans la DOFi. L'équipe argentinienne de Pazo émet l'hypothèse que l'activation du striatum pourrait soulager la douleur orofaciale par l'intermédiaire de la RVM puisqu'une lésion électrique ou chimique de cette région bloque l'inhibition du ROG par la stimulation de striatum. Mais, à notre connaissance, il n'existe pas de preuve de connexion neuronale directe entre les ganglions de la base et la RVM. Cependant, certains chercheurs pensent qu'il existe des projections directes de la substance grise pars reticulata et du globus pallidus vers la PAG. Cette dernière est connue par sa projection directe et indirecte ; par l'intermédiaire de la RVM sur le Caudalis (95). Enfin, il est utile de préciser qu'une étude évoque l'implication des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du ganglion trigéminal dans la douleur orofaciale (58), mais que cette hypothèse mériterait d'être confirmée .

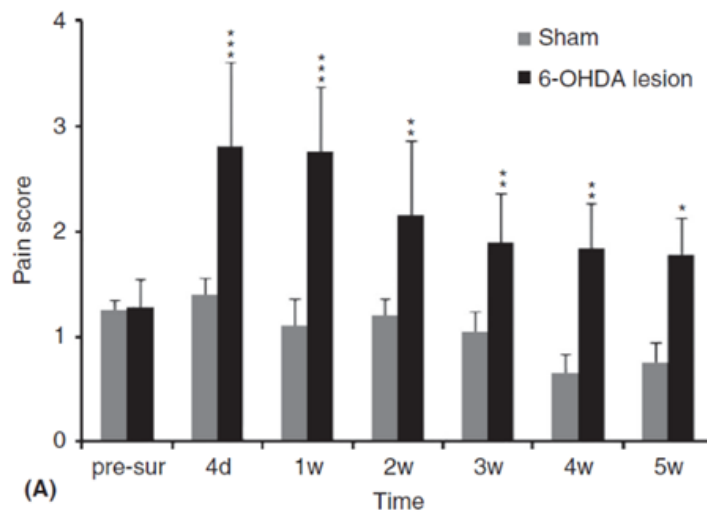
Ces résultats sur le rôle de la dopamine dans la DOFi sont importants puisqu'ils mettent le jour sur l'implication de la dopamine dans la douleur orofaciale. Néanmoins, l'intérêt clinique de ces résultats reste limité car la majorité des douleurs orofaciales résistant aux traitements sont de type neuropathique/nociplastique mais non inflammatoire.

3.4.1.3 Dopamine et douleur orofaciale neuropathique (DOFn)

Dans les années 1980, des données et des preuves préliminaires ont suggéré une possible implication de dopamine dans le développement de la douleur orofaciale neuropathique (DOFn). Par exemple, Sakai ses collaborateurs ont produit des symptômes douloureux chez le rat par l'administration intracisternale de picrotoxine (un bloqueur des canaux GABA A). Puis, cette équipe a montré que la L-dopa, administrée par voie intraveineuse (plus la carbidopa), diminuait cette douleur. De plus, lorsque les animaux sont prétraités par de la FLA-6, un inhibiteur de la dopamine-bêta-hydroxylase, les effets antalgiques de la L-dopa sont supprimés (59).

En 2014, Dieb et al. ont utilisé un modèle animal de la maladie de Parkinson pour étudier l'effet de l'épuisement de la dopamine centrale sur le comportement douloureux dans la région orofaciale. Ce modèle est obtenu par une lésion toxique de la dopamine centrale induite par injection bilatérale de 6-OHDA dans la voie nigrostriatale (23). Dans ce modèle, un comportement allodymique mécanique dynamique (AMD) est présent dès le quatrième jour qui suit la lésion dopaminergique et perdure durant plus de 5 semaines (cf. figure 7).

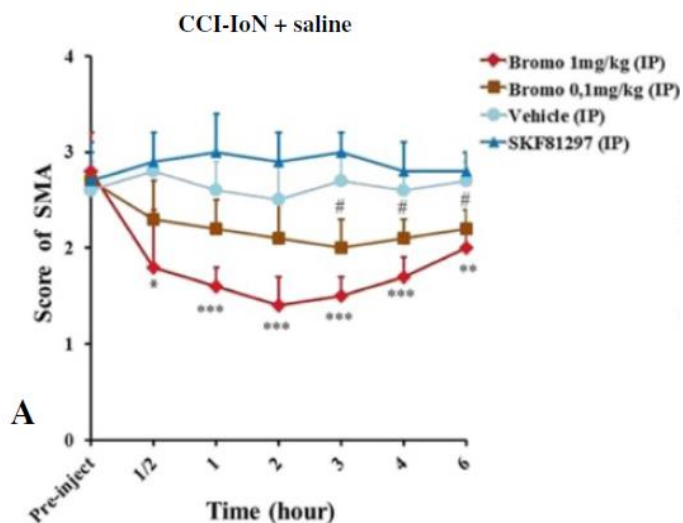
Figure 7 : Evolution de la douleur neuropathique orofaciale induite par lésion dopaminergique de la voie nigrostriatale chez le rat



Source : Dieb et al., « Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia », 2014.

L'administration intracisternale ou intrapéritonéale de bromocriptine, un agoniste des récepteurs D2, diminue significativement le comportement allodymique. De plus, l'injection de bromocriptine par voie intracisternale, après celle systémique de sulpiride, n'a aucun effet sur l'allodynie observée, révélant une implication claire des agonistes D2 dans le comportement allodymique (23). Dans une deuxième étude, Dieb et al. ont montré qu'une déplétion en dopamine unilatérale ou bilatérale dans la voie nigrostriatale favorisait non seulement l'allodynie mécanique dynamique mais aussi l'allodynie mécanique statique (AMS) (49). Ce symptôme douloureux, comparable à celui obtenu par CCI-IoN, est atténué par l'activation des récepteurs D2 (27). Fait intéressant, la DOFn résultant de la CCI-IoN peut être inhibée par l'administration intracisternale ou intrapéritonéale de bromocriptine. Ces auteurs ont aussi montré que le SKF-81297, un agoniste des récepteurs D1, n'avait pas d'effet inhibiteur sur la DOFn (cf. figure 8).

Figure 8 : Effets de l'injection intrapéritonéale (IP) de bromocriptine (bromo) et de SKF-81297 sur la douleur neuropathique orofaciale post-traumatique

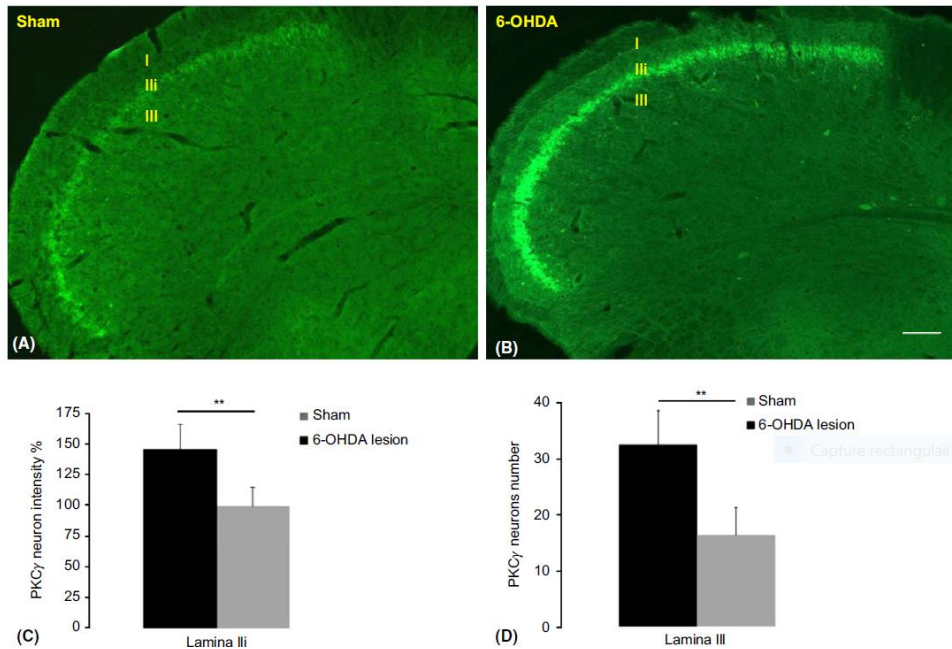


Source : Dieb et al., « Nigrostriatal dopaminergic depletion increases static orofacial allodynia », 2016.

