



La Lettre

de l'Institut UPSA de la Douleur

L'article de Luis Villanueva souligne la diversité et les multiplicités des voies ascendantes de la nociception. Les techniques neuro-anatomiques de plus en plus sophistiquées associées aux techniques électrophysiologiques ont permis une remarquable dissection de ces voies. Ces données concernant aussi bien les neurones médullaires à leurs origines ainsi que leurs sites de terminaison au niveau des différentes régions du cerveau. Bien évidemment, les données récentes ne vont pas à l'encontre de l'observation clinique princeps de Spiller et Martin, qui en 1912 décrivent les effets de la cordotomie antérolatérale, mais elles indiquent que ce quadrant ne peut exclusivement être assimilé au faisceau spinothalamique. D'autres voies ascendantes sont contenues dans ce faisceau et de plus nous savons que parfois certaines fibres ascendantes arrivant au cerveau se projettent par colatéralisation au niveau du thalamus et de certaines régions des formations réticulaires ; ce qui remet fortement en question la subdivision en faisceaux paléospinothalamique et néospinothalamique. Mieux encore, chez l'animal, y compris chez les primates, d'autres faisceaux spinaux ipsolatéraux ou bilatéraux gagnent l'encéphale sans emprunter le cordon antérolatéral. En fait, cette description qui pourrait paraître exhaustive n'est pas surprenante si l'on tient compte des multiples composantes du phénomène douleur et des données récentes apportées par les techniques d'imagerie cérébrale. Les progrès futurs viendront de cette approche qui permettra d'apporter un éclairage nouveau sur certains mécanismes physiopathologiques des différents types de douleur, tout en suivant leur évolution sans négliger les phénomènes de plasticité. L'ensemble de ces données a été, au cours du temps, bénéfique pour les patients puisque aujourd'hui les techniques neurochirurgicales sont de plus en plus raffinées et fonctionnelles, ou font place à d'autres approches. → suite page 9

Les voies de la douleur : une multiplicité à l'égale de l'expérience douloureuse

Luis Villanueva

INSERM, U-161, 2, Rue d'Alésia, 75014, Paris, France.

Dossier

De nombreuses études anatomiques, électrophysiologiques, et plus récemment, d'imagerie cérébrale fonctionnelle, ont confirmé qu'une stimulation nociceptive n'active pas un "centre de la douleur", mais de nombreuses structures cérébrales (Casey, 1999, Treede et al, 1999, Laurent et al, 2000, Villanueva et Nathan, 2000). Bien que cette multiplicité reflète probablement la complexité inhérente à l'expérience de la douleur chez l'homme, la contribution précise de chacune de ces structures à la genèse de la sensation douloureuse est encore mal comprise. Le but de ce dossier est d'analyser certains aspects de l'organisation anatomique et fonctionnelle des réseaux qui véhiculent l'information nociceptive au sein du système nerveux central.

Les fibres afférentes primaires

La très grande majorité des fibres afférentes primaires pénètrent dans le système nerveux central par les racines postérieures. Au niveau de la jonction radiculo-médullaire, les fibres fines (Adelta et C) se séparent des grosses fibres, pour occuper la partie ventrolatérale des racines postérieures, ce qui a amené à léser sélectivement cette région pour soulager certaines douleurs (Sindou et al, 1974). Ensuite, avant d'entrer dans la substance grise de la corne dorsale, les fibres fines se divisent en collatérales ascendantes et descendantes qui cheminent dans la substance blanche (faisceau de Lissauer) et vont contacter plusieurs segments médullaires, principalement dans les couches superficielles de la corne dorsale (couches I et II). Ces phénomènes de divergence pourraient être responsables d'un certain "brouillage" dans la localisation de l'origine du message nociceptif lors des phénomènes de sensibilisation des nocicepteurs Adelta et C. Ceci pourrait par exemple expliquer la fréquente difficulté à localiser avec précision un foyer douloureux dans la sphère oro-faciale lors de phénomènes inflammatoires aigus tels que

les pulpites (Mumford et Bowsher, 1976, Sharav, 1994).

Les fibres Adelta contactent également des neurones de la couche V, et les fibres C d'origine viscérale contactent aussi les couches V-VII et X, parfois bilatéralement. Il existe donc une convergence anatomique importante d'afférences nociceptives au niveau des couches I et V de la corne dorsale. De nombreuses études électrophysiologiques ont montré que ces deux dernières régions de la corne dorsale contiennent un grand nombre de neurones activés spécifiquement par des stimulus nociceptifs ("neurones nociceptifs spécifiques", NS) ou par des stimulus nociceptifs et non-nociceptifs ("neurones nociceptifs non-spécifiques", NNS) (Le Bars et al, 1986, Besson et Chaouch, 1987, Willis et Coggeshall, 1991, Craig, 1996). Bien qu'il n'y ait pas de ségrégation topographique stricte entre ces deux populations neuronales, il a été démontré chez différentes espèces animales que les neurones NS sont localisés préférentiellement dans les couches superficielles (I-II), alors que les neurones NNS sont plutôt localisés dans les couches profondes (V-VI). Par ailleurs, il existe une autre population neuronale dans la corne ventrale (couches VII-VIII) qui répond à des stimulus nociceptifs appliqués sur de larges régions du corps.



Les couches superficielles de la corne postérieure de la moelle épinière : un relai important des influx nociceptifs

Les neurones NS sont localisés dans la couche I de la corne postérieure aux niveaux spinal et trigéminal (Le Bars et al, 1986, Besson et Chaouch, 1987, Willis et Coggeshall, 1991, Craig, 1996). Néanmoins, la couche I contient également des neurones NNS et des neurones répondant spécifiquement au froid. Les cellules NS ont de petits champs récepteurs cutanés, sont activées par des fibres Adelta et C d'origines diverses, aussi bien somatiques que viscérales, et constituent donc un lieu de convergence viscéro-somatique. Leurs champs récepteurs de taille restreinte et leur organisation somatotopique indiquent que ces neurones sont bien placés pour signaler les caractéristiques spatio-temporelles d'un stimulus nociceptif. Il a en effet été démontré chez l'animal anesthésié ou éveillé, que les neurones NS étaient capables de coder l'intensité des stimulus thermiques et mécaniques, dans une gamme toutefois plus restreinte que celle observée pour les neurones NNS des couches plus profondes de la corne dorsale.

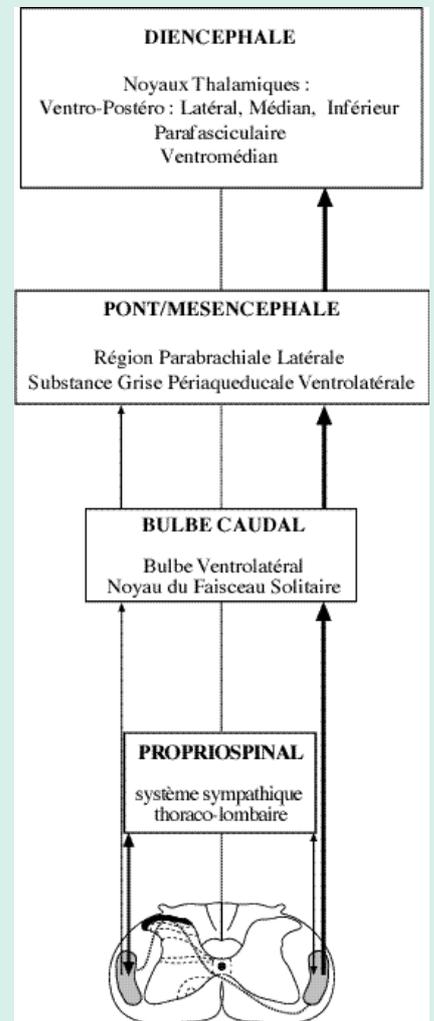
Il semble probable que les neurones de la couche I constituent un relais important des influx nociceptifs et thermiques, car ces deux modalités semblent être associées à ce niveau. Il faut souligner que les lésions du quadrant antéro-latéral (QAL) où cheminent les faisceaux nociceptifs ascendants (voir plus loin) provoquent simultanément une analgésie et une perte de la sensation thermique au niveau où l'analgésie est observée. À cet égard Craig (1996) a montré que les axones de ces neurones croisaient au niveau segmentaire ou immédiatement au dessus, et montaient dans la partie médiane du quadrant latéral controlatéral. En fait, les axones issus des couches I sont concentrés dans la partie médiane du quadrant latéral, mais ils présentent une certaine dispersion dorso-ventrale, et certains montent même du côté ipsilatéral (Figure 1). Il serait intéressant de comparer la localisation des axones des neurones NS avec ceux des neurones thermoréceptifs car des études ont suggéré la possibilité que les axones thermoréceptifs du QAL sont localisés plus dorsalement que les axones nociceptifs. En tout état

de cause, les sensations thermiques et douloureuses sont très proches d'un point de vue anatomo-fonctionnel, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ces deux sensations sont importantes pour l'homéostasie.

