



## KIOSQUE Douleur

la newsletter de l'actualité scientifique de la SFETD

Mars 2013

### Plasticité corticale et migraine

Par Luis Villanueva (INSERM/CPN - U. 894 - Centre de Psychiatrie et Neurosciences – Paris)

Article commenté :

**Cortical sensory plasticity in a model of migraine with aura.**

Theriot et al.

J Neurosci 2012 ; 32 :15252-61.

Mots-clés : plasticité corticale, migraine

L'équipe de Theriot et collaborateurs a mis au point un ensemble de techniques couplant l'enregistrement électrophysiologique et la spectroscopie optique. Ces techniques permettent de mesurer simultanément chez le rongeur, les changements hémodynamiques et l'excitabilité du cortex somatosensoriel primaire (S1) évoqués par une stimulation somatosensorielle. Ils ont montré que la dépression corticale envahissante (CSD) provoque une augmentation de la résolution ("affûtage") des cartes électrophysiologiques et hémodynamiques corticales. Ces données suggèrent que la CSD déclenche des modifications profondes de la plasticité corticale à l'origine des troubles de la perception sensorielle durant les attaques de migraine. Cette plasticité pourrait également faire basculer le cortex cérébral vers un état dysfonctionnel à l'origine des migraines chroniques.

*Jusqu'à récemment, la plupart des études fondamentales sur les céphalées se sont focalisées sur l'activité des nocicepteurs méningés et des neurones relais du noyau caudal du trijumeau dans le tronc cérébral (Sp5C). Selon l'hypothèse communément admise, le déclenchement des migraines serait sous-tendu par l'activation de nocicepteurs localisés autour de vaisseaux sanguins intracrâniens et méningés. L'inflammation neurogène induite provoquerait la sensibilisation des nocicepteurs méningés, puis cet excès de nociception induirait une sensibilisation centrale des neurones du Sp5C et de leurs relais thalamiques (Burstein and Jakubowski; Ann Neurol 2004, 55 : 27-36).*

*Par ailleurs, il a été proposé que la dépression corticale envahissante (CSD) jouerait un rôle clé dans l'aura visuelle qui précède la céphalée et dans la sensibilisation des nocicepteurs méningés lors des migraines (Pietrobon and Moskowitz; Ann Rev Physiol 2013, 75 :365-91). Chez l'animal, la CSD peut être déclenchée par une stimulation locale intense du cortex cérébral. Elle est caractérisée par une vague de dépolarisation neuronale et gliale qui se propage de façon lente (2-6 mm par minute) et soutenue à la surface du cortex. Cette dépolarisation est suivie d'une phase de dépression de l'activité neuronale qui peut durer quelques minutes. La CSD affecte de manière spécifique l'activité des neurones du Sp5C induite par les nocicepteurs méningés, par des voies corticotrigéminales directes. Ainsi, des changements d'excitabilité de zones corticales restreintes contribueraient à la spécificité topographique des douleurs migraineuses et au réglage fin des céphalées durant les attaques de migraines (Noseda et al., J Neurosci 2010, 43 : 14420-29). La phase de dépolarisation de la CSD est associée à une augmentation du flux sanguin cérébral ou*

*hyperémie, tandis que la phase de dépression est liée à une réduction du flux sanguin ou oligémie. Chez l'homme, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle mesurant le niveau d'oxygénation du sang (BOLD fMRI) a montré des changements du flux sanguin de type CSD dans le cortex occipital de patients migraineux pendant la phase d'aura visuelle (Hadjikhani et al. PNAS 2001, 98 :4687-92). Cependant, les mécanismes sous-tendant les troubles multi-sensoriels associés aux attaques de migraine, tels que la photophobie et la phonophobie, ne sont pas totalement élucidés. Une approche scientifique visant à élucider ces mécanismes neurobiologiques consiste en l'identification des réseaux de traitement d'influx nociceptifs et multisensoriels, dans lesquels le cortex cérébral joue un rôle clé (Noseda and Burstein, Curr Opin Neurol 2011, 24(3) :197-202). En effet, la CSD déclenche plusieurs phases de changements de l'excitabilité corticale et du couplage neurovasculaire (Chang et al. Brain, 2010 ; 133 :996-1012.). Dans l'article résumé ci-dessus, cette même équipe a observé une suppression de l'activité corticale basale couplée à une augmentation des réponses somatosensorielles dans le centre du champ récepteur et une diminution simultanée de ces mêmes réponses à la périphérie. Ce processus d'affûtage des cartes sensorielles corticales connu sous le terme de « sélection égocentrique » (voir Rauschecker, Nature Neurosci 1998 ; 1 :179-80) a été impliqué dans la discrimination multi-sensorielle. Ces mécanismes de modulation corticale constituent un marqueur solide de plasticité neuronale, pouvant être à l'origine des altérations profondes de la perception sensorielle durant l'attaque de migraine. Cette plasticité pourrait également contribuer à la sensibilisation corticale, faisant ainsi basculer le cortex vers un état de dysfonctionnement à l'origine des migraines chroniques. Cette étude est importante, car elle apporte des données nouvelles impliquant la CSD dans des mécanismes de régulation centrale capables d'altérer la perception sensorielle durant les attaques de migraine. Sachant que de nombreuses régions corticales sont sollicitées lors d'une stimulation nociceptive (la « pain matrix »), la question qui reste en suspend est celle de savoir si cette dysfonction multi-sensorielle est vraiment spécifique à la migraine ou si elle intervient dans d'autres types de douleur.*