De plus, la lésion provoquée par l'injection de 6-OHDA deux semaines après la lésion traumatique par CCI-IoN augmente significativement l'allodynie mécanique statique orofaciale, montrant ainsi qu'une lésion dopaminergique centrale pouvait aggraver la douleur neuropathique d'origine traumatique périphérique (27). Ces résultats corroborent certaines observations cliniques. Par exemple, les patients présentant une déplétion dopaminergique (maladie de Parkinson, dépression, etc.) peuvent être plus sensibles et développer plus fréquemment des douleurs orofaciales neuropathiques ou idiopathiques (voir paragraphe 3.4.4). Cependant, les mécanismes par lesquels l'appauvrissement en dopamine dans la voie nigrostriatale peut conduire à une douleur orofaciale neuropathique ne sont pas complètement clarifiés. Dieb et al. ont démontré qu'au niveau moléculaire, la déplétion centrale de dopamine augmentait de manière synergétique les expressions préexistantes de l'isoforme gamma de la protéine kinase C (PKC γ) (cf. figure 9) et la forme activée (phosphorylée) des kinases régulées par les signaux extracellulaires (pERK1/2) au sein de la Sp5C (23,27,49).

Figure 9 : Expression de la protéine PKC γ au niveau du caudalis

(A) chez le rat contrôle, et (B) chez le rat suite à un appauvrissement dopaminergique nigrostriatal par la micro-injection de 6-OHDA. On observe aussi : (C) une augmentation significative de l'intensité de l'immunohistochimie de la couche Iii, et (D) une augmentation du nombre de neurones PKC γ de la couche III. La barre représente 100 μ m dans (A) et (B), ** p <0,01. I : Lamina I.

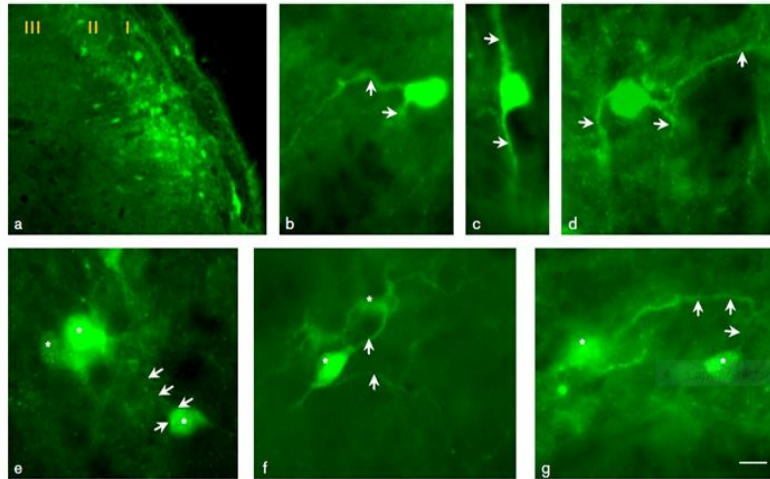


Source : Dieb et al., « Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia », 2014.

La protéine PKC γ est une molécule clé dans l'apparition de la douleur chronique (4). Ces résultats suggèrent que la lésion du système dopaminergique nigrostriatal augmente l'AMD et l'AMS en agissant sur les cellules PKC γ grâce au système inhibiteur de la douleur descendante. Les cellules PKC γ activent également un sous-type neuronal secondaire au sein des couches superficielles de la corne dorsale médullaire, qui expriment pERK1/2 (cf. figure 10) (4).

Figure 10 : Distribution des neurones pERK1/2 au niveau du caudalis d'un modèle de douleur neuropathique orofaciale (CCI-IoN)

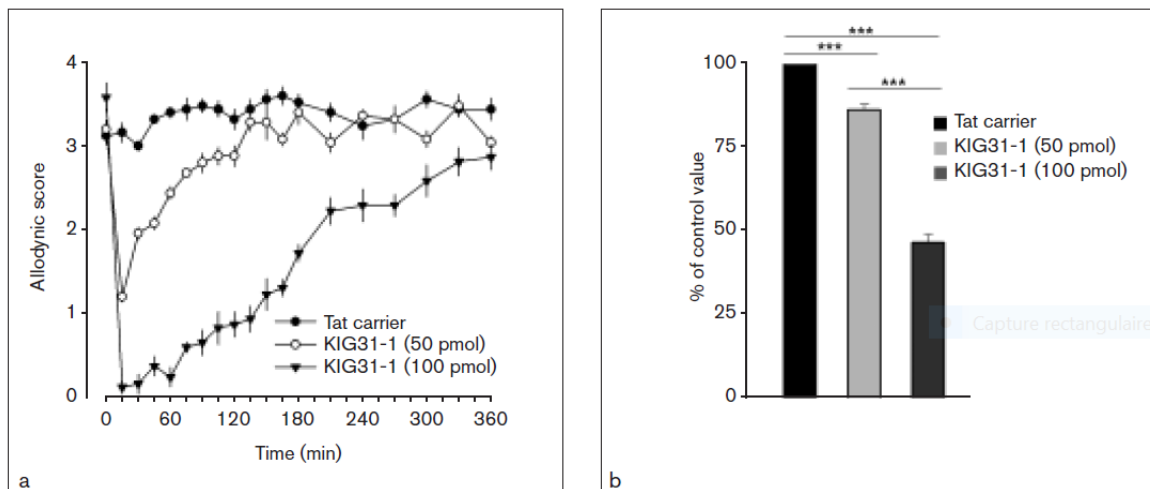
Les neurones pERK_{1/2} ont été observés dans les couches (I, II, III). Les images (b-d) montrent des neurones à fort grossissement, et les images (e-g) montrent les contacts entre les neurones pERK_{1/2} de la couche Ii et ceux de la couche I. Barre d'échelle : (a) 50 µm, (b-g) 10 µm.



Source : Dieb et al., « PKC γ -positive neurons gate light tactile inputs to pain pathway through pERK1/2 neuronal network in trigeminal neuropathic pain model », 2015.

L'inhibition spécifique de PKC γ diminue à la fois le nombre de cellules pERK1/2 et le comportement de douleur neuropathique associé (cf. figure 11)(4).

Figure 11 : Effet du KIG31.1, un inhibiteur de la PKC γ , sur l'AMD orofaciale post-traumatique (a) effet-dose du KIG31.1, (b) quantification des effets antalgiques



Source : Dieb et al., « PKC γ -positive neurons gate light tactile inputs to pain pathway through pERK1/2 neuronal network in trigeminal neuropathic pain model », 2015.

Si nous ignorons encore comment un manque de dopamine dans la voie nigro-striatale peut activer les réseaux neuronaux PKC γ -pERK1/2, des auteurs ont émis l'hypothèse que ce processus se réalise par inhibition du noyau gris périaqueducal (PAG) et sa projection vers le noyau raphé magnus, deux relais clés dans les voies descendantes inhibitrices de la douleur (23,93). De plus, il est également proposé que le cortex préfrontal et sa projection directe vers Sp5C (caudalis) pourraient jouer un rôle important dans ces mécanismes (23,27,31).

Ces travaux de recherche expérimentale, montrant le rôle de la dopamine centrale dans l'apparition de DOFn, ont été à l'initiative d'études récemment développées et qui ont confirmé ces résultats. Ainsi, Liu et al. ont rapporté des effets antalgiques de l'excitation optogénétique/chimiogénétique des neurones dopaminergiques du noyau A11 sur la douleur orofaciale neuropathique dans un modèle de CCI-IoN chez la souris. À l'inverse, l'ablation des neurones dopaminergiques de A11 par l'injection de 6-OHDA a diminué le seuil de douleur mécanique (47). Ces résultats sont en accord avec ceux de Maegawa et al. qui ont montré que la destruction des neurones dopaminergiques dans le noyau A11 par micro-injection de 6-OHDA renforçait l'hypersensibilité mécanique induite par CCI-IoN chez le rat, et que l'administration systémique de quinpirole atténue la douleur orofaciale neuropathique et diminue le nombre de pERK_{1/2} dans le Sp5C (45). Cependant, ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par Abdallah et al. (24) qui, dans leur étude, rapportent que la lésion dopaminergique au niveau de A11 soulage la douleur orofaciale inflammatoire. Cette discordance pourrait être attribuée aux différences entre les deux modèles de douleur orofaciale utilisés.

Par ailleurs, l'activation des récepteurs D1 et des récepteurs D2 dans le Sp5C a montré des effets opposés : l'activation des récepteurs D2 soulage la douleur alors que l'activation des récepteurs D1 l'augmente (47). Ces mêmes effets opposés ont été observés au niveau du cortex cingulaire antérieur (ACC) (41). Dans leur travail, Liu et al. ont montré que l'activation des récepteurs D2 du ACC soulageait la DOFn, alors que l'activation des récepteurs D1 l'augmentait (41). De plus, si la quasi totalité des publications soutient le rôle anti-nociceptif des récepteurs D2 et le rôle pronociceptif des récepteurs D1, cette règle ne peut pas être généralisée : ainsi, Sheng et al. ont rapporté que l'activation des récepteurs D1, mais pas celle des récepteurs D2 dans le cortex orbitaire ventrolatéral atténue le comportement dépressif et aversif lié aux douleurs provoquées par CCI-IoN (40).