Sur la figure 1, on peut remarquer que les axones des neurones de la couche I se terminent dans plusieurs régions du système nerveux central qui jouent un rôle prépondérant dans l'homéostasie. À titre d'exemple, ils établissent des connexions propriospinales avec le système sympathique thoraco-lombaire, ce qui permet probablement de déclencher des réflexes nociceptifs somato-sympathiques. Au niveau bulbaire, les neurones de la couche I envoient des messages à la région ventro-latérale et à la portion caudale du noyau du faisceau solitaire, deux régions qui participent à la régulation cardio-respiratoire. Cependant la projection la plus dense issue des neurones de la couche I se trouve au niveau pontomésencéphalique, dans la région parabrachiale latérale (PBL) et, dans une moindre mesure, dans la substance grise périaqueducale ventrolatérale (PAG) (Bernard et al, 1996). Bernard et al ont également montré qu'une très grande proportion des neurones du PBL sont activés par la mise en jeu des fibres Adelta et C, et qu'ils codent l'intensité des stimulus cutanés dans une gamme nociceptive. La région nociceptive du PBL projette sur les noyaux central de l'amygdale et du lit de la strie terminale, deux régions probablement impliquées dans des réactions de peur et d'anxiété, ainsi que sur le noyau ventromédian de l'hypothalamus, qui participe à des comportements de défense, d'agressivité et à la régulation du métabolisme énergétique. Par ailleurs, le PBL est innervé par le noyau du faisceau solitaire, ce qui suggère un rôle de cette région dans des aspects végétatifs de la douleur.

Lorsque l'on stimule les colonnes latérales et ventrolatérales de la PAG, qui reçoivent des projections des neurones de la couche I, on peut déclencher des réactions cardiovasculaires et défensives bien définies, notamment une diminution de la pression artérielle, une hyporéactivité motrice, des réactions d'évitement, de vocalisation et des effets antinociceptifs, qui semblent médiés par les connexions de cette structure avec la région bulbaire rostro-ventrale (Depaulis et Bandler, 1991). Le faisceau spino-PAG pourrait donc participer à des mécanismes de rétro

FIGURE 1
PRINCIPALES PROJECTIONS SUPRAMÉDULLAIRES
DES NEURONES DE LA COUCHE I.



Les neurones de la couche I envoient des influx nociceptifs et thermiques vers des régions bulbares et télencéphaliques impliquées dans le traitement des influx végétatifs, émotionnels et somatosensoriels nécessaires à l'intégrité corporelle. Il a été suggéré que ces circuits n'étaient pas dévolus au traitement de l'information nociceptive, mais pourraient contribuer chez l'homme à la création du "schéma corporel", qui sous-tend des états de base émotionnels et motivationnels. La taille des flèches indique la densité des projections.

contrôle impliqués dans des réponses végétatives, aversives et antinociceptives déclenchées par une stimulation nociceptive.

Les couches profondes de la corne postérieure de la moelle épinière : un lieu de convergence nociceptive très riche

Les couches profondes de la corne postérieure de la moelle contiennent un grand nombre de neurones NNS. Ils sont concentrés dans la couche V, mais on les trouve également dans les couches I, IV et VI. Ils codent de façon plus fine et dans une gamme plus large d'intensité, des stimulations nociceptives par rapport aux neurones NS (Le Bars et al, 1986, Besson et Chaouch, 1987, Willis et Coggeshall, 1991, Craig, 1996). Ils répondent également à une très grande variété de stimulus : mécaniques, thermiques (nociceptifs et non-nociceptifs), chimiques, et présentent une convergence viscéro-somatique. Leurs champs récepteurs sont plus larges que ceux des neurones NS. Ils sont activés par la mise en jeu des fibres Abêta, Adelta et C et constituent un important contingent de neurones impliqués dans plusieurs systèmes nociceptifs ascendants. D'autres neurones ayant des champs récepteurs très étendus et activés par des stimulus nociceptifs ont été enregistrés dans la corne ventrale, notamment dans les couches VII et X. Une grande partie de ces neurones présente une convergence viscéro-somatique.

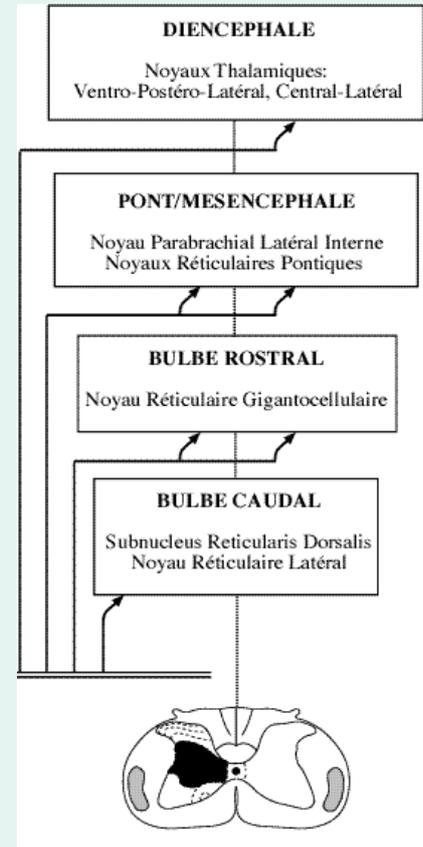
Les projections des neurones nociceptifs des couches V-VII sont assez peu connues, car la plupart des données proviennent d'études de traçage rétrograde. Il est cependant intéressant de souligner que la majorité des projections supramédullaires (spino-réticulaires, -mésencéphaliques ou -thalamiques) de ces neurones chez différentes espèces proviennent des premiers segments de la moelle cervicale (C1-C2). On peut donc imaginer qu'une partie des messages provenant des régions caudales du corps est relayée dans la moelle cervicale rostrale, ce qui est illustré par la mise en évidence de neurones présentant des champs récepteurs incluant toute la surface corporelle dans les premiers segments de la moelle cervicale. Cette organisation anatomofonctionnelle pourrait expliquer, chez l'homme, le soulagement de douleurs de régions corporelles étendues et parfois très éloignées de la lésion, après des myélotomies commissurales pratiquées au niveau des premiers segments de la moelle cervicale (Hitchcock, 1970, 1974 ; Cook et al, 1984).

En dessous des premiers segments

cervicaux, les neurones médullaires des couches profondes (couches V-VII) projettent principalement sur plusieurs régions de la formation réticulée bulbaire (FRB) et sur le noyau parabrachial latéral interne (PBil) de la région antérieure du tronc cérébral (Figure 2). L'implication éventuelle de ces régions dans la nociception est mal connue. Néanmoins, il est intéressant de souligner que certaines régions de la FRB projettent en particulier sur des régions thalamiques médianes, lesquelles pourraient envoyer des projections vers le striatum et des régions corticales antérieures, incluant les aires prémotrices et associatives. En outre, le PBil véhicule des influx nociceptifs au noyau thalamique paracentral, une région innervant le cortex préfrontal (Bourgeois et al, 2001).

Le rôle de la formation réticulée bulbaire (FRB) dans la nociception a été suggéré de longue date, car la très grande majorité des fibres cheminant dans le quadrant antéro-latéral se terminent dans la FRB. De fait, des neurones enregistrés notamment dans un noyau de la FRB, le noyau gigantocellulaire, peuvent être activés par des stimulations nociceptives, mais la majorité de ces neurones présentent des réponses très irrégulières et sont également activés par d'autres modalités sensorielles. Il a donc été proposé que le FRB n'était pas impliqué de façon spécifique dans la nociception, ce rôle étant dévolu à un système plus récent du point de vue phylogénétique, le système spino-thalamique. Depuis ces dernières années, ces hypothèses ont été remises en cause à partir de travaux menés sur une région caudale du bulbe nommée Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) (Villanueva et al, 1996). Les neurones du SRD jouent un rôle sélectif dans le traitement de l'information nociceptive car ils ne répondent pas à des stimulus visuels, auditifs, ou proprioceptifs, mais sont activés depuis n'importe quel territoire corporel par la stimulation des fibres Adelta et C. Ils codent l'intensité d'une stimulation cutanée ou viscérale dans une gamme nociceptive et sont activés par des messages empruntant des voies médullaires ascendantes cheminant dans le QAL (Villanueva et al, 1996). Le SRD reçoit des afférences provenant de tous les segments médullaires, et en retour, ces segments médullaires projettent sur le SRD. En effet, de telles connexions réciproques constituent des boucles de rétroaction spino-réticulo-spinales qui modulent les influx nociceptifs au

FIGURE 2 : PRINCIPALES PROJECTIONS SUPRAMÉDULLAIRES DES NEURONES DES COUCHES PROFONDES DE LA CORNE DORSALE.



Les neurones de la corne dorsale profonde sont capables de saisir une grande variété d'influx issus, soit de l'environnement externe, à travers la peau, soit des organes internes. Ils peuvent générer ainsi une activité somesthésique de base. Ils envoient des influx vers différentes régions impliquées dans le traitement des influx somatosensoriels, moteurs, qui peuvent déclencher des réactions d'éveil, d'attention et motivationnelles lors des stimulations nociceptives. Comme les neurones de la couche I, ces neurones, non seulement participent au traitement de l'information nociceptive, mais encore pourraient être impliqués dans la genèse d'un "schéma corporel", nécessaire à la régulation homéostatique.

niveau spinal (Le Bars et al, 1995). Par ailleurs le SRD projette sur quelques structures motrices du tronc cérébral, ainsi que certaines régions du thalamus médian et du subthalamus.

En conclusion, les couches profondes de la corne dorsale de la moelle épinière constituent un lieu de convergence nociceptive extrêmement riche, convergence qui s'amplifie même au niveau de la formation réticulée bulbaire. Cette région contribue à la modulation médullaire de l'information nociceptive tout en participant au cheminement des influx nociceptifs vers le cortex frontal.