-----

## **Vers un démantèlement moléculaire de l'hyperalgésie induite par les opioïdes**

Par Michel Lantéri-Minet (CHU de Nice)

Article commenté :

**Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal CI homeostasis**

Ferrini et al

Nature Neuroscience 2013 ; 16 : 183-94

Mots-clés : physiopathologie, morphine, traitement

Ferrini et ses collaborateurs rapportent les résultats d'un travail expérimental, dont l'objectif était de décortiquer la cascade moléculaire pouvant expliquer l'hyperalgésie induite par les opioïdes et la différencier de la tolérance pouvant accompagner l'utilisation de cette classe pharmacologique. Ce travail a été effectué sur le rat et la souris exposés à l'administration de morphine (10 mg/kg deux fois par jours) pendant 7 jours et avec des modèles comportementaux permettant d'évaluer l'hyperalgésie (réduction progressive des réponses nociceptives évaluées avant l'injection matinale de la morphine) et la tolérance (disparition de l'effet de la morphine sur les réponses nociceptives après le cinquième jour d'administration). Utilisant tout un panel de techniques de biologie moléculaire, l'équipe canadienne a pu décortiquer une cascade moléculaire de signalisation entre les cellules microgliales et les neurones nociceptifs de la couche I de la corne dorsale impliquant

successivement les récepteurs purinergiques (P2X4R), un facteur de croissance (BDNF) et un co-transporteur du potassium et du chlore (KCC2) régulant le taux de chlore dans ces neurones. Ainsi, Ferrini et ses collaborateurs ont mis en évidence une désinhibition de cette voie induisant une dysrégulation de l'homéostasie du Cl<sup>-</sup> supportant l'hyperalgésie, cette désinhibition ne supportant pas les réponses comportementales témoignant de la tolérance.

*Ce travail est très important à plusieurs titres. Tout d'abord, il dissocie en termes de mécanismes l'hyperalgésie induite par les opioïdes de la tolérance pouvant accompagner l'utilisation de cette classe pharmacologique. Il met également en exergue l'importance des cellules gliales dans les voies de signalisation régissant le fonctionnement du système nerveux central et leur implication potentielle dans des phénomènes cliniques pathologiques. Enfin, il permet de 'cibler' différents acteurs moléculaires, dont la modulation pourrait permettre le développement de nouveaux médicaments qui, in fine, agiraient en restaurant l'homéostasie du chlore des neurones nociceptifs spinaux.*

---

**Les composantes neuropathiques dans la douleur persistante post opératoire: une revue systématique de la littérature montre que peu d'articles sont pertinents, et propose une nouvelle classification (NeuP) et des recommandations pour les études futures.**

Par Denis Péronnet (CH de Macon)

Article commenté :

**The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review**

Simon Haroutiunian, Lone Nikolajsen , Nanna Brix Finnerup , Troels Staehelin Jensen

PAIN 154 (2013) 95–102

Mots-clés : Douleur neuropathique post chirurgicale / Douleur persistante post opératoire / Douleur neuropathique par lésion nerveuse induite