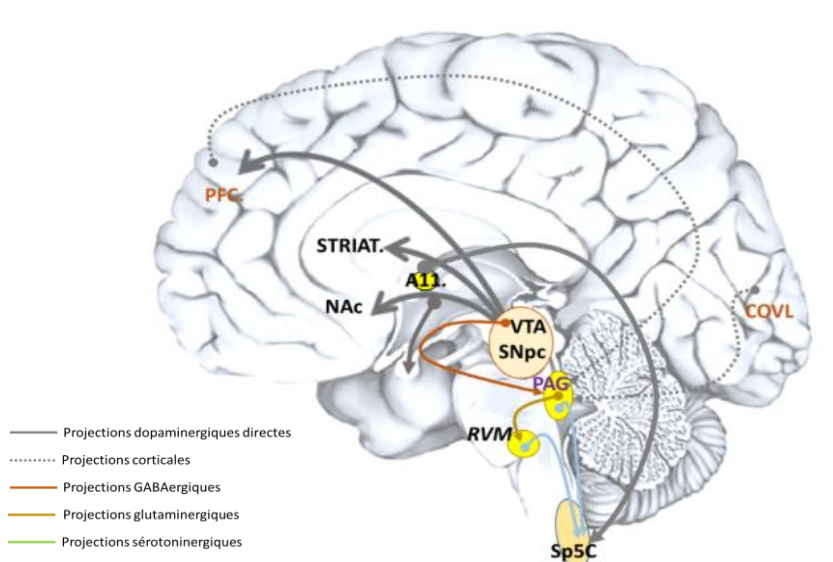
Enfin, et utilisant le même modèle animal de douleur orofaciale neuropathique, Fu et al., en 2020, ont rapporté une mort neuronale dopaminergique au niveau du striatum. Cette mort est due à une augmentation d'une tyrosine kinase, la tyrosine kinase non-récepteur "c-Abl", ce qui favorise la perte des neurones dopaminergiques par phosphorylation en aval de la protéine kinase p38 (43). De plus, lorsque les auteurs inhibent l'expression de "c-Abl", le seuil mécanique de la douleur est augmenté car les neurones dopaminergiques sont protégés. Les auteurs concluent que la signalisation c-Abl-p38

pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la douleur orofaciale neuropathique et que cette signalisation pourrait aussi être une des cibles potentielles pour la prise en charge de la douleur orofaciale neuropathique (43).

Considérés dans leur globalité, ces résultats issus de la recherche animale montrent que la dopamine centrale, notamment au niveau de la voie nigrostriatale et du noyau A11, joue un rôle clé dans la douleur orofaciale neuropathique. On peut ainsi faire l'hypothèse de l'implication de différentes structures tels le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitaire ventrolatéral, le striatum, le A11, le PAG et le noyau raphé magnus dans ce type de douleur (cf. figure 12).

Figure 12 : Voies dopaminergiques centrales et leurs principales projections, directes et indirectes, sur le Sp5C (caudalis)

Quatre voies dopaminergiques centrales sont actuellement reconnues : une voie tubéro-infundibulaire, une voie mésolimbique, une voie mésocorticale, et une voie nigrostriatale. Cette dernière intervient sur le réseau (PKC γ -pERK1/2) du Sp5C de manière indirecte, éventuellement en agissant sur les voies descendantes inhibitrices de la douleur, et très probablement par l'intermédiaire de la substance grise périaqueducale (PAG). La PAG, constitue en fait un élément clé de la voie descendante inhibitrice de la douleur. Plusieurs études ont d'ailleurs montré qu'il existe des projections GABAergiques directes de l'ATV sur la PAG. Cela suggère qu'une perturbation dopaminergique de la SNpc et de l'ATV influence les projections GABAergiques de cette région (ATV) sur la PAG, avec pour conséquence, soit une désinhibition la voie descendante inhibitrice, soit une réduction du frein sur la voie descendante facilitatrice directe allant de la PAG au Sp5C. Le système dopaminergique nigrostriatal est donc impliqué dans la douleur orofaciale par l'intermédiaire du réseau PKC γ -pERK1/2. Enfin, une autre voie dopaminergique directe se projette de A11 vers le SP5C, cette voie est largement reconnue pour son implication dans la DOFc.



Sp5C : spinal trigeminal nucleus caudalis, RVM : région bulbaire rostroventrale, PAG : substance grise périaqueducale, SNpc : substance noire pars compacta, VTA : aire tegmentaire ventrale, COVL : cortex orbitaire ventrolatéral, NAc : noyau accumbens, A11 : STRIAT. : striatum, PFC : cortex préfrontal. PKC γ : isoforme gamma de la protéine kinase C, pERK1/2 : extracellular signal regulated kinase phosphorylé 1/2.

3.4.2 Études cliniques

Notre recherche a permis de trouver 31 études cliniques, la première remontant au milieu des années 1970. La répartition en fonction du type d'étude est la suivante : 15 cas cliniques (case reports) ou séries de cas cliniques (48 %), 11 études prospectives avec cas-témoins (36 %), 2 études prospectives ouvertes (6.5 %), 2 études rétrospectives (6.5 %) et une seule étude croisée en double aveugle (3 %) (cf. figure 5). Si quelques unes d'entre ces études indiquent des effets antalgiques des agonistes D2 dans la douleur orofaciale chronique, des effets antalgiques obtenus avec des antagonistes D2 ont également été rapportés dans certaines douleurs telles la névralgie trigéminal ou la stomatodynie. De plus, quelques études ont rapporté un effet pro-nociceptif après utilisation de L-dopa (73,92).

3.4.2.1 Études prospectives avec cas-témoins

Dans deux études distinctes (88,89), Bouckoms et ses collègues ont mesuré la concentration d'acide homovanillique, un métabolite majeur de la dopamine, dans le liquide céphalorachidien-LCR de la grande citerne (ou cisterna magna) chez 64 patients souffrant de douleur orofaciale chronique intraitable incluant des névralgies du trijumeau (NT) (46 patients), des douleurs post-traumatiques (8 patients), des céphalées (7 patients) et des douleurs faciales atypiques (3 patients). Ces auteurs ont comparé les valeurs trouvées avec celles des données du liquide céphalorachidien, lombaire et ventriculaire mesurées chez des individus sains, et chez des patients neurologiques et psychiatriques. Les concentrations d'acide homovanillique chez les patients souffrants de douleurs orofaciales chroniques étaient significativement moins importantes (25 à 50 %) que celles des sujets sains. Les auteurs concluent qu'un dysfonctionnement central de la dopamine est impliqué dans la douleur orofaciale chronique. Dans une approche différente, une autre équipe a mesuré, à l'aide d'un dosage radio-immunologique ou/et de techniques de chromatographie, la concentration de substance P, de somatostatine et de métabolites des monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans le liquide céphalorachidien de 16 patients atteints de névralgie trigéminal (86). Les résultats obtenus ont été comparé avec ceux de 15 autres patients neurologiques. La comparaison avec le groupe témoin montre une diminution de la dopamine, de la sérotonine, de la noradrénaline et de la somatostatine mais aussi une augmentation de la substance P chez les patients souffrant de névralgie trigéminal, et les auteurs concluent que le co-dysfonctionnement des monoamines et des peptides pourrait être impliqué dans la névralgie trigéminal.

Le réflexe de clignement de l'œil (Blink Reflex -BR) est connu pour être soumis au système dopaminergique central, notamment au niveau du SNpc (98). Tant au niveau fondamental (98) qu'au niveau clinique (85), les chercheurs ont montré que la déplétion centrale en dopamine augmentait l'excitabilité de ce réflexe. Le dysfonctionnement du réflexe de clignement de l'œil a été rapporté chez des patients atteints de BMS (85). En outre, la composante R3 de ce réflexe, composante liée à la

douleur, a été observée plus fréquemment chez certains de ces patients (85). Ces résultats offrent une preuve indirecte de l'implication du système dopaminergique central dans le BMS. De plus, une implication directe de la dopamine centrale au niveau du striatum (putamen et noyau caudé) a été démontrée en utilisant la technique de tomographie par émission de positons (TEP) chez 10 patients atteints de BMS par rapport à des sujets sains du même âge (84). Dans une autre étude clinique, en utilisant la même technique d'imagerie TEP, Hagelberg et al. ont étudié le dysfonctionnement de la dopamine de la voie nigrostriatale chez dix patients atteints de BMS (81) et chez sept patients atteints d'algie faciale atypique (82). Les résultats, qui ont été comparé avec ceux des sujets sains, montrent une diminution du rapport des récepteurs D1/D2 dans le striatum, ce qui peut indiquer une baisse des taux de dopamine endogène chez ces patients (38,81,82). A l'inverse, au niveau périphérique, Dawson et al. ont rapporté que la concentration de dopamine dans le plasma était significativement plus importante chez les patients souffrants de douleur temporo-mandibulaires myofasciales en comparaison de celle observée chez des sujets sains. Ainsi, la dopamine périphérique pourrait également être impliquée dans la modulation de certains types de douleurs orofaciales (70).