Les voies nociceptives du quadrant antérolatéral de la moelle épinière (QAL)

Données cliniques

La localisation des fibres ascendantes médullaires véhiculant les influx nociceptifs est illustrée sur la figure 3. Lorsque ce faisceau est lésé par une cordotomie, le patient est incapable de ressentir des douleurs du côté controlatéral à la lésion (White et Sweet, 1969, Nathan et Smith, 1979, Lahuerta et al, 1994). Bien que les sensations douloureuses soient abolies par ces lésions, certaines observations montrent que des stimulus nociceptifs peuvent parfois déclencher des réactions. Par exemple, si l'on applique des stimulations thermiques nociceptives répétitives au niveau des régions corporelles rendues analgésiques par la cordotomie, on peut provoquer des sueurs et des nausées, ce qui suggère que ces stimulus nociceptifs activent des centres végétatifs par l'intermédiaire de voies qui ne cheminent pas par le QAL.

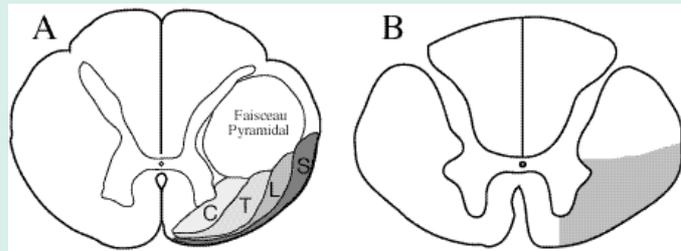
Ces observations suscitent deux interrogations : s'il existe des voies nociceptives multiples, pourquoi, en scindant un seul faisceau, supprime-t-on la capacité de ressentir la douleur ? et dans quelle mesure les faisceaux qui ne montent pas par le QAL contribuent-ils à la perception douloureuse ? Lorsque le QAL est lésé, des douleurs spontanées peuvent se produire. A l'origine, Holmes (1919) les a nommées "douleurs d'origine centrale". Celles-ci sont ressenties dans la région corporelle qui n'est plus connectée aux fibres ascendantes du QAL. Il semble donc clair que des faisceaux extérieurs au QAL peuvent être impliqués dans la transmission d'influx à l'origine de la douleur. Dans sa description originelle, Holmes a énoncé : «Il est seulement nécessaire qu'une stimulation quelconque ait une certaine ampleur, bien

que le désagrément le plus fort soit causé par des stimulus prolongés ou effleurants qui semblent s'additionner jusqu'au moment où ils atteignent une intensité qui induit beaucoup de souffrance... les nombreux types de stimulus qui causent la douleur suggèrent qu'elle ne peut pas être due exclusivement à des sensations véhiculées par les faisceaux qui conduisent normalement la douleur».

Une telle douleur survient rarement dès la destruction du QAL, mais peut apparaître spontanément au bout de quelques semaines ou mois, voire des années après la lésion. En outre, Holmes ne décrivait pas toujours ces sensations comme des douleurs mais comme «le plus grand désagrément», et les patients précisent souvent que «ce n'est pas une douleur, mais c'est pire qu'une douleur». Il s'agit donc de sensations inhabituelles, de type dysesthésies, que les patients ont du mal à décrire en termes adéquats. Elles n'ont pas de localisation précise et peuvent être ressenties dans tout un hémicorps. À la suite de cordotomies antérolatérales réalisées pour soulager des

épineuses. Ces dysesthésies se produisent plus souvent lorsque le faisceau spino-thalamique est lésé au niveau mésencéphalique que lors de cordotomies antérolatérales, et n'ont pas été décrites après myélotomies médianes. Certains patients peuvent également présenter des douleurs projetées à la suite de lésions du QAL (Ray et Wolff, 1945, Nathan, 1956). Dans ces cas, lorsqu'un stimulus nociceptif est appliqué sur la région corporelle rendue analgésique par la lésion, la douleur est ressentie ailleurs. Une piqûre appliquée sur la peau rendue analgésique est perçue comme une sensation tactile, et la douleur projetée est ressentie dans des territoires sains, semblant arriver de l'intérieur et diffuser vers l'extérieur de la peau. Il s'agit donc d'un type de sensation tout à fait inhabituelle. En général, la nociception et les sensations thermiques réapparaissent quelques mois ou années après une lésion du QAL, même lorsque le faisceau a été totalement lésé. Ce retour de la sensibilité n'est probablement pas dû à une reprise de conduction des influx par des faisceaux autres que le QAL, car

FIGURE 3 : DISTRIBUTION DES AXONES ASCENDANTS DANS LA MOELLE ÉPINIÈRE DES PATIENTS, ÉTABLIE À PARTIR DES TRAVAUX MONTRANT UNE CORRÉLATION ENTRE LA PERTE DE SENSIBILITÉ ET LA LOCALISATION DES LÉSIONS



(A) Schéma montrant la distribution somatotopique des axones au niveau sacré (S), lombaire (L), thoracique (T) et cervical (C) dans le quadrant antérolatéral (QAL). On peut remarquer l'importante superposition des fibres au niveau de la partie ventromédiane. Adapté d'après Walker (1940)

(B) Schéma illustrant la localisation des axones ascendants au niveau de C3, à la suite de lésions ayant induit une analgésie controlatérale de longue durée. Nathan et Smith (1979)

douleurs cancéreuses, ces dysesthésies peuvent être ressenties dans la zone affectée par le cancer qui n'est plus connectée au QAL. Peter Nathan a rapporté qu'une anesthésie intrathécale était capable d'éliminer ces sensations, ce qui suggère qu'elles peuvent être provoquées par des influx dont l'origine se trouve au niveau des racines dorsales ou de la moelle

ces sensations présentent des caractéristiques normales. White (1966) a rapporté qu'une deuxième cordotomie effectuée 14 ans après la première, et du même côté, a permis de supprimer à nouveau la douleur. Ces observations amènent plusieurs remarques. En premier lieu, pour ressentir une douleur "normale", il faut que les faisceaux cheminant dans le

QAL soient intacts. En second lieu, des dysesthésies ne se produisent pas lorsque ces faisceaux sont intacts ; dans des conditions physiologiques, des influx véhiculés par ces voies seraient donc capables d'inhiber ceux transmis par d'autres faisceaux, qui donnent lieu à ces sensations anormales. Enfin, si la cordotomie rend analgésique une partie du corps seulement, des dysesthésies surviendront uniquement dans la région du corps rendue analgésique, mais jamais dans la zone encore connectée au QAL.

Données expérimentales chez l'animal

Malgré quelques controverses, l'existence d'un faisceau spinal localisé dans le QAL et véhiculant l'information nociceptive a été également démontrée chez l'animal à partir d'études électrophysiologiques et comportementales (voir réfs dans Vierck et al 1986). Des interprétations erronées issues des expériences effectuées chez l'animal sont toujours possibles, pour la simple raison que l'animal ne peut pas dire ce qu'il ressent. À cet égard, nous ne pouvons pas être certains qu'une douleur soit toujours distinguée des dysesthésies à partir des tests comportementaux effectués chez l'animal, car le physiologiste juge simplement de la présence d'une douleur en mesurant des réactions aversives de l'animal. Cependant, des études électrophysiologiques et anatomiques utilisant des techniques de traçage anatomique à haute résolution contribuent actuellement à élucider l'organisation des différents réseaux neuronaux impliqués dans la nociception. Ces études nous ont déjà permis de comprendre une partie de l'organisation des projections cérébrales des régions de la corne postérieure de la moelle qui contiennent les neurones nociceptifs.

Autres voies médullaires susceptibles de véhiculer des influx nociceptifs

Le cordon dorso-latéral : siège de contrôles descendants plutôt que de voies ascendantes

Certains auteurs ont montré chez plusieurs espèces d'animaux, qu'un nombre important d'axones ascendants, issus des neurones de la couche

I de la corne dorsale de la moelle, étaient localisés dans la substance blanche dorsolatérale (McMahon et Wall, 1988), région qui reste intacte lorsque l'on réalise une cordotomie antéro-latérale (Nathan, 1990). Or, des données électrophysiologiques et comportementales indiquent que des lésions du cordon dorsolatéral induisent plutôt une augmentation qu'une diminution des réactions nociceptives, probablement du fait de l'interruption de voies antinociceptives descendantes (voir réfs dans Villanueva et al, 1986). En fait, il semble probable que l'existence d'une voie nociceptive ascendante "dorsolatérale" relève plutôt d'un problème d'ordre sémantique, car des études de traçage anatomique ont montré que les axones des neurones spinothalamiques de la couche I ont une localisation légèrement plus latérale que celle des neurones des couches profondes. Ces deux types d'axones sont donc pour l'essentiel localisés dans le QAL, ventralement par rapport au faisceau pyramidal (Ralston et Ralston, 1992, Apkarian, 1995, Craig, 1996) (voir figure 3).