L'équipe danoise du Professeur Jensen se propose de pallier le manque d'uniformité de l'évaluation de la douleur neuropathique post chirurgicale dans les futures études et de déterminer l'incidence des douleurs neuropathiques parmi les douleurs persistantes postopératoires par une nouvelle méthode de classification des critères de probabilité de la douleur neuropathique (NeuP probability criteria) associée aux questionnaires connus. Cette approche a reposé sur une étude rétrospective sur un total initial de 5413 articles triés par PubMed, Central and Embase database ayant permis de sélectionner 537 articles à partir des titres et abstracts. Deux auteurs ont ensuite appliqué les critères d'exclusion au texte complet de ces articles pour aboutir au nombre final de 281 articles pertinents. Sur ces 281 articles, les indications et voies d'abord de chaque type de chirurgie ont été précisées. Les pourcentages comparés de prévalence et le choix des durées de suivis post opératoires ont permis de sélectionner deux types de chirurgie : un premier type à haute prévalence et un second type à basse prévalence de douleur persistante en post opératoire. Les chirurgies thoracique et mammaire ont une prévalence de 34,5% et 31%, suivies par les chirurgies de prothèse de hanche/genou et de prélèvement de crête iliaque (19,8% et 18,7%). Alors que les prévalences les plus faibles de douleurs persistantes postopératoires sont pour la chirurgie de hernie inguinale et stripping veineux (7% et 4,7%). La classification de probabilité de douleur neuropathique (NeuP probability criteria grading system) a été comparée aux autres méthodes d'évaluation spécifiques (DN4, PainDETECT) ou d'évaluation non spécifique (Quest. St Antoine) avec des résultats discordants entre la méthode référencée et ces autres méthodes d'évaluation. Les seules études qui comportaient une association d'évaluation clinique de la dysfonction sensorielle et de la douleur

persistante ont pu être utilisées pour estimer un rapport de prévalence probable/définie de neuropathie. Pour les auteurs, une douleur persistante postopératoire est communément définie comme neuropathique. Les résultats de l'étude montrent trois groupes de chirurgie avec prévalence similaire de douleur persistante : la chirurgie thoracique et mammaire (entre 30 et 35% de prévalence), la chirurgie osseuse et articulaire (environ 20%), la chirurgie abdominale et viscérale (entre 10 et 14%). Le rapport de prévalence probable/définie en faveur d'une neuropathie est entre 66 et 66,7% pour la chirurgie thoracique et mammaire bien corrélé au mécanisme anatomique attendu de lésion du nerf intercostal ou inter-costo-brachial. Les rapports de prévalence probable/définie en faveur d'une douleur neuropathique sont plus faibles pour les autres chirurgies (hernie inguinale, gynécologique, orthopédique et prélèvement de crête iliaque) et suggèrent davantage des mécanismes d'inflammation périphérique ou d'hypersensibilisation centrale qu'un mécanisme de lésion induite neuropathique. Cette classification NeuroP présente un manque de spécificité concernant la composante inflammatoire nociceptive et les douleurs pré-existantes à l'intervention. L'association du DN4, NPSI à la classification NeuP permettrait une identification de probables douleurs neuropathiques induites par lésions nerveuses. Il existe des différences considérables de définition et d'évaluation de la douleur persistante post opératoire pouvant donner des différences de résultats allant du simple au double. La durée de suivi post opératoire des études varie autour de deux mois, alors qu'une période de trois mois de suivi semble recommandée pour définir une douleur chronique post opératoire. Les termes de prévalence versus incidence ajoutent encore à la confusion. Enfin, on ignore l'existence de douleurs spontanées localisées sur les mêmes sites dans la population générale que chez les patients opérés. Seule une minorité d'études a permis une estimation fiable de la composante neuropathique parmi les douleurs persistantes post opératoires. La définition proposée par Macrae est difficile à appliquer et, même les études s'y référant, n'ont pas utilisé la méthodologie appropriée pour remplir ses critères. L'équipe danoise suggère les conditions suivantes pour l'étude de l'incidence de la douleur neuropathique post opératoire : i) une unité de lieu et de temps en rapport avec la chirurgie, ii) une persistance de plus de 3 mois après la chirurgie, iii) une correspondance avec le site opératoire ou avec le territoire métamérique de l'aire chirurgicale. Les futures études devraient comporter, en outre, l'intensité de la douleur, le pourcentage de patients avec une douleur persistante, et la correspondance de la douleur avec des anomalies sensitives objectives. Enfin, le handicap fonctionnel, causé par cette douleur persistante, doit être évalué et consigné dans ces futures études.

*Cette étude rétrospective de la littérature montre, d'une part la difficulté d'évaluer l'incidence ou la prévalence de la douleur persistante post opératoire et la difficulté d'établir une probabilité de douleur neuropathique. L'association du système de classification de probabilité de douleur neuropathique (NeuP) à d'autres questionnaires de douleur neuropathique (DN4, NPSI) permettrait une identification de probabilité neuropathique (induite par lésion nerveuse) de la douleur persistante post opératoire. Si les modèles de chirurgie thoracique et mammaire avec haute prévalence et probabilité de douleur induite par lésion nerveuse pose peu de problèmes d'identification lésionnelle, les autres types de chirurgie (et notamment le prélèvement de crête iliaque) posent le problème de mécanismes inflammatoire ou d'hypersensibilisation centrale pouvant simuler une douleur neuropathique et une lésion nerveuse induite. Les auteurs proposent de compléter et modifier la définition de douleur neuropathique post opératoire de Macrae en imposant un suivi de plus de trois mois, et des conditions précises (temps et localisation par rapport à la chirurgie, pourcentage de patients avec douleur persistante, correspondance entre la douleur et les anomalies sensitives objectives). Enfin, le handicap fonctionnel devra être systématiquement évalué dans ces futures études.*