Si ces données apportent des informations intéressantes, leur utilisation en pratique clinique pour optimiser la prise en charge des douleurs orofaciales chroniques reste à être précisée : dans quels types de douleurs orofaciales chroniques les médicaments dopaminergiques pourraient être efficaces ? Concrètement, la présente revue systématique de la littérature médicale n'apporte pas de réponse claire à cette question. Par exemple, bien que certaines études cas-témoins ont montré que les effets antalgiques pouvaient être obtenus en utilisant des antagonistes D2 (74,79,83,90,91), une étude rétrospective a rapporté que des effets antalgiques peuvent aussi être obtenus en utilisant des agonistes D2 (65). En outre, dans la majorité des études de type « cas clinique », les effets antalgiques sont obtenus après l'utilisation d'agonistes D2 (67–69,73,77) (voir ci-dessous la discussion sur ces rapports de cas). Par ailleurs, Demarosi et al. ont rapporté que l'administration de lévosulpiride, un antagoniste des récepteurs D2, per os à la posologie de 50 mg deux fois par jour pendant 8 semaines, n'avait aucun effet sur les scores de l'EVA mesurée chez 28 des 44 patients atteints de BMS, et que chez 11 des 44 patients, les scores EVA étaient égaux ou supérieurs à ceux mesurés avant traitement (79). L'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution sachant qu'il n'y avait pas, dans cette étude, de groupe témoin.

Fait intéressant, dans une étude similaire, l'amisulpiride, un antagoniste hautement sélectif des récepteurs dopaminergiques D2/D3, donné à la posologie de 50 mg par jour pendant 24 semaines, a montré une efficacité pour traiter le BMS (74).

Enfin, dans l'étude rétrospective citée plus haut (65), Tu et al. ont montré que l'aripiprazole, un agoniste partiel de la dopamine D2, pris à une dose de 0,3 à 0,5 mg et titrée jusqu'à 1,5 à 2,0 mg/jour

(seul chez 16 des 82 patients ou avec des antidépresseurs tricycliques chez 20 des 82 patients) pouvait être efficace dans le traitement de l'odontalgie atypique. Cette combinaison entraîne moins d'effets secondaires que l'utilisation seule des antidépresseurs tricycliques (65). Plus récemment, Kolkka et al. ont observé que chez 45 patients atteints de BMS, le polymorphisme 957C>T du gène RD2 influence leur sensibilité thermique, et que les patients atteints de BMS avec le polymorphisme 957TT expriment les douleurs les plus intenses et que celles-ci interfèrent au quotidien sur leur qualité de vie (64). Il est à noter que cette étude est l'une des premières à mettre l'accent sur une base génétique du BMS et aussi sur le fait que les récepteurs dopaminergiques de type D2 sont concrètement impliqués dans le BMS. Très récemment, en 2021, et sur un autre type de douleur orofaciale, les douleurs myofaciales, Al-Mudhafar et al. ont rapporté une augmentation des taux plasmatiques de dopamine, et ont aussi montré que l'injection de corticostéroïdes dans les points de déclenchement de la douleur (trigger points) diminuait le taux plasmatique de dopamine, et par conséquence l'intensité de la douleur (63). Enfin, en 2021, Du et al. ont montré que le pramipexol, un agoniste D2, délivré à une posologie de 0.25-0.50mg/jour pendant 2 à 8 semaines soulageait la douleur chez 8 patients affectés par le BMS (62). Les résultats de cette étude rétrospective et ceux de Tu et al. montrent l'utilité des agonistes D2 pour le traitement de la douleur orofaciale chronique.

3.4.2.2 Cas cliniques

La plupart des rapports de cas cliniques compilés dans la présente étude sont en faveur de l'utilisation d'agonistes D2 pour traiter la douleur orofaciale chronique (65–69,73,77). En revanche, d'autres études font état d'un effet antalgique des antagonistes D2 (76,78,80,83,90,91). De plus, si une série de cas cliniques montre que la L-dopa diminue la douleur dans le BMS (72), d'autres études de cas cliniques montrent l'inverse (73,87,92). Plus intéressant, une étude a montré que la prise de la bromocriptine, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2, provoque une névralgie essentielle du trijumeau (75).

Chez deux femmes, une faible dose de pimozide, un antagoniste des récepteurs D2, améliore la névralgie trigéminal durablement sans aucun effet sur la dépression accompagnant leur pathologie (91). Le pimozide a aussi montré un effet antalgique chez 3 patientes souffrant de BMS, et cet effet a été évoqué, sans être discuté, dans le travail de Koblenzer and Bostrom en 1994 (99). De plus, l'olanzapine, un antagoniste des récepteurs de la dopamine et de la sérotonine, élimine la sensation de brûlure et la perturbation gustative chez un patient de 73 ans atteint de BMS (80). Chez deux autres patientes affectées de BMS, Ueda et al. ont confirmé ces résultats (78). De plus, chez 16 patients, Terai et al ont montré que le sulpiride, un antagoniste des récepteurs D2, peut soulager le BMS (76). Un autre antagoniste D2, le lévosulpiride, n'a pas montré d'effet clair sur le BMS, mais a montré des effets antalgiques chez les patients ayant récemment développé une sensation de brûlure buccale (79). Ceci

va à l'encontre des résultats montrant que les patients atteints de BMS et d'algie faciale atypique voient leur taux de dopamine diminuer dans le striatum (81,82,84). Cependant, la nature des pathologies (BMS, AFA, NT) et le type d'études développées (cas-témoins vs cas clinique) ne sont pas les mêmes dans ces études, empêchant toute comparaison *stricto sensu*.

Chez trois patients, un homme et deux femmes, ayant subi une rhizotomie cervicale seule ou en association avec une tractotomie du nerf trijumeau suite à des douleurs post-cancéreuses cervico-faciales, la L-dopa augmente la sensation de douleur alors que la méthyl-dopa (M-dopa, un agoniste α -2 adrénergique) la diminue (92).

Dans un autre cas clinique, Khurana et Mayer ont observé qu'une administration orale de 500 mg de L-dopa aggravait la douleur chez une patiente de 74 ans souffrant depuis 5 ans de douleurs de type brûlure permanentes au centre du visage. Chez cette patiente, chez laquelle le réflexe de clignement de l'œil était absent, une biopsie du nerf sous-orbitaire a montré une perte des grosses fibres myélinisées (87). Ces résultats corroborent ceux de Hodge et King qui concluent que la L-dopa peut aggraver certaines douleurs orofaciales (92).

D'autres travaux montrent aussi des effets pro-nociceptifs de la L-dopa : des comprimés de 100/25 mg de lévodopa/carbidopa pris quotidiennement par une patiente de 65 ans diagnostiquée parkinsonienne ont entraîné une nette amélioration de ses symptômes de la maladie de Parkinson. Mais, six semaines plus tard, la patiente a commencé à souffrir de BMS avec une dysgueusie associée (73). Fait intéressant, lorsque la prise de lévodopa/carbidopa est suspendue, le BMS disparaît mais simultanément, les symptômes de la maladie de Parkinson s'aggravent. Ensuite, l'administration de pramipexol, titré à une dose de 1,5 mg par voie orale et pris 3 fois par jour a amélioré les symptômes de la maladie de Parkinson avec une résolution complète du BMS (73). Cet effet antalgique du pramipexol a également été rapporté par Stuginski-Barbosa et al. en 2008 (77). Ces auteurs ont rapporté le cas clinique d'une femme de 68 ans souffrant depuis 3 ans de BMS idiopathique dans la langue et sur la lèvre inférieure, et chez qui la douleur est importante (7 sur 10 sur l'EVA). Autres particularités, cette douleur s'atténue avec le mouvement de la langue et s'aggrave en fin de journée. Ces deux dernières caractéristiques sont similaires à ce qui a déjà été montré dans le syndrome des jambes sans repos, syndrome dans lequel les dysesthésies des membres inférieurs s'améliorent en bougeant les jambes et qui s'aggravent en fin de journée (100). Stuginski-Barbosa et al. ont observé que 4 semaines après la prise de 0,75mg de pramipexol la nuit, le BMS disparaissait, et lorsque la prise de pramipexol est arrêtée, le BMS réapparaît au bout de 6 jours. Puis, après la reprise de pramipexol, une suppression totale des symptômes du BMS est observée (77). Plus récemment, Cárcamo Fonfría et al. ont montré qu'une dose de 0.18-0.70 mg/jour de pramipexol était suffisante pour soulager la douleur chez 6 femmes souffrant de BMS (66). Un autre agoniste (partiel) des récepteurs D2,

l'aripiprazole, a montré des effets antalgiques à la dose de 0,3 à 1 mg chez des patients souffrant de BMS et d'OA (67–69). Cependant ces effets antalgiques ne sont pas systématiquement retrouvés dans d'autres pathologies douloureuses orofaciales. Par exemple, Park et al. ont rapporté que la bromocriptine, un agoniste des récepteurs D2, provoquait une NT chez un patient de 48 ans victime d'un infarctus de l'artère cérébrale moyenne gauche (75). La différence entre les mécanismes impliqués dans le BMS et la NT peut justifier les écarts des effets pharmacologiques observés.