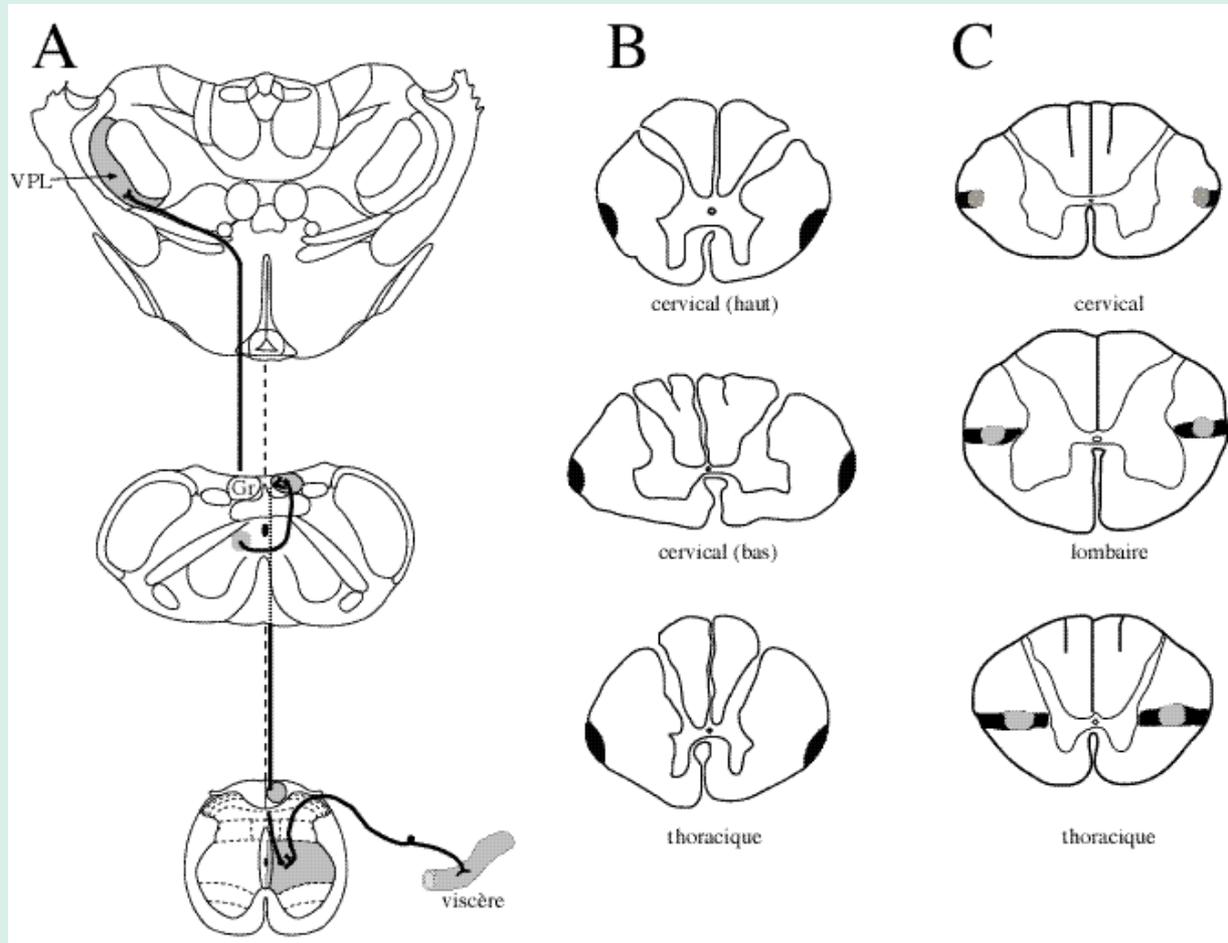
Les cordons postérieurs : une implication majeure dans les douleurs viscérales

Plusieurs études effectuées chez le rat ont suggéré l'implication des cordons postérieurs dans la transmission des influx nociceptifs viscéraux. Ces travaux ont en effet démontré l'existence d'une voie nociceptive viscérale activant les neurones d'un noyau des cordons postérieurs (le noyau gracilis) (Berkley et Hubscher, 1995 ; Willis et al., 1999). Comme l'indique la figure 4 (page suivante), les axones qui activent ces neurones lors des stimulations des organes reproductifs ou des distensions colo-rectales sont confinés dans le faisceau gracilis. Par ailleurs, sur la base de données cliniques faisant état d'un soulagement des douleurs des cancers pelviens après lésions des cordons postérieurs, certains auteurs ont proposé l'existence d'un faisceau véhiculant des influx nociceptifs viscéraux, qui serait localisé dans la partie médiane des cordons postérieurs (Willis et al., 1999). De surcroît, chez le rat la réponse des neurones du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus observée lors d'une distension colo-rectale est réduite par une lésion des cordons postérieurs, ce qui a conduit ces mêmes auteurs à suggérer que ce

faisceau serait plus important que le QAL dans la transmission des messages nociceptifs viscéraux. Le QAL aurait dans cette hypothèse un rôle prédominant dans la transmission des messages nociceptifs d'origine cutanée. Ces auteurs concluent que les influx viscéraux cheminant dans les cordons postérieurs pourraient, soit s'ajouter à ceux des faisceaux spinothalamiques directs de façon à déclencher la perception de toucher et de douleur, soit servir de faisceau nociceptif alternatif au faisceau spinothalamique.

Chez l'homme, l'importance des QAL dans la douleur viscérale a été largement suggérée par les résultats des cordotomies antérolatérales. Le succès de ce type d'intervention sur des douleurs issues de l'ensemble des régions viscérales, mais aussi sur des douleurs de cancers ayant envahi l'os, le plexus brachial et les nerfs périphériques, a été confirmé tout au long du vingtième siècle. Les figures 4 B et C montrent les résultats de lésions de cordotomie, visant à éliminer une douleur viscérale d'origine cancéreuse (Nathan et Smith, 1951 ; 1953). Ces exemples illustrent que l'organisation des voies somesthésiques est loin d'être simple. Dans la figure 4B, on peut observer que les voies véhiculant les sensations douloureuses de l'uretère, de la vessie et de l'urèthre, ainsi que la sensation thermique de l'urèthre, sont localisées dans la partie antérolatérale de la moelle épinière, en face de l'angle postérieur de la corne ventrale. Néanmoins, les patients ayant subi une cordotomie antérolatérale bilatérale peuvent conserver la sensation que la miction est imminente, ainsi que la sensation de sa progression et de son arrêt. Ces sensations, qui sont vraisemblablement déclenchées dans la muqueuse uréthrale, le sphincter externe et le groupe de muscles du périnée agissant en synergie avec le sphincter, cheminent probablement dans les cordons postérieurs. En revanche, la sensation de besoin chemine dans le QAL. Les patients ayant subi des cordotomies antérolatérales bilatérales illustrées sur la figure 4C ne ressentent pas de sensation douloureuse, ni de besoin de défécation lors du gonflement d'un ballonnet dans le rectum. La plupart recupèrent un certain degré de sensation anale, et, bien que les sensations thermiques et la douleur soient éliminées, celles de la distension sont conservées. La

FIGURE 4 : LES VOIES QUI VÉHICULENT LES DOULEURS VISCÉRALES



(A) Faisceau nociceptif viscéral cheminant par les cordons postérieurs. Il a été suggéré que les influx nociceptifs viscéraux étaient relayés au niveau des neurones spinaux des couches VII et X dont les axones chemineront dans la partie médiane des cordons postérieurs. Ces axones innervent le noyau gracilis (Gr) qui envoie ces influx sur le noyau ventropostérolatéral (VPL) du thalamus (Willis et al 1999).

(B) Localisation des fibres centripètes sous-tendant la miction et les sensations thermiques et douloureuses de l'uretère, de la vessie et de l'urètre chez l'homme (Nathan et Smith, 1951).

(C) Localisation des fibres centripètes sous-tendant la défécation (zones hachurées) et les sensations douloureuses du rectum et l'anus (zones noires) dans la région latérale de la moelle épinière. Les fibres efférentes responsables du contrôle volontaire se trouvent probablement dans la région hachurée, et celles du contrôle végétatif dans la zone noire plus médiane (Nathan et Smith, 1953). La sensation qui donne lieu au besoin d'uriner ou de déféquer est latéralisée.

voie responsable de la sensation informant que le rectum doit être vidé est localisée au niveau sacré dans le QAL. Les cordons postérieurs semblent eux aussi participer au traitement de l'information douloureuse chez l'homme. Ainsi, des travaux anciens ont indiqué que la douleur induite par une mauvaise position du membre fantôme, qui peut se produire à la suite d'une amputation, pouvait être soulagée après lésion des cordons postérieurs

(Rabiner et Browder, 1948 ; Cook et Browder, 1965). En réalité, de telles lésions modifient la perception sensorielle de manière beaucoup plus complexe que les lésions du QAL. La lésion des cordons postérieurs peut provoquer des hallucinations tactiles et proprioceptives ainsi qu'une exacerbation des sensations douloureuses, thermiques, et une impression de chatouillement (Nathan et al. 1986). Ces lésions pourraient modifier des

mécanismes de modulation ascendants et/ou descendants, car les neurones des cordons postérieurs contiennent des axones ascendants qui projettent au thalamus, mais également des fibres descendantes qui projettent sur les neurones spinaux des couches I et V (Villanueva et al, 1996).

Les projections médullaires sur le diencephale et leur implication dans des aspects multiples de l'expérience douloureuse

Des régions latérales, médianes et postérieures du thalamus, sont innervées par des neurones de la couche I de la corne dorsale de la moelle, et codent précisément les différentes intensités d'une stimulation nociceptive. Cependant, il a été mis en évidence des différences significatives entre ces régions chez le singe. Par exemple, certains neurones du noyau parafasciculaire (Pf) et ventromédian postérieur (VMpo) du thalamus répondent de façon spécifique à une stimulation nociceptive ou thermique. Les champs récepteurs des neurones localisés dans le Pf sont souvent très larges, et leur cartographie varie en fonction du comportement du singe (Bushnell, 1995). Il a donc été suggéré que ces neurones étaient impliqués dans des réponses comportementales liées à l'aspect affectif-émotionnel de la douleur. Cette hypothèse est étayée par l'analyse des projections corticales de ces régions thalamiques et par les résultats d'études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP). En effet, les neurones du VMpo projettent dans la partie médio-antérieure du cortex insulaire, région activée par des stimulus nociceptifs et non-nociceptifs chez l'homme (Casey, 1999, Treede et al, 1999, Laurent et al, 2000), et impliquée dans les composantes affectives de la douleur sur la base de ses projections sur plusieurs structures limbiques (telles que l'amygdale et le cortex périrhinal). Les neurones du Pf projettent quant à eux, sur l'aire 24 du cortex cingulaire, région qui semble répondre de façon sélective à des stimulus nociceptifs (Casey, 1999, Treede et al, 1999, Laurent et al, 2000), et qui pourrait participer à la genèse des aspects émotionnels/motivationnels de la douleur. Rappelons que le cortex cingulaire est assez hétérogène sur un plan fonctionnel, car il est composé de zones adjacentes diversement impliquées dans des réactions d'attention et des réponses motrices ou végétatives, à l'origine de comportements variés (Devinsky et al, 1995).