-----

## **De l'inutilité de l'IRM dans le suivi des lombo-radiculalgies traitées ?**

Par Lanteri-Minet Michel (CHU de Nice)

Article commenté :

### **Magnetic resonance imaging in follow-up assessment of sciatica**

el Barzouhi A et al

N Engl J Med 2013 ; 368 : 999-1007

Mots-clefs : lombo-radiculalgie, évaluation, IRM

El Barzouhi et ses collaborateurs rapportent les résultats d'une étude d'évaluation de la performance diagnostique du suivi par imagerie en résonance magnétique (IRM) des patients traités pour lombo-radiculalgie. Cette étude est une étude ancillaire d'une précédente étude portant sur le traitement des radiculalgies du membre inférieur secondaires aux hernies lombo-sacrées et dans laquelle ce groupe hollandais avait comparé le traitement chirurgical précoce à un traitement conservateur de six mois (suivi d'une chirurgie en cas d'inefficacité). Pour la présente étude, chez les patients dont le suivi a été possible (n=267), les auteurs ont réalisé une IRM une année après l'inclusion dans la première étude, que les patients aient été inclus dans le bras avec le traitement chirurgical précoce ou dans le bras avec le traitement conservateur. L'IRM a été interprétée indépendamment par deux neuroradiologues et un neurochirurgien, l'interprétation étant centrée sur une hernie discale et une compression radiculaire et utilisant une échelle en 4 points : présence, probable présence, possible présence et absence. Pour chaque patient, ces données d'interprétation radiologique ont été ensuite comparées au statut clinique en termes d'évolution post-thérapeutique, l'amélioration étant définie comme une disparition complète ou presque complète sur une échelle de Likert en sept points, que devait renseigner chaque patient. Les neuroradiologues et le neurochirurgien ne connaissaient pas le statut clinique des patients dont ils devaient interpréter l'IRM à 1 an et les patients ne connaissaient pas le résultat de cette interprétation. Sur le plan statistique, les auteurs ont utilisé la méthode des courbes ROC pour évaluer la capacité du diagnostic radiologique à discriminer entre une bonne et une mauvaise évolution post-thérapeutique à 1 an (avec 1 indiquant une valeur discriminative parfaite et 0,5 ou moins indiquant l'absence de valeur discriminative). Une année après le traitement, 84 % des patients alléguaient une évaluation favorable avec une amélioration. L'interprétation radiologique confirmait la présence d'une hernie discale et d'une compression radiculaire chez 35 % des patients alléguant d'une évaluation favorable et chez 33 % de ceux alléguant d'une évolution défavorable. Une évaluation favorable était alléguée chez 85 % des patients pour lesquels l'interprétation radiologique confirmait la présence d'une hernie discale et d'une compression radiculaire et chez 83 % de ceux pour lesquels ces éléments radiologiques n'étaient pas confirmés (p=0,7). L'interprétation radiologique n'a révélé aucune capacité à discriminer entre évolution favorable et évolution défavorable (aire sous la courbe ROV, 0,48).

*Ce travail est très intéressant d'un point de vue général, montrant l'intérêt de la recherche clinique portant sur les stratégies diagnostiques. Dans le cas présent, il confirme l'incapacité de l'IRM à distinguer les patients traités pour radiculalgie par hernie lombo-sacrée, dont l'évolution clinique a été favorable, de ceux dont l'évolution a été défavorable, mettant bien évidemment en question*

*l'intérêt du suivi par IRM. Un tel résultat est déjà compréhensible considérant le fait, qu'au moins en phase relativement précoce, la radiculalgie repose plus sur des facteurs inflammatoires radiculaires que sur le simple contact du disque et de la racine. Par ailleurs, les éléments psychosociaux, tels qu'appréhendés dans les structures d'évaluation et de traitement de la douleur, jouent bien évidemment un rôle parallèlement aux éléments purement anatomiques. De fait, ces résultats doivent conduire à éviter la réalisation systématique d'IRM itératives, lors du suivi des patients traités pour radiculalgie secondaire à une hernie lombo-sacrée au cours duquel la clinique doit être privilégiée. Néanmoins, si l'IRM ne permet pas de distinguer les patients à bonne évolution et ceux à mauvaise évaluation, les données sont insuffisantes pour récuser l'intérêt de l'IRM chez ces derniers et d'autres travaux de recherche clinique sont nécessaires pour évaluer la valeur de l'IRM dans l'aide à la décision clinique face à une radiculalgie traitée persistante ou récidivante.*