Dans une autre étude, des effets anti-nociceptifs de la L-dopa ont été documentés. En fait, dans une série de 5 cas cliniques similaires de patients atteints de BMS dans lesquels 4 des 5 patients sont touchés par le syndrome des jambes sans repos, Prakash et al. ont rapporté que ces patients ont répondu avec succès à la lévodopa/carbidopa, 110/10 mg prise la nuit ou deux fois par jour (72). La sensation de brûlure s'est améliorée au bout de 3 à 5 jours de traitement, et les symptômes du syndrome des jambes sans repos et du sommeil ont également été améliorés. Ceci est contradictoire avec les résultats des études mentionnées ci-dessus montrant un effet pro-nociceptif de la lévodopa/carbidopa (73,87,92). Si nous ignorons la cause des différences entre ces résultats ainsi que comment et pourquoi les agonistes et antagonistes des récepteurs D2 peuvent atténuer les douleurs orofaciales neuropathiques, nous pouvons néanmoins supposer que cela peut être dû à une certaine forme d'équilibration centrale des récepteurs D2 nécessaires pour empêcher le développement et le maintien des symptômes du BMS. Une seconde hypothèse pourrait être que l'antagonisme D2 de certains médicaments n'est pas encore suffisamment clairement établi. Par exemple, si de nombreuses études considèrent que l'olanzapine agit comme un antagoniste D2, Ninan et Kulkarni ont montré qu'il peut aussi jouer un double rôle, une action de type agoniste partiel sur les récepteurs D2 et une action de type antagoniste sur les récepteurs D1 (101). Enfin, il est important de noter que la plupart de ces études étaient soit des cas cliniques soit des études de cas-témoins avec majoritairement un groupe de témoins qui ne semblent pas convenablement adapté, de sorte que le niveau de preuve de ces études reste faible.

Parmi toutes les études cliniques identifiées, une seule étude était une croisée menée en double aveugle montrant que le pimozide pouvait soulager la névralgie du trijumeau (90), et une autre étude (prospective ouverte et menée en simple aveugle) montrait que l'amisulpride pouvait soulager le BMS (83). Ces deux molécules, le pimozide et l'amisulpride, sont des antagonistes D2 et leurs effets antalgiques contredisent les résultats des cas cliniques qui rapportent que leurs effets sont soit nuls soit pronociceptifs. Cela justifierait amplement la réalisation d'une recherche scientifique rigoureuse sur l'effet antalgique de la dopamine dans la prise en charge de la douleur orofaciale chronique. Cela permettrait de déterminer si les agonistes ou les antagonistes des récepteurs D1/D2 sont efficaces (ou non) dans la prise en charge des douleurs orofaciales chroniques, ainsi que de déterminer dans quel type de douleurs ils pourraient être utilisés.

Nous tenons à préciser que, cherchant à faire une présentation de la littérature la plus large possible, nous avons intégré dans le tableau 5 toutes les études faisant état de l'utilisation clinique des agonistes et des antagonistes dopaminergiques pour la prise en charge des douleurs orofaciales chroniques avec leurs modalités d'utilisation, sans tenir compte de leur nature ou de leur niveau de preuve.

3.4.3 Études de synthèse

Notre recherche bibliographique ne nous a permis de retenir que 2 études de synthèse sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale. La similarité de ces deux études réside dans le fait que toutes les deux ont pour objectif de faire une synthèse sur le rôle du striatum dans la douleur, en mettant l'accent sur le rôle du striatum dans la douleur orofaciale.

Publiée en 2004 (38), la première étude a été menée par une équipe finlandaise ayant largement contribué à l'amélioration des connaissances dans le domaine de la douleur et plus précisément dans le domaine de la douleur orofaciale. Dans leur publication, les auteurs font principalement une synthèse des travaux cliniques qui, en utilisant la tomographie par émission de positons, montrent l'implication du striatum dans la douleur, et notamment dans la DOFc, et concluent leur présentation en avançant que les récepteurs dopaminergiques D2 du striatum peuvent être une cible importante pour le diagnostic et le traitement des douleurs chroniques.

Bien que plus récente, la deuxième étude de synthèse a été publiée il y a plus de 10 ans (93), avec pour thème « Le striatum et la modulation de la douleur ». Dans cette publication, les auteurs argentins font surtout une synthèse des travaux menés dans leur propre laboratoire depuis plusieurs décennies (37,53,55). Les principaux résultats expérimentaux obtenus et présentés démontrent qu'une stimulation électrique ou chimique du striatum peut inhiber le réflexe nociceptif d'ouverture de la gueule chez l'animal de laboratoire, et que les effets antalgiques de la stimulation striatale sont médiés par des récepteurs dopaminergiques D2 (37). De plus, les auteurs proposent que la stimulation du striatum peut activer la voie descendante de la douleur passant par la région bulbaire RVM, ce qui inhibe les noyaux sensoriels du trijumeau (Sp5c) et soulage ainsi la douleur orofaciale (37).

Si ces deux études ont permis de présenter des synthèses utiles pour la communauté scientifique en leurs temps, elles restent néanmoins restreintes à une région précise du cerveau, le striatum. Notre travail, qui élargit le champ d'investigation du couple dopamine/douleur orofaciale au-delà de cette structure qui joue un rôle prépondérant dans le traitement de la douleur, permet de présenter une vision plus actuelle et plus globale des connaissances dans ce domaine.

3.4.4 Dopamine, douleur orofaciale et maladie de Parkinson

la maladie de Parkinson (MP), la déplétion de la voie nigrostriatale provoque des handicaps moteurs progressifs, des perturbations cognitives et végétatives, ainsi que des manifestations non motrices, incluant la douleur. Ces manifestations peuvent précéder ou se produire dès le début des perturbations motrices (102,103). Par ailleurs, l'implication de la dopamine dans les manifestations douloureuses dans le modèle animal de maladie de Parkinson a été bien documentée ces dernières années (23,27).

Une association entre la douleur orofaciale et la MP a été suggérée par plusieurs auteurs rapportant que certains types de douleurs orofaciales sont plus fréquents dans la MP que dans la population générale. Par exemple, en utilisant l'échelle de King d'évaluation de la douleur pour la maladie de Parkinson chez 178 patients, la prévalence était de 5,1% alors qu'elle n'était que de 1,2% chez les 83 sujets contrôles (104). En outre, une récente étude néerlandaise (102) montre que les patients souffrant de la MP déclarent plus de douleurs orofaciales de l'ATM et de bruxisme que des sujets sains. Les résultats de ces études doivent être considérés avec prudence car les effectifs des populations étudiées étaient très faibles par rapport aux effectifs des études épidémiologiques nécessaires pour étudier s'il existe une corrélation entre la maladie de Parkinson et les douleurs orofaciales chroniques (103).

Récemment, O'Neill et al., à l'issue d'une étude épidémiologique menée sur 1916 patients parkinsoniens, ont montré que la prévalence de douleurs orofaciales chez les patients parkinsoniens était similaire à celle observée dans la population générale (103). Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car dans leur publication, les auteurs précisent que les cas étudiés étaient principalement des cas précoces et/ou modérés de maladie de Parkinson, avec très peu de cas de Parkinson sévères, et que des données telles que l'utilisation d'analgésiques ou la présence ou non de comorbidités n'étaient pas disponibles.

Plusieurs mécanismes partagés peuvent sous-tendre la physiopathologie de la maladie de Parkinson et la douleur trigéminal impliquant le système dopaminergique :

- la maladie de Parkinson ; ainsi que de nombreux syndrômes douloureux (23,27); sont caractérisés par de faibles concentrations en dopamine au niveau cérébral (102,103). Des études et des observations cliniques montrent que ce déficit peut être corrigé en apportant au patient un supplément de dopamine. Cependant, il faut rester précautionneux car si un apport limité en dopamine permet d'une part d'améliorer l'état du patient face à la maladie et d'autre part inhiber la douleur en agissant sur les récepteurs D2, un apport plus élevé de dopamine engendre aussi une stimulation des récepteurs D1 et, dans ce cas, si la réduction des symptômes parkinsoniens persiste,

on observe une facilitation de la transmission de la douleur (24). Cette information est cruciale, puisqu'elle explique pourquoi certains médicaments dopaminergiques, la L-dopa par exemple, peuvent augmenter la douleur, et d'autres, les agonistes des récepteurs D2 par exemple, la soulager.