Contrairement aux régions thalamiques décrites ci-dessus, les régions thalamiques ventro-postérieures (noyaux

ventro-postéro-latéral, médian-inférieur) contiennent essentiellement des neurones nociceptifs non-spécifiques, dont les champs récepteurs ne sont pas modifiés par le comportement de l'animal (Bushnell, 1995). Ces régions pourraient participer à la discrimination spatiale : en effet, chez le singe, des lésions bilatérales du cortex somatosensoriel primaire (SI), cible préférentielle de ces régions, réduisent considérablement la capacité à discriminer les intensités des stimulus thermiques nociceptifs. Il a également été démontré, sur la base de données obtenues en TEP, que des stimulus nociceptifs et non-nociceptifs activaient de façon similaire le cortex SI controlatéral, soulignant ainsi le rôle important de cette région dans la représentation tactile et son implication plus modeste dans la nociception. Chez l'homme, de nombreux neurones activés par des stimulus nociceptifs ont été mis en évidence à partir d'enregistrements multi-unitaires dans une région ventro-postérieure du thalamus. En outre, la stimulation de cette même région pourrait induire des sensations thermiques et/ou douloureuses (Lenz et Dougherty, 1997). Il est cependant difficile de savoir si cette région correspond chez le singe au VMpo et/ou à la région ventropostéro-inférieure, zone thalamique contenant des neurones répondant à des stimulus nociceptifs cutanés et viscéraux (Apkarian, 1995).

Une grande partie des projections thalamiques des neurones des couches profondes de la corne dorsale de la moelle, est relayée au niveau de la formation réticulée bulbaire (FRB) caudale. Les cibles thalamiques principales d'un important noyau de cette formation, le subnucleus réticularis dorsalis (SRD) (voir supra), sont représentées par les régions latérales des noyaux thalamiques ventromédian (VMI) et parafasciculaire (Pf). Les neurones du VMI véhiculent les influx nociceptifs issus de l'ensemble de la surface corporelle, vers la couche superficielle du cortex frontal dorso-latéral (Monconduit et al, 1999). Ils pourraient participer à la diffusion et à la régulation des rythmes corticaux, dont les changements affectent des états comportementaux tels que l'attention et/ou l'ébauche de mouvements programmés lors d'une stimulation nociceptive. A cet égard, il est intéressant de souligner que des études utilisant la TEP chez l'homme ont décrit une activation bilatérale des régions

motrices et pré-motrices du cortex antérieur lors de stimulations nociceptives (Derbyshire et al, 1997). La partie latérale du noyau parafasciculaire (Pf) du thalamus représente un autre relais des afférences nociceptives spino-réticulaires. Bien que cette région n'ait pas été étudiée de façon systématique, on y a observé chez le rat des neurones répondant à des stimulus nociceptifs cutanés et viscéraux. Le Pf latéral innerve le cortex pré-moteur antérieur, le striatum dorsolatéral et le subthalamus latéral. Les projections des noyaux bulbaires (SRD/noyau giganto-cellulaire) sur le noyau parafasciculaire pourraient donc contribuer à certaines réactions émotionnelles et motrices lors d'une stimulation nociceptive. Ainsi, la formation réticulée bulbaire caudale véhicule des influx nociceptifs de l'ensemble du corps vers des régions thalamiques, qui innervent elles-mêmes des aires corticales antérieures impliquées dans des réactions d'éveil, motrices, d'attention, et aversives.

Conclusions et perspectives

On peut se poser la question de savoir s'il est pertinent de qualifier une région précise de la substance blanche médullaire sous l'appellation de "voie de la douleur" ou "système de la douleur". Bien que ces expressions soient couramment utilisées dans la littérature par souci de simplicité, il est clair qu'elles sont inexactes. En effet, nous ne savons pas dans quelle mesure les différents systèmes qui transmettent les influx somesthésiques au cerveau et l'information qu'ils véhiculent, sont reliés. Plusieurs faisceaux participent aux réactions de défense vis-à-vis d'un stimulus nociceptif, mais existe-t-il une multiplicité des voies de la douleur ? On pourrait en douter, si l'on se rappelle que des lésions des quadrants antéro-latéraux (même si ceux-ci ne constituent pas tout à fait des voies de la douleur), s'accompagnent systématiquement d'une analgésie et d'une anesthésie thermique au-dessous du métamère lésé.

Sur la base de travaux montrant que certaines régions thalamiques étaient capables de coder précisément l'intensité d'un stimulus nociceptif, il a été suggéré de longue date que ces régions étaient impliquées dans la composante sensori-discriminative (loca-

lisation, nature, étendue et intensité) d'une douleur, alors que d'autres étaient davantage impliquées dans la perception de l'aspect affectif-émotionnel. Dans la mesure où les capacités de codage des stimulus nociceptifs sont très répandues dans le système nerveux, il apparaît qu'à elles seules, ces propriétés ne peuvent constituer un critère en soi pour attribuer à une région donnée un rôle précis dans le traitement de l'information nociceptive. Ces observations sont en accord avec les données cliniques, montrant que l'aspect "discriminatif" d'une douleur ne peut pas être cantonné aux capacités de codage de l'intensité ou de l'étendue d'un stimulus nociceptif. En effet, nous sommes capables de coder, dans des gammes précises, aussi bien ces paramètres que l'aspect désagréable qui accompagne une douleur. Cependant, il est évident que la sensation douloureuse possède une qualité qui lui est propre et lui permet d'être perçue de façon univoque. Étant donné l'existence de sensations désagréables non douloureuses, on a proposé de décrire sous le terme "d'algosité" la propriété psychophysique d'une expérience somesthésique lui permettant d'être identifiée précisément comme une douleur (Fields, 1999). On peut se demander si cette "algosité" est le résultat du traitement de l'information par des réseaux neuronaux spécifiquement "algoceptifs", par des modalités d'activité au sein de réseaux somesthésiques, ou par les deux ?

On ne peut répondre à cette interrogation sans avoir à l'esprit qu'un stimulus nociceptif n'apparaît jamais dans un système nerveux central (SNC) vide. Dès leur entrée dans le SNC, les stimulus périphériques interagissent avec d'autres influx. D'autres événements somesthésiques se produisent toujours simultanément et sont signalés au SNC sous la forme d'une activité d'arrière-plan. Cette activité somesthésique de base n'est pas seulement importante pour la douleur, mais fournit également une information en continu, essentielle pour l'homéostasie, constamment sélectionnée et modulée en fonction d'une réponse appropriée. Les influx produits par les stimulus atteignent le SNC, qui se trouve dans un état donné d'excitabilité, lui-même dépendant d'une multiplicité de facteurs, dont certains commencent à être déterminés. Ainsi l'idée que la douleur est déclenchée par des influx véhiculés par des

lignes de transmission spécifiques, unidirectionnelles, dont l'origine se trouve au niveau périphérique et la terminaison au niveau du cortex cérébral, est évidemment fautive. Ce concept d'une chaîne spécialisée de neurones véhiculant de manière inéluctable l'information à l'origine de l'expérience de la douleur est aussi désuet que celui d'homoncule cérébral. La raison pour laquelle, entre autres, l'existence d'un tel homoncule n'est pas possible, est liée au fait que le cerveau est un système sélectif de reconnaissance, qui possède différents moyens et stratégies permettant de modifier l'information afférente, de telle sorte que la spécificité d'une sensation résulte d'une sélection a posteriori. D'ailleurs, l'homoncule suppose l'existence de "quelque chose pour le lire", ce qui aurait pour conséquence de produire dans le cerveau une suite sans fin de processus d'information emboîtés les uns dans les autres pour lire les messages qui en résultent, et ainsi de suite à l'infini. Il est donc évident que la sensation douloureuse n'est pas simplement une télécopie dans la perception de chaque stimulus par le SNC.

C'est donc bien la sélection qui est la caractéristique fondamentale de la sensation, ce qui permet de comprendre pourquoi des processus périphériques et centraux peuvent, soit inhiber, soit exagérer les effets d'un stimulus nociceptif. Une meilleure connaissance de ces systèmes de modulation nous permettra probablement de comprendre pourquoi des stimulus non nociceptifs peuvent générer une sensation de douleur chez l'individu sain (Craig et al, 1996), et pourquoi il existe des douleurs en l'absence de lésion ou d'un quelconque stimulus nociceptif (Harris, 1999).

Un des grands défis actuels de la recherche sur la douleur reste selon nous l'étude de l'organisation anatomique et fonctionnelle des différents systèmes qui véhiculent l'information nociceptive, et l'étude de leur plasticité dans des conditions normales et pathologiques. Cette approche contribuera certainement à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des sensations douloureuses et des réactions qui en résultent.

BIBLIOGRAPHIE

- Apkarian AV. Thalamic anatomy and physiology of pain perception. In Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, (eds): *Forebrain areas involved in pain processing*, John Libbey Eurotext, Paris, 1995, pp 93-118
- Berkley K., Hubscher C.H. Are there separate central nervous system pathways for touch and pain? *Nat Med*,1 (1995) 766-773.
- Bernard J.F., Bester H., Besson J.M. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. In: Holstege G, Bandler R., Saper CB, (Eds). *The emotional motor system, Progress in Brain Research*, Elsevier, Amsterdam, 1996, pp 243-255.
- Besson J.M., Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 67 (1987) 67-186.
- Bourgeois L., Monconduit L., Villanueva L., Bernard J.F. Parabrachial internal lateral neurons convey nociceptive messages from the deep laminae of the dorsal horn to the intralaminar thalamus. *J Neurosci* (2001), sous presse.
- Bushnell M.C. Thalamic processing of sensory-discriminative and affective-motivational dimensions of pain. In Besson J.M., Guilbaud G, Ollat H., (eds): *Forebrain areas involved in pain processing*, John Libbey Eurotext, Paris, 1995, pp 63-77.
- Casey K.L. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (1999) 7668-7674.
- Cook A.W., Nathan P.W., Smith M.C. Sensory consequences of commissural myelotomy. A challenge to traditional anatomical concepts. *Brain*, 107 (1984) 547-568.
- Cook A.W., Browder E.J. Functions of posterior columns in man. *Arch Neurol*, 12 (1965) 72-79.
- Craig A.D. An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. In Holstege G, Bandler R, Saper CB, (eds): *The emotional motor system, Progress in Brain Research*, Elsevier, Amsterdam, 1996, pp 225-242.
- Craig A.D., Reiman E.M., Evans A., Bushnell M.C. Functional imaging of an illusion of pain, *Nature*, 384 (1996) 258-260.
- Depaulis A., Bandler R. (eds). *The midbrain periaqueductal gray matter. Functional, anatomical, and neurochemical organization*, NATO ASI Series A: Life Sciences, Vol. 213, Plenum, New York, 1991.

- Derbyshire S.W.G., Jones A.K.P., Gyulai F., Clark S., Townsend D., Firestone L.L. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73 (1997) 431-445.
- Devinsky O., Morrell M.J., Vogt B.A. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (1995) 279-306.
- Fields H.L. Pain: an unpleasant topic. *Pain*, Suppl 6 (1999) S61-S69.
- Harris A.J. Cortical origin of pathological pain. *Lancet*, 354 (1999) 1464-1466.
- Hitchcock E. Stereotactic cervical myelotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 33 (1970) 224-230.
- Hitchcock E. Stereotactic myelotomy. *Proc Roy Soc Med*, 67(1974) 771-772.
- Holmes G. Pain of central origin. *Cont Med Biol Res*, (1) (1919) 235-246.
- Lahuerta J., Bowsher D., Lipton S., Buxton P.H. Percutaneous cervical cordotomy: A review of 181 operations on 146 patients with a study on the location of "pain fibers" in the C-2 spinal cord segment of 29 cases. *J Neurosurg*, 80 (1994) 975-985.
- Laurent B., Peyron R., Garcia Larrea L., Mauguière F. La tomographie par émission de positons comme moyen d'étude de l'intégration centrale de la douleur. *Rev Neurol*, 156 (2000) 341-351.
- Le Bars D., Bouhassira D., Villanueva L. Opioids and Diffuse Noxious Inhibitory Controls in the rat. In B. Bromm, J. E. Desmedt (eds) : "Pain and the brain: from nociceptor to cortical activity", *Advances in pain research and therapy*, vol 22, Raven Press, 1995, pp 517-539.
- Le Bars D., Dickenson A.H., Besson J.M., Villanueva L. Aspects of sensory processing through convergent neurons. In Yaksh, TL (ed): *Spinal afferent processing*, Plenum, New York, 1986, pp 467-504.
- Lenz F.A., Dougherty P.M. Pain processing in the human thalamus. In Steriade M, Jones EG, McCormick DA (eds): *Thalamus: experimental and clinical aspects*, Elsevier, New York, 1997, pp 617-651.
- McMahon S.B., Wall P.D. The significance of plastic changes in lamina I systems. In: Cervero F., Bennett G.J., Headley, P.M. (eds) : *Processing of sensory information in the superficial dorsal horn of the spinal cord*, NATO ASI Series A: Life Sciences, Plenum, New York, 1988, pp 249-271.
- Monconduit L., Bourgeois L., Bernard J.F., Le Bars D., Villanueva L. Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex. *J Neurosci*, 19 (1999) 9063-9072.
- Mumford J.M. and Bowsher D. Pain and protopathic sensibility. A review with particular reference to the teeth. *Pain* 1976, 2 : 223-243.
- Nathan P.W. Comments on "a dorsolateral spinothalamic tract in macaque monkey" by Apkarian and Hodge. *Pain*, 40 (1990) 239-240.
- Nathan P.W. Reference of sensation at the spinal level. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 19 (1956) 88-100.
- Nathan P.W., Smith M.C. Clinico-anatomical correlation in anterolateral cordotomy. In Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG, (eds): *Advances in pain research and therapy*, Raven, New York, 1979, pp 921-926.
- Nathan P.W., Smith M.C. Spinal pathways subserving defaecation and sensation from the lower bowel. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 16 (1956) 245-256.
- Nathan P.W., Smith M.C., Cook A.W. Sensory effects in man of lesions of the posterior columns and of some other afferent pathways. *Brain*, 109 (1986) 1003-1041.
- Nathan P.W., Smith M.C. The centripetal pathway from the bladder and urethra within the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1951; 14: 262-280.
- Rabiner A.M., Browder J. Concerning the conduction of touch and deep sensibilities through the spinal cord. *Trans Am Neurol Assoc*, 73 (1948) 137-142.
- Ralston H.J., Ralston D.D. The primate dorsal spinothalamic tract: evidence for a specific termination in the posterior nuclei (Po/SG) of the thalamus. *Pain*, 48 (1992) 107-118.
- Ray B.S., Wolff H.G. Studies on pain. 'Spread of pain'; evidence on site of spread within the neuraxis of effects of painful stimulation. *Arch Neurol Psychiatr*, 53 (1945) 257-261.
- Sharav Y. Orofacial pain. In P. D. Wall and R. Melzack (eds.) : "Textbook of Pain", Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989, pp. 441-454.
- Sindou M., Quoex C., Baleyrier C. Fiber organization at the posterior spinal cord-rootlet junction in man. *J Comp Neurol* 153 (1974)15-26.
- Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R.H., Jones A.K. The cortical representation of pain. *Pain*, 79 (1999) 105-111.
- Vierck C.J., Greenspan J.D., Ritz L.A., Yeomans D.C. The spinal pathways contributing to the ascending conduction and the descending modulation of pain sensations and reactions, In Yaksh, TL (ed): *Spinal afferent processing*, Plenum, New York, 1986, pp 275-329.
- Villanueva L., Bernard J.F., Le Bars D. Distribution of spinal cord projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J Comp Neurol*, 352 (1995) 11-32.
- Villanueva L., Bouhassira D., Le Bars D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals, *Pain*, 67 (1996) 231-240.
- Villanueva L., Chitour D., Le Bars D. Involvement of the dorsolateral funiculus in the descending spinal projections responsible for diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *J Neurophysiol*, 56 (1986) 1185-1195.
- Villanueva L., Nathan P.W. Multiple pain pathways. In *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*, (Devor M, Rowbotham MC, Wiesendfeld-Hallin Z, eds), Seattle, IASP Press, 2000, pp 371-386.
- Walker A.E. The spinothalamic tract in man. *Arch Neurol Psychiatr*, 43 (1940) 284-298.
- White J.C. Cordotomy. Assessment of its effectiveness and suggestions for its improvement. *Clin Neurosurg*, 15 (1966) 1-19.
- White J.C., Sweet W.H. Pain and the neurosurgeon: A forty-year experience, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1969.
- Willis W.D., Al-Chaer E.D., Quast M.J., Westlund K.N. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (1999) 7675-7679.
- Willis W.D., Coggeshall R.E. Sensory mechanisms of the spinal cord, 2nd ed. Plenum Press, New York, 1991.

→ suite de la page 1

La cordotomie antérolatérale, quant à elle, est devenue un geste pratiquement abandonné, sauf cas exceptionnel.

Nul doute que l'année 2001 sera riche d'expériences nouvelles en recherche fondamentale et clinique dans le domaine de la nociception. C'est également dans cet esprit que l'Institut UPSA de la Douleur continuera à œuvrer.

■ Jean-Marie Besson
Président du Conseil Scientifique

AMERICAN PAIN SOCIETY 2000

Cette année, le 19^{ème} Congrès Annuel de l'American Pain Society s'est tenu à Atlanta, ville typiquement américaine, plus célèbre par CNN et Coca-Cola dont elle héberge les sièges, que par ses paysages urbains, plutôt uniformes. Pas de révolution, mais des évolutions, notamment en matière de traitement de la douleur, avec le développement clinique avancé de nouvelles molécules, comme l'inhibiteur calcique ziconotide (qui devrait prochainement être disponible en France), le prégabalin (analogue de synthèse de la gabapentine), ou plusieurs nouveaux inhibiteurs des COX-2. On remarquera aussi l'application récente à la douleur de molécules initialement destinées à d'autres indications, comme la toxine botulinique (indiquée dans le traitement des dystonies).