- Des études électrophysiologiques suggèrent l'implication de la dopamine dans l'habituation du réflexe de clignement de l'œil qui se produit dans le BMS mais aussi dans la MP (98).

- les études de tomographie par émission de positons chez des sujets atteints de BMS ont montré une réduction de la dopamine striatale présynaptique, réduction accompagnée d'une augmentation conséquente du récepteur de type D2 (81,82,84),

- les médicaments dopaminergiques ont été utilisés pour traiter le BMS (73,77),

- et enfin, il a été montré que la présence de polymorphismes dans les gènes impliqués dans le métabolisme de la dopamine était un facteur de risque de douleur due à l'ATM (105).

Pris ensemble, ces arguments indiquent une implication importante de la dopamine dans l'apparition de certains types de DOFc survenant avant ou pendant la maladie de Parkinson. En outre, on peut supposer que chez certains patients, la douleur orofaciale peut être déclenchée lorsque la concentration en dopamine dans certaines régions cérébrales anatomiques descend en dessous d'un certain seuil.

Ces observations incitent aussi à prendre en considération la fonction dopaminergique centrale des patients, soit lors de douleurs inexplicées, soit en prévision d'interventions chirurgicales dans la région orofaciale. A titre d'exemple, il paraît prudent de préférer les solutions non invasives plutôt que les solutions chirurgicales chez les patients présentant des altérations du système dopaminergique central (maladie de Parkinson, dépression...).

Ainsi il pourrait être intéressant de déterminer pour chaque patient répondant aux traitements dopaminergiques un profil sensitif précis en utilisant des méthodes qualitatives et quantitatives telle la QST, par exemple. Cela permettrait de pouvoir sélectionner les patients candidats à l'utilisation de médicaments dopaminergiques et ainsi d'optimiser les indications de l'utilisation de la dopamine dans la prise en charge de la douleur orofaciale neuropathique et/ou idiopathique.

3.5 Limites de l'étude

Comme cela est le cas pour de nombreux travaux faisant appel à une recherche bibliographique, notre étude présente des limitations, parmi lesquelles :

- La restriction initiale de la recherche de documents à deux bases de données (*Web of Science* et *Pubmed*). Cette remarque est souvent avancée, en arguant des limites en termes de nombre de revues scientifiques accessibles via ces bases et en avançant l'existence d'une multitude d'autres bases de données (*Scopus, EMBASE, CINAHL, ProQuest,...*). Si cet argument est recevable, il est difficilement

envisageable de mener une recherche bibliographique sur un nombre élevé de bases de données, et ce pour diverses raisons : pour des raisons financières (l'accès à certaines bases de données est payant), pour des raisons de compétence d'utilisation -l'utilisation efficace d'une base de données nécessite un minimum de formation et d'apprentissage, et lorsque l'utilisateur est formé, pour des raisons de disponibilité car toute recherche bibliographique nécessite un investissement en temps non négligeable.

- La focalisation sur des articles écrits en langue anglaise. Effectivement, il serait intéressant d'élargir la recherche aux documents publiés dans d'autres langues et de consulter des bases de données nationales ou régionales telles *Scielo*, *Koreamed*, *LILACS*, ou *CNKI*, pour n'en citer que quelques unes, mais cela suppose aussi de pouvoir surmonter le problème de la langue.

- La possibilité de ne pas identifier d'articles dans lesquels des expériences sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale ont été relatées mais de manière secondaire par rapport au sujet principal de l'article, et pour lesquels les termes descriptifs « dopamine » et « douleur orofaciale » (ou similaires) n'apparaissent pas simultanément dans la partie « émergente » (titre, mots-clés, résumé) de l'article.

- De manière similaire, dans bon nombre de publications, seul « émerge » (dans le titre, le résumé, ou les mots-clé), par choix des auteurs et choix des gérants des bases de données lors de l'indexation des publications, le nom du produit pharmacologique à effet sur le système dopaminergique (exemples : pramipexole, pimozone, ou amisulpiride,...) et non pas le mot « dopamine » ou un de ses dérivés, ce qui rend très difficile pour ne pas dire aléatoire leur détection par les outils de recherche informatisés.

Ces limitations sont réelles et ont pour conséquences la probable non sélection de publications pertinentes. Néanmoins, nous pensons que la stratégie de recherche que nous avons développée et mise en oeuvre, qui inclue une recherche « au fil de l'eau » (voir l'étape 3 de la collecte des publications dans la partie *Matériel et Méthodes*) et une recherche à partir des références apparaissant dans les publications retenues, permet de parcourir les champs des publications au-delà des 2 bases de données initialement retenues en répondant, au moins partiellement, aux deux dernières limitations. Ainsi, il nous semble raisonnable de considérer que les informations contenues dans le corpus de publications collectées apportent une vision assez proche de la réalité de l'état des connaissances du domaine investi.

Conclusion

La prise en charge des douleurs orofaciales neuropathiques et/ou idiopathiques est encore majoritairement faite par l'application de traitements pharmacologiques qui reposent principalement sur l'utilisation d'antidépresseurs et/ou d'antiépileptiques. Malheureusement leur efficacité reste modeste et variable. La relative efficacité de ces traitements associée aux récents progrès fait sur l'implication de la dopamine dans la douleur nous ont incité à faire une recherche bibliographique de la littérature scientifique et médicale publiée ces dernières décennies sur le rôle que pouvait jouer la dopamine dans la douleur orofaciale.

Notre étude montre que,

concernant l'analyse quantitative des publications :

- depuis 1976, la recherche scientifique et médicale sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale a fait l'objet d'au moins 60 publications internationales,
- durant cette période, le nombre de ces publications a été en constante augmentation, passant de 5 publications durant la décennie 1981-1990 à 30 publications pour la période 2011-2021,
- si les publications relatant des observations cliniques dominant (en nombre) jusqu'en 2010, les études fondamentales (précliniques) sont majoritaires pour la période 2011-2021.

Concernant l'analyse qualitative des publications :

- une grande majorité des publications vont dans le sens d'une participation du système dopaminergique dans la douleur orofaciale,
- il apparaît que la voie nigrostriatale constitue une des structures anatomiques les plus impliquées dans la douleur orofaciale.

Une analyse plus fine des publications révèle que :

- malgré cela, plusieurs études semblent aboutir à des résultats contradictoires,
- si, parmi les 60 publications analysées seule une étude est randomisée et menée en double aveugle, la majorité des études cliniques sont des études observationnelles (cas cliniques, études rétrospectives,...) avec un niveau de preuve relativement peu élevé.

Enfin, notre étude nous a amenée à nous intéresser au rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale idiopathique, notamment chez des patients parkinsonniens souffrant de burning mouth syndrome. Si ce point a fait l'objet de plusieurs études, la relation entre maladie de Parkinson, douleur orofaciale et dopamine n'est pas encore clairement connue.

Ainsi, malgré les efforts menés par la communauté scientifique et médicale, il apparaît que les données scientifiques actuelles ne permettent pas de déterminer si les médicaments dopaminergiques de type L-dopa, agonistes et/ou antagonistes des récepteurs dopaminergiques etc. sont efficaces ou non pour la prise en charge de la douleur orofaciale. Néanmoins, les résultats prometteurs obtenus ces dernières décennies qui établissent l'implication du système dopaminergique dans la douleur orofaciale, montrent que cette voie d'investigation mérite d'être approfondie.

En espérant que de nouvelles thérapies s'appuyant sur le système dopaminergique pourront être prochainement proposées aux patients.