Le ziconotide : intéressant dans les douleurs chroniques réfractaires, à condition de savoir bien le manier

Le ziconotide, formulation synthétique d'un peptide contenu dans le venin d'escargots marins, est un nouveau bloqueur des canaux calciques médullaires de type N, administrable uniquement par voie intrathécale (du fait d'un risque hypotensif trop important par d'autres voies d'administration). Son mécanisme d'action fait probablement intervenir une inhibition de la transmission synaptique au niveau des afférences primaires. Plusieurs présentations faisaient état de la cinétique, du profil d'effets indésirables et de la titration de ce produit, qui a désormais fait l'objet de neuf essais cliniques randomisés ayant inclus plus de 1000 patients présentant des douleurs chroniques réfractaires, cancéreuses ou non, dont 300 ont poursuivi le produit pendant trois mois ou plus.

Dans une étude pilote réalisée chez 22 patients présentant des douleurs chroniques non malignes, le profil pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ziconotide ont été évalués après une administration unique sur une heure de 1 à 10 mcg. L'étude a révélé la quasi absence de passage systémique, même aux doses maximales. La pharmacocinétique du produit est apparue linéaire, avec une demi-vie de quatre heures et demi. Une efficacité dose-réponse a été obtenue, l'analgésie étant corrélée aux taux obtenus dans le LCR. Quant aux effets indésirables, mieux évalués par une autre étude, ils étaient corrélés à la dose et aux concentrations intrathécales du produit.

Une évaluation systématique des effets indésirables et de la titration du ziconotide a également été réalisée à partir des résultats de trois études. Deux études étaient randomisées, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients présentant des douleurs cancéreuses, liées au SIDA, et des douleurs chroniques non malignes (230 patients versus 119 pour le placebo), dont la majorité présentaient des douleurs neuropathiques. Dans ces deux études, le ziconotide était titré sur une période de 5-6 jours, puis maintenu à doses fixes pendant cinq jours. Une étude, réalisée en ouvert (incluant 298 patients), a utilisé des doses initiales plus faibles, une élévation plus progressive des posologies et a permis davantage de modifications de doses au cours de l'essai.

Le profil des effets indésirables dans ces études était similaire, mais les effets étaient presque toujours légers à modérés dans l'étude comportant la titration la plus lente (89 % des cas), l'arrêt thérapeutique étant nécessaire dans moins d'un cas sur dix. Ces effets consistaient surtout en : confusion, nystagmus, rétention d'urine, sensation vertigineuse, hypoten-

sion orthostatique, nausées, constipation. Aucun signe de modification des paramètres hémodynamiques ni biologiques n'était observé. Cependant, une élévation transitoire des enzymes musculaires (CPK) a été notée surtout au cours du premier mois, apparemment sans traduction clinique.

La dose initiale recommandée à partir de ces études, est de 0,1 mcg/heure, puis les doses peuvent être augmentées par paliers de 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 1,2, 2,4 mcg/heure (dose maximale), toutes les 24 heures, de façon à obtenir des doses efficaces en une à deux semaines. L'analgésie se maintient généralement au cours du temps, sous pompe implantable ou externe.

► Ainsi le ziconotide apparaît une molécule intéressante, mais à utiliser exclusivement par des praticiens expérimentés, chez des patients présentant des douleurs chroniques réfractaires. Notons que les indications de ce traitement ne semblent plus limitées à la douleur cancéreuse, comme dans les études initiales, mais peuvent s'étendre à la douleur chronique non cancéreuse, et que la plupart des patients dans ces études présentaient des douleurs neuropathiques. Les effets indésirables de cette molécule ne sont cependant pas négligeables (presque tous les patients en présentaient, mais 2/3 avaient des effets indésirables sous placebo) mais une titration lente permet apparemment d'en réduire l'incidence et la sévérité. Il reste à déterminer quelle sera la place de ce produit à côté d'autres substances utilisables par voie intrathécale, morphine, clonidine, anesthésiques locaux. En particulier, ce produit est-il plus efficace ou mieux toléré que ces dernières molécules ? Seuls des essais comparatifs permettraient de le déterminer. Quoi qu'il en soit, le mode d'administration de ce produit ne permettra de l'envisager qu'en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. Notons à cet égard que d'autres antagonistes des canaux calciques de type N font actuellement l'objet d'études chez l'animal dont l'avantage essentiel par rapport au ziconotide, est une administration possible per os... Seront-ils aussi bien tolérés chez l'homme ?



La toxine botulinique : un produit prometteur pour les douleurs musculaires

La toxine botulinique est une neurotoxine inhibitrice aux propriétés bloquantes de la synapse neuromusculaire. La toxine botulinique de type A est officiellement indiquée pour le traitement de différentes formes de dystonie chez l'homme, incluant notamment le torticollis spasmodique et le blépharospasme. Ce traitement, administré généralement en dose unique par voie injectable dans le ou les muscles atteints, permet en effet de réduire les spasmes musculaires dystoniques et la douleur qui leur est associée. Il réduit également la spasticité localisée, associée à des pathologies cérébrales, tels que l'accident vasculaire cérébral et la sclérose en plaque. Il était donc légitime de se demander si ce traitement pourrait être efficace dans d'autres pathologies, associées à des spasmes musculaires.

Un symposium, modéré par Charles Argoff (New York), a permis de faire le point sur les études en cours ainsi que les indications potentielles de la toxine botulinique dans les différents types de syndromes douloureux musculaires. Ainsi ce traitement a déjà fait l'objet de plusieurs études démontrant son efficacité dans les troubles de la mobilité gastro-intestinale. Brian Freund (Toronto) a présenté les résultats d'études contrôlées rapportant un bénéfice de la toxine botulinique dans les céphalées de tension, le traitement de fond de la migraine, après administration dans les muscles péricrâniens, ainsi que dans les douleurs cervicales post-traumatiques (dans le cadre du classique coup du lapin) après administration dans les points gâchettes musculaires. Cependant, des résultats négatifs ont été rapportés dans les céphalées de tension. Certaines pathologies musculaires comme les syndromes myofasciaux, ont également été traitées avec succès par toxine botulinique, versus injections de méthylprednisolone. Enfin, Martin Schwartz (Toronto) a présenté les résultats d'études ouvertes réalisées dans les syndromes de l'articulation

temporo-maxillaire, suggérant le bénéfice de la toxine botulinique sur la douleur, l'amplitude d'ouverture de la bouche, et la sensibilité à la palpation.

► Ainsi la toxine botulinique semble efficace dans plusieurs types de syndromes douloureux associés à des spasmes musculaires. Les mécanismes précis de son effet analgésique sont en revanche inconnus. Ce traitement a l'avantage de pouvoir être utilisé en prise unique, éventuellement renouvelée au bout de 3 mois. Cependant, son administration répond à des règles strictes, et de ce fait, ne peut être réalisée que par des praticiens expérimentés. En outre, on ne connaît pas encore le bénéfice et le risque éventuel, dans ces pathologies douloureuses chroniques, d'injections répétées de toxine botulinique, dans la mesure où la période d'évaluation dans les études réalisées à ce jour n'a pas dépassé trois mois.

NEUROSCIENCES 2000

Peu après Atlanta, c'est à la Nouvelle-Orléans du 5 au 9 novembre, que se tenait du l'impressionnant congrès des Neurosciences Américaines, réussissant l'exploit de réunir chaque année davantage de participants (cette année, plus de 25 000). Des salles immenses couvertes de posters, des sessions scientifiques plénières dans des salles gigantesques noires de monde, des milliers d'étudiants de toutes nationalités avides de savoir faisant patiemment la queue derrière les posters, telle est l'impression générale que procurait ce congrès, où la douleur, comme tous les ans, était particulièrement représentée avec près de 10 % des thèmes qui lui étaient consacrés. On retiendra cette année parmi les thèmes préférentiels, de nouvelles molécules en développement, actives sur des cibles originales, comme certains récepteurs des acides aminés excitateurs (mais certaines molécules présentées les années précédentes ont curieusement disparu), le développement de modèles animaux particulièrement prometteurs pour l'étude de la douleur cancéreuse, comme des modèles de "sarcome" murin, l'application croissante des techniques de génétique moléculaire à la compréhension des mécanismes périphériques de la nociception.

► Molécules en développement : toujours plus...

Si au cours des années précédentes, des molécules comme les antagonistes des récepteurs NMDA/glycine, ou AMPA/kainate, les agonistes nicotiques, les antagonistes des récepteurs NK1 et les inhibiteurs des canaux sodiques spécifiques (TTX-résistants) avaient semblé émerger compte tenu du nombre important de travaux qui leur étaient consacrés, cette année ces molécules ont, sinon totalement disparu des présentations, du moins été mises en sourdine, laissant leur place à d'autres plus largement étudiées. Ainsi, les inhibiteurs des canaux sodiques spécifiques, qui avaient suscité quelques espoirs dans le domaine des douleurs neuropathiques, notamment depuis le clonage d'un certain nombre de récepteurs, semblent décevants a priori dans le traitement de ces douleurs dans la mesure où plusieurs travaux ont montré que l'expression de ces récepteurs était réduite voire effondrée, et non augmentée, dans les fibres afférentes primaires ou le ganglion sensitif après lésion nerveuse périphérique.