Bibliographie

1. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *Int Rev Neurobiol.* 2011;97:179-206.
2. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain : redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-5.
3. Benoliel R, Kahn J, Eliav E. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Dis.* 2012;18(4):317-32.
4. Dieb W, Alvarez P, Hafidi A. PKC γ -positive neurons gate light tactile inputs to pain pathway through pERK1/2 neuronal network in trigeminal neuropathic pain model. *J Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(1):70-82.
5. Svensson P, May A, Benoliel R. Orofacial pain classification-A new milestone and new implications. *J Oral Rehabil.* 2020;47(6):683-4.
6. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. [Acute pain measurement in animals. Part 1]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2001;20(4):347-65.
7. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of « nociplastic pain » by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain.* 2018;159(6):1176-7.
8. Barbeau A. Dopamine and disease. *Can Med Assoc J.* 1970;103(8):824-32.
9. Carlsson A. Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol.* 1993;60:1-10.
10. Moore RY. The nigrostriatal pathway demonstrated by anterograde degeneration. In : Barbeau A, McDowell FH (eds) *L-dopa and Parkinsonism.* Philadelphia, FA Davies, 1970 ; pp 143–149.
11. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995;60(1):3-38.
12. Harris HN, Peng YB. Evidence and explanation for the involvement of the nucleus accumbens in pain processing. *Neural Regen Res.* 2020;15(4):597-605.
13. Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016;338:81-92.
14. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities. *Biol Psychiatry.* 2020;87(1):64-73.
15. Taylor AMW, Becker S, Schweinhardt P, Cahill C. Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain : implications for motivation, analgesia, and addiction. *Pain.* 2016;157(6):1194-8.
16. Watanabe M, Narita M. Brain Reward Circuit and Pain. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1099:201-10.
17. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(5):781-97.
18. Marsden CA. Dopamine : the rewarding years. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 1):S136-44.
19. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine : functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(1):31-59.
20. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2011;508(1):1-12.
21. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis : possible implication for parkinson's disease. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1179069518779829.
22. Palacios JM, Camps M, Cortés R, Probst A. Mapping dopamine receptors in the human brain. *J Neural Transm Suppl.* 1988;27:227-35.
23. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain Behav.* 2014;4(3):368-80.
24. Abdallah K, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dallel R. GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *Pain.* 2015;156(4):644-55.

25. Lapirot O, Melin C, Modolo A, Nicolas C, Messaoudi Y, Monconduit L, et al. Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission in the medullary dorsal horn. *Pain*. 2011;152(8):1821-31.
26. T. Masuoka D, F. Alcaraz A. 6-Hydroxydopamine : effect on mouse brain monoamines and 14C-noradrenaline uptake. *European journal of pharmacology*. 1973;24:234-42.
27. Dieb W, Ouachikh O, Alves S, Boucher Y, Durif F, Hafidi A. Nigrostriatal dopaminergic depletion increases static orofacial allodynia. *J Headache Pain*. 2016;17:11.
28. Akil H, Liebeskind JC. Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. *Brain Res*. 1975;94(2):279-96.
29. Jensen TS, Smith DF. Dopaminergic effects on tail-flick response in spinal rats. *Eur J Pharmacol*. 1982;79(1-2):129-33.
30. Verma A, Kulkarni SK. Modulatory role of D-1 and D-2 dopamine receptor subtypes in nociception in mice. *J Psychopharmacol*. 1993;7(3):270-5.
31. Takeda R, Ikeda T, Tsuda F, Abe H, Hashiguchi H, Ishida Y, et al. Unilateral lesions of mesostriatal dopaminergic pathway alters the withdrawal response of the rat hindpaw to mechanical stimulation. *Neurosci Res*. 2005;52(1):31-6.
32. Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci*. 1999;65(22):2269-87.
33. Dworkin RH, Clark WC, Lipsitz JD, Amador XF, Kaufmann CA, Opler LA, et al. Affective deficits and pain insensitivity in schizophrenia. *Motivation and Emotion*. 1993;17(3):245-76.
34. Moreau N, Dieb W, Mauborgne A, Bourgoin S, Villanueva L, Pohl M, et al. Hedgehog pathway-mediated vascular alterations following trigeminal nerve injury. *J Dent Res*. 2016;96(4):450-7.
35. Haviv Y, Zadik Y, Sharav Y, Benoliel R. Painful traumatic trigeminal neuropathy : an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):52-60.
36. Aicher SA, Hermes SM, Whittier KL, Hegarty DM. Descending projections from the rostral ventromedial medulla (RVM) to trigeminal and spinal dorsal horns are morphologically and neurochemically distinct. *J Chem Neuroanat*. 2012;43(2):103-11.
37. Barceló AC, Fillipini B, Pazo JH. Study of the neural basis of striatal modulation of the jaw-opening reflex. *J Neural Transm*. 2010;117(2):171-81.
38. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans : a review. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1-3):187-92.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
40. Sheng H-Y, Lv S-S, Cai Y-Q, Shi W, Lin W, Liu T-T, et al. Activation of ventrolateral orbital cortex improves mouse neuropathic pain-induced anxiodepression. *JCI Insight*. 2020;5(19):133625.
41. Liu S, Shu H, Crawford J, Ma Y, Li C, Tao F. Optogenetic activation of dopamine receptor D1 and D2 neurons in anterior cingulate cortex differentially modulates trigeminal neuropathic pain. *Mol Neurobiol*. 2020;57(10):4060-8.
42. Araya EI, Baggio DF, Koren L de O, Andreatini R, Schwarting RKW, Zamponi GW, et al. Acute orofacial pain leads to prolonged changes in behavioral and affective pain components. *Pain*. 2020;161(12):2830-40.
43. Fu J, Mu G, Qiu L, Zhao J, Ou C. c-Abl-p38 α signaling pathway mediates dopamine neuron loss in trigeminal neuralgia. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920930855.
44. Matini T, Haghparast A, Rezaee L, Salehi S, Tehranchi A, Haghparast A. Role of dopaminergic receptors within the ventral tegmental area in antinociception induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus in an animal model of orofacial pain. *J Pain Res*. 2020;13:1449-60.
45. Maegawa H, Usami N, Kudo C, Hanamoto H, Niwa H. Dopaminergic modulation of orofacial mechanical hypersensitivity induced by infraorbital nerve injury. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1945.

46. Maegawa H, Adachi N, Hanamoto H, Kudo C, Niwa H. Bilateral Parkinson's disease model rats exhibit hyperalgesia to subcutaneous formalin administration into the vibrissa pad. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225928.
47. Liu S, Tang Y, Shu H, Tatum D, Bai Q, Crawford J, et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*. 2019;160(2):334-44.
48. Shafiei I, Vatankhah M, Zarepour L, Ezzatpanah S, Haghparast A. Role of D1- and D2-like dopaminergic receptors in the nucleus accumbens in modulation of formalin-induced orofacial pain : Involvement of lateral hypothalamus. *Physiol Behav*. 2018;188:25-31.
49. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Nigrostriatal dopaminergic depletion produces orofacial static mechanical allodynia. *Eur J Pain*. 2016;20(2):196-205.
50. Maegawa H, Morimoto Y, Kudo C, Hanamoto H, Boku A, Sugimura M, et al. Neural mechanism underlying hyperalgesic response to orofacial pain in Parkinson's disease model rats. *Neurosci Res*. 2015;96:59-68.
51. Reisi Z, Haghparast A, Pahlevani P, Shamsizadeh A, Haghparast A. Interaction between the dopaminergic and opioidergic systems in dorsal hippocampus in modulation of formalin-induced orofacial pain in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;124:220-5.
52. Shamsizadeh A, Pahlevani P, Haghparast A, Moslehi M, Zarepour L, Haghparast A. Involvement of dopamine receptors within the dorsal hippocampus in suppression of the formalin-induced orofacial pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;114-115:37-42.
53. Belforte JE, Pazo JH. Striatal inhibition of nociceptive responses evoked in trigeminal sensory neurons by tooth pulp stimulation. *J Neurophysiol*. 2005;93(3):1730-41.
54. Ellrich J. Dopamine D2-like receptor activation antagonizes long-term depression of orofacial sensorimotor processing in anesthetized mice. *Brain Res*. 2005;1035(1):94-9.
55. Belforte JE, Barceló AC, Pazo JH. Striatal modulation of the jaw opening reflex. *Brain Res*. 2001;891(1-2):138-47.
56. Yamashiro T, Kabuto H, Fukunaga T, Ogawa N, Takano-Yamamoto T. Medullary monoamine levels during experimental tooth movement. *Brain Res*. 2000;878(1-2):199-203.
57. Gear RW, Aley KO, Levine JD. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci*. 1999;19(16):7175-81.
58. Peterfreund RA, Kosofsky BE, Fink JS. Cellular localization of dopamine D2 receptor messenger RNA in the rat trigeminal ganglion. *Anesth Analg*. 1995;81(6):1181-5.
59. Sakai Y, Nishijima Y, Mikuni N, Iwata N. Inhibitory mechanisms of the hyper-irritability caused by picrotoxin in the rat. *Pain*. 1981;11(1):21-35.
60. Young RF, Oleson TD, Perryman KM. Effect of trigeminal tractotomy on behavioral response to dental pulp stimulation in the monkey. *J Neurosurg*. 1981;55(3):420-3.
61. Cheng RS, Pomeranz B. Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia. *Brain Res*. 1981;215(1-2):77-92.
62. Du Q-C, Ge Y-Y, Xiao W-L, Wang W-F. Dopamine agonist responsive burning mouth syndrome : Report of eight cases. *World J Clin Cases*. 2021;9(23):6916-21.
63. Al-Mudhafar MH, Mahdi KA, Hussein AS, Al-Fahha AA. Estimation of plasma dopamine level after intramuscular trigger point corticosteroid injection in patient with myofascial pain syndrome. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;4246-52.
64. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A, Puhakka A, Pesonen U, Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain*. 2019;23(6):1153-61.
65. Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki L, Kawasaki K, Sugawara S, et al. Pharmacotherapeutic outcomes in atypical odontalgia : determinants of pain relief. *J Pain Res*. 2019;12:831-9.
66. Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI, Cuadrado-Pérez ML, Guerrero Peral AL, Porta-Etessam J. Burning mouth syndrome : clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Neurologia*. 2017;32(4):219-23.
67. Takenoshita M, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki R, Sugawara S, Tu TTH, et al. Clinical features of atypical odontalgia; three cases and literature reviews. *Biopsychosoc Med*. 2017;11:21.

68. Takenoshita M, Motomura H, Toyofuku A. Low-dose aripiprazole augmentation in amitriptyline-resistant burning mouth syndrome : results from two cases. *Pain Medicine*. 2017;18(4):814-5.
69. Umezaki Y, Takenoshita M, Toyofuku A. Low-dose aripiprazole for refractory burning mouth syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1229-31.
70. Dawson A, Stensson N, Ghafouri B, Gerdle B, List T, Svensson P, et al. Dopamine in plasma - a biomarker for myofascial TMD pain ? *J Headache Pain*. 2016;17(1):65.
71. Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T, Pesonen U, Taiminen T, Virtanen A, et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2014;155(10):2180-7.
72. Prakash S, Ahuja S, Rathod C. Dopa responsive burning mouth syndrome : restless mouth syndrome or oral variant of restless legs syndrome ? *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):156-60.
73. Coon EA, Laughlin RS. Burning mouth syndrome in Parkinson's disease : dopamine as cure or cause ? *J Headache Pain*. 2012;13(3):255-7.
74. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E. Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride. *J Clin Med Res*. 2012;4(3):167-71.
75. Park JH, Park GY, Im S, Yoo SH, Jun J, Kwon JO, et al. Trigeminal neuralgia after bromocriptine therapy in a stroke patient : a case report. *Journal of the Korean Academy of Rehabilitation Medicine*. 34(6):777-80.
76. Terai H, Shimahara M. Glossodynia from Candida-associated lesions, burning mouth syndrome, or mixed causes. *Pain Med*. 2010;11(6):856-60.
77. Stuginski-Barbosa J, Rodrigues GGR, Bigal ME, Speciali JG. Burning mouth syndrome responsive to pramipexol. *J Headache Pain*. 2008;9(1):43-5.
78. Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, et al. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62(3):359-61.
79. Demarosi F, Tarozzi M, Lodi G, Canegallo L, Rimondini L, Sardella A. The effect of levosulpride in burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol*. 2007;56(1-2):21-6.
80. Gick CL, Mirowski GW, Kennedy JS, Bymaster FP. Treatment of glossodynia with olanzapine. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):463-5.
81. Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003;101(1-2):149-54.
82. Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain*. 2003;106(1-2):43-8.
83. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome : a single-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):38-43.
84. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257-60.
85. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73(3):455-60.
86. Strittmatter M, Grauer M, Isenberg E, Hamann G, Fischer C, Hoffmann KH, et al. [Substance P, somatostatin and monoaminergic transmitters in the cerebrospinal fluid of patients with chronic idiopathic trigeminal neuralgia]. *Schmerz*. 1996;10(5):261-8.
87. Khurana RK, Mayer RF. Painful trigeminal neuropathy : clinical and pharmacological observations. *Headache*. 1997;37(8):522-6.
88. Bouckoms AJ, Sweet WH, Poletti C, Lavori P, Carr D, Matson W, et al. Monoamines in the brain cerebrospinal fluid of facial pain patients. *Anesth Prog*. 1992;39(6):201-8.
89. Bouckoms AJ, Poletti CH, Sweet WH, Carr D, Keith D. Trigeminal facial pain : a model of peptides and monoamines in intracerebral cerebrospinal fluid. *Agressologie*. 1991;32(5 Spec No):271-4.
90. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1989;46(9):960-3.
91. Lechin F, van der Dijs B, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, Lechin ME, et al. Definite and sustained improvement with pimozide of two patients with severe trigeminal neuralgia. Some neurochemical, neurophysiological and neuroendocrinological findings. *J Med*. 1988;19(3-4):243-56.

92. Hodge CJ, King RB. Medical modification of sensation. *J Neurosurg.* 1976;44(1):21-8.
93. Barceló AC, Filippini B, Pazo JH. The striatum and pain modulation. *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32(1):1-12.
94. Liu X. [The modulation of cerebral cortex and subcortical nuclei on NRM and their role in acupuncture analgesia]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1996;21(1):4-11.
95. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems : brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 1984;7:309-38.
96. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(2):752-63.
97. Kubo A, Shinoda M, Katagiri A, Takeda M, Suzuki T, Asaka J, et al. Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury through vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia. *Pain.* 2017;158(4):649-59.
98. Basso MA, Strecker RE, Evinger C. Midbrain 6-hydroxydopamine lesions modulate blink reflex excitability. *Exp Brain Res.* 1993;94(1):88-96.
99. Koblenzer CS, Bostrom P. Chronic cutaneous dysesthesia syndrome : a psychotic phenomenon or a depressive symptom ? *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 2):370-4.
100. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome : from mechanisms to treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):54.
101. Ninan I, Kulkarni SK. Differential effects of olanzapine at dopamine D1 and D2 receptors in dopamine depleted animals. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;142(2):175-81.
102. Verhoeff MC, Lobbezoo F, Wetselaar P, Aarab G, Koutris M. Parkinson's disease, temporomandibular disorders and bruxism : A pilot study. *J Oral Rehabil.* 2018;45(11):854-63.
103. O'Neill F, Kobylecki C, Carrasco R, Hu MT, Grosset D, Silverdale M. Orofacial pain in 1916 patients with early or moderate Parkinson disease. *Pain Rep.* 2021;6(1):e923.
104. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Kurtis MM, Skorvanek M. Measurement of nonmotor symptoms in clinical practice. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:291-345.
105. Mladenovic I, Supic G, Kozomara R, Dodic S, Ivkovic N, Milicevic B, et al. Genetic polymorphisms of catechol-o-methyltransferase : association with temporomandibular disorders and postoperative pain. *J Oral Facial Pain Headache.* Fall 2016;30(4):302-10.

Table des figures

Figure 1 : Biosynthèse des neurotransmetteurs de type « catécholamines »	8
Figure 2 : Diagramme de flux pour la revue systématique de la littérature scientifique et médicale sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale.....	19
Figure 3 : Répartition des études sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale	20
Figure 4 : Répartition des études précliniques en fonction du type de douleur	20
Figure 5 : Répartition des études cliniques en fonction du type d'étude	25
Figure 6 : Évolution des études sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale depuis 1971...	30
Figure 7 : Evolution de la douleur neuropathique orofaciale induite par lésion dopaminergique de la voie nigrostriatale chez le rat	37
Figure 8 : Effets de l'injection intrapéritonéale (IP) de bromocriptine (bromo) et de SKF-81297 sur la douleur neuropathique orofaciale post-traumatique.....	38
Figure 9 : Expression de la protéine PKC γ au niveau du caudalis.....	39
Figure 10 : Distribution des neurones pERK1/2 au niveau du caudalis d'un modèle de douleur neuropathique orofaciale (CCI-IoN)	40
Figure 11 : Effet du KIG31.1, un inhibiteur de la PKC γ , sur l'AMD orofaciale post-traumatique.....	40
Figure 12 : Voies dopaminergiques centrales et leurs principales projections, directes et indirectes, sur le Sp5C (caudalis).....	42

Table des tableaux

Tableau 1 : Localisation des récepteurs dopaminergiques centraux et leurs principaux agonistes et antagonistes sélectifs	10
Tableau 2 : Études précliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale.....	21
Tableau 3 : Études cliniques sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale	26
Tableau 4. Études de synthèse sur le rôle de la dopamine dans la douleur orofaciale	30
Tableau 5 : Principaux médicaments dopaminergiques, agonistes et antagonistes utilisés pour la prise en charge de la DOFc.....	31

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Yves BOUCHER

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université de Paris
Professeur Christine CLERICI
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

**Rôle de la Dopamine dans la douleur orofaciale :
revue systématique de la littérature**

Marc Dieb. Rôle de la Dopamine dans la douleur orofaciale : revue systématique de la littérature. 2022. 60 p : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 54-58

Sous la direction de M. le Professeur Yves Boucher

Université de Paris
UFR d'Odontologie
5, rue Garancière - 75006 Paris