L'accent était très largement mis en revanche sur le développement d'autres molécules : agonistes des récepteurs opioïdes delta, inhibiteurs de l'adé-

nosine kinase (l'adénosine étant un puissant neuromédiateur au niveau médullaire), antagonistes de certaines catégories de récepteurs NMDA (notamment les récepteurs 1A/2B) ou de récepteurs aux acides aminés excitateurs non NMDA, antagonistes de nouveaux bloqueurs des canaux calciques neuronaux utilisables par voie orale. Ces molécules, destinées a priori à combattre la douleur chronique, ont toutes pour l'essentiel gravies les différentes étapes de leur développement chez l'animal : études dans des modèles de "douleur aiguë" où elles ne sont généralement pas ou peu actives, dans des modèles de "douleur" persistantes, réalisées notamment par le test au formol, dans des modèles d'hyperalgésie inflammatoire (liées à l'injection de carragénine) et neuropathique (en particulier constriction chronique du nerf sciatique, ligature du nerf spinal). Elles y révèlent en général d'intéressantes propriétés analgésiques sur divers test nociceptifs, suggérant une activité anti-allodynique et anti-hyperalgésique (en réponse à des stimulations chaudes, froides, ou mécaniques). Cependant, ces études, très nombreuses, ne permettent finalement pas suffisamment de prédire si les molécules testées passeront le cap de l'application chez l'homme. Il semble de plus en plus évident en effet que les modèles utilisés manquent encore singulièrement de prédictivité quant à l'application des résultats à l'homme.



Un nouveau modèle de sarcome osseux chez la souris : des pistes physiopathologiques et thérapeutiques prometteuses

Le cancer osseux, souvent source de douleurs extrêmes, est fréquent chez les patients souffrant d'un cancer, et peut avoir des effets dramatiques sur leur qualité de vie. P. Honoré et coll., de l'équipe de P. Manthly (Minnesota, USA) ont développé chez la souris un nouveau modèle de sarcome osseux, induit par l'injection dans la moelle osseuse de cellules ostéolytiques sarcomateuses dans le fémur. Trois semaines après l'injection, on observe une destruction osseuse extensive et une invasion des cellules tumorales dans le périoste, de façon analogue à ce qui est noté chez les patients atteints de cancer osseux ostéolytique. Chez ces animaux, la palpation non douloureuse de l'os induit des comportements nociceptifs indicatifs de douleur, corrélés à l'expression de C-Fos (un marqueur de l'activité nociceptive) dans les couches superficielles de la moelle (couches I).

Les auteurs ont présenté les résultats d'études neuro-chimiques, montrant que ce modèle se caractérise au niveau médullaire par l'existence d'une hypertrophie massive des astrocytes sans perte neuronale ipsilatéralement au cancer, ainsi que par une élévation de l'expression de dynorphine et de protéine C-Fos dans les neurones des couches profondes. Ces altérations neuro-chimiques et la sensibilisation des afférences primaires sont en outre corrélées à l'extension de la destruction osseuse et la croissance tumorale. Ce "marqueur neurochimique" de la douleur du cancer osseux, apparaît unique, puisqu'il diffère sensiblement des modifications qui résultent d'une inflammation persistante ou de lésions nerveuses. Selon ces auteurs, il pourrait fournir des pistes à l'origine de l'identification des mécanismes périphériques à l'origine de la plasticité médullaire, permettant d'aboutir à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les auteurs ont également montré que l'ostéoprotégérine, qui inhibe l'activité ostéoclastique, bloque également les comportements évocateurs de douleur chez ces souris atteintes de cancer osseux. Une part significative de l'activité de cette substance semble résulter de l'inhibition de la destruction tumorale, qui à son tour inhibe les modifications neurochimiques médullaires, probablement à l'origine de la douleur. Ainsi les auteurs montrent que la destruction osseuse tumorale est impliquée dans la genèse de la douleur osseuse du cancer, et que l'ostéoprotégérine pourrait constituer un traitement utile dans ces conditions.

Actualités

Nouvelle édition de "L'infirmière et la douleur"



L'institut UPSA de la Douleur a édité pour la première fois en 1997 l'ouvrage "L'infirmière et la douleur". Depuis, plus de 120 000 exemplaires de ce livre, remis gracieusement aux membres du corps infirmier, ont été publiés en français. Parallèlement, les Instituts européens ont traduit cet ouvrage en plusieurs langues : espagnol, italien, néerlandais. Enfin, il devrait être disponible dans quelques semaines en vietnamien.

Une nouvelle édition 2000, revue et corrigée, vient d'être éditée.

Plusieurs chapitres ont été remaniés en fonction des modifications de la législation, des progrès de l'évaluation et des avancées thérapeutiques. Les chapitres de la douleur de l'enfant et de la douleur en cancérologie ont été réécrits et celui de la douleur du sujet âgé a été introduit.

Cette publication de 174 pages est le fruit d'un travail élaboré conjointement par des infirmiers et des infirmières très impliqués dans le domaine de la prise en charge de la douleur, ou dans celui de la formation, et des membres du Conseil Scientifique de l'I.U.D.

Ce livre est plus particulièrement destiné à être remis à l'issue des modules de formation dans les écoles d'infirmières et dans le cadre de la formation continue des établissements hospitaliers. Il est également disponible sur demande par fax directement à l'Institut (01 47 16 89 01).

Congrès-Symposia

■ 13-14 janvier 2001

Copenhague, Danemark,
3rd International Copenhagen Symposium
on Chronic Pain, "Pain in cancer and chronic non-
cancer conditions - similarities and differences".
Tél : 00 45 3345 4510 - Fax : 00 45 3345 4515
Email : bdp@bdp.dk

■ 17 janvier 2001, Amiens

C.H.U., Réunion de l'Association de Lutte
contre la Douleur Amiens-Picardie.
Tél : 03 22 66 88 20 - Fax : 03 22 66 87 53

■ 14-18 février 2001

Miami Beach, U.S.A.
17th annual meeting, American Academy
of Pain Medicine.
Tél : 00 847 375 47 31 - Fax : 00 847 375 47 31

■ 1-2 mars 2001, Grenade,
Espagne, 5^{ème} Réunion Scientifique de la Société
Espagnole de la Douleur.

Tél : 00 3 49 320 16 9 00 - Fax : 00 3 49 320 17 02 8
Email : congreso@grupoaran.com

■ 8 mars 2001, Marseille

Clinique la Phocéenne, Réunion du Groupe
d'Étude et de Reflexion sur la Douleur.
Tél : 04 91 93 36 41 - Fax : 04 91 93 83 61

■ 10 mars 2001, Paris

Palais des Congrès, Forum de la Douleur,
Tél : 01 55 17 22 22 - Fax : 01 55 17 22 23
Email : ptmm@club-internet.fr

■ 17 mars 2001

Paris La Défense
C.N.I.T., 33^{ème} J.E.P.U.,
"La douleur postopératoire".
Email : jepu.pitie@invivo.edu

■ 22-23 mars 2001, Tours

Palais des Congrès Vinci, Congrès du G.R.A.S.P.H.,
"La Démarche Palliative en Hématologie
et en Oncologie".
Tél : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 1-5 avril 2001, Palerme,
Italie, 7^{ème} Congrès de l'Association Européenne
de Soins Palliatifs,

Tél : 00 972 3 514 0018 -
Fax : 00 972 3 517 2484
Email : EAPC@kenes.com

■ 7-10 avril 2001, Gothenburg

Suède, 9^{ème} Congrès de l'European
Society of Anesthesiology.
Tél : 00 41 386 30 70 -
Fax : 00 41 386 16 09

■ 5 mai 2001, Nimes

Maison de la mutualité, 1^{ère} Réunion Nationale du
Groupe-Évaluation de la S.E.T.D., 5^{ème} Journée Sud
de la Douleur,
Tél : 04 67 33 72 71 - Fax : 04 67 52 48 06

■ 18 mai 2001, Paris

Journée Nationale de la S.F.A.P.,
"Soins Palliatifs à Domicile"
Tél : 01 45 75 43 86 - Fax : 01 45 75 45 13

■ 2 juin 2001, Gdansk, Pologne,

2^{ème} symposium franco-polonais sur la douleur,
"Douleurs neuropathiques",
Tél : 00 48 58 303 34 34 -
Fax : 00 48 58 302 33 67

■ 20 juin 2001, Bordeaux

Congrès G.A.D. et ARSO, "Antalgie Invasive",
Email : lakdja@bergonie.org

■ 21-23 juin 2001, Paris

Palais des Congrès, 1^{er} Congrès National
de la Société d'Étude et de Traitement
de la Douleur, "La chronicité douloureuse".
Tél : 04 95 09 38 00 - Fax : 04 95 09 38 01
Email : mcocongres@wanadoo.fr

■ 22-23 juin 2001, Montpellier

Corum, 6^{èmes} Journées Nationales
des Équipes Mobiles de Soins Palliatifs.
Tél : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 26-29 juin 2001

Istanbul, Turquie,
2nd World Congress of World Institute of Pain,
"Pain Management in the 21st Century".
Tél : 00 90 212 257 86 67
Fax : 00 90 212 265 54 74
Email : info@dilan.com.tr

Directeur de la Publication

Dr Jacques Wrobel

Responsable de la Rédaction

Dr Nadine Attal

Comité de Rédaction

Pr J.M. Besson, Dr D. Annequin, Dr E. Boccard,
Dr F. Boureau, Dr A. Cloarec, Pr A. Eschalié,
Pr B. Laurent, Pr Y. Lazorthes, Dr N. Memran,
Dr J. Meynadier, Dr M. Salamagne,
Dr A. Serrie, Dr J. Wrobel

Conception-réalisation

A CONSEIL Paris - Tél. : 01 42 40 23 00
N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 1^{ère} trim. 2001

Institut UPSA de la Douleur

Association loi 1901 à but non lucratif,
La Grande Arche Nord
92044 Paris la Défense Cedex.
Tél : 01 47 16 89 94, Fax : 01 47 16 89 01
Email : institut.upsa@bms.com