



## Mécanismes de la douleur neuropathique

La compréhension des mécanismes neurophysiologiques, cellulaires et moléculaires qui contribuent à la douleur neuropathique est importante pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. De nombreux modèles précliniques de douleur neuropathique ont été développés.

- La plupart des études précliniques utilisent des modèles de lésions partielles des nerfs périphériques chez les rongeurs. Les modèles habituels sont la section de deux des trois branches distales du nerf sciatique (lésion du nerf épargné) ; la section ou la ligature d'un ou de plusieurs nerfs rachidiens (ligature des nerfs rachidiens) ; la section de la moitié jusqu'au deux tiers du diamètre du nerf sciatique (ligature partielle du nerf sciatique) ; la constriction du nerf sciatique, et plus récemment, celle du nerf infraorbital (lésion par constriction chronique). Des variations de ces lésions traumatiques des nerfs incluent des modèles de névrite et de sciatique.
- D'autres modèles précliniques qui, peut-être, reproduisent mieux la douleur neuropathique clinique sont des neuropathies périphériques induites par le diabète, la chimiothérapie anticancéreuse, les médicaments antirétroviraux, l'alcool et le virus varicelle-zona.
- Des études précliniques concernant la douleur neuropathique centrale sont moins fréquentes. Ces études utilisent chez les rongeurs des modèles de lésion traumatique de la moelle épinière, induite par une neurotoxine ou d'encéphalomyélite allergique expérimentale qui reproduit la sclérose en plaques.
- Le critère spécifique du test est l'hypersensibilité mécanique et thermique (chaud ou froid) des pattes arrière ou des joues. Plus récemment, des investigateurs ont utilisé des tests de préférence ou d'aversion de place conditionnée, ainsi que des tests impliquant d'autres comportements complexes, tels que se cacher et éviter les prédateurs, pour évaluer l'impact sur le comportement des douleurs persistantes ou spontanées dans la détermination d'une lésion nerveuse.
- La lésion d'un nerf périphérique provoque des modifications moléculaires considérables dans tout le neurone sensoriel principal, de la périphérie jusqu'au corps des cellules de la racine dorsale, du ganglion trigéminal, de la moelle épinière et du noyau trigéminal. Une étude approfondie est en cours pour déterminer lequel de ces changements est un élément essentiel du phénotype de la douleur neuropathique.
- Une sensibilisation centrale contribue de façon importante à la douleur persistante et à l'allodynie après une lésion traumatique d'un nerf.
- Une grande variété de modifications moléculaires, anatomiques et électrophysiologiques au niveau des circuits de la corne dorsale de la moelle épinière est induite par des lésions des nerfs et des tissus et contribue à la sensibilisation centrale. Les molécules impliquées dans la sensibilisation centrale incluent des récepteurs, des canaux ioniques, des messagers secondaires, des cytokines et des chimiokines. Ces molécules proviennent des neurones, des cellules gliales, des médiateurs issus du sang et des cellules immunes envahissantes.
- Un grand nombre des molécules impliquées dans la sensibilisation centrale contribuent également au processus de potentialisation à long terme, qui est considéré comme un support pour la production et la consolidation de la mémoire. En conséquence, la douleur neuropathique peut être considérée comme le résultat d'une mauvaise adaptation de la mémoire de la lésion.
- Le couplage entre les fibres sympathiques afférentes et les fibres sensorielles afférentes à de nombreux endroits peut également contribuer au développement d'une douleur neuropathique. Un couplage médié par un adrénorécepteur peut survenir au niveau du site de la lésion nerveuse (neurinome) ainsi qu'au niveau des ganglions de la racine dorsale, où une germination des fibres sympathiques efférentes a été observée après une lésion traumatique d'un nerf périphérique. Cette germination aberrante peut aboutir à une activation physiopathologique des fibres sensorielles afférentes qui intéressent les circuits de transmission de la douleur dans la corne dorsale.
-



- Une allodynie tactile dynamique, à savoir la génération d'une douleur par activation des fibres afférentes myélinisées mécanoréceptives à seuil bas, peut être due à une sensibilisation centrale des circuits de la corne dorsale normalement spécifiques des messages nociceptifs.
- La perte des contrôles inhibiteurs descendants du tronc cérébral ou une facilitation descendante anormale des circuits de la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière peut aussi contribuer à la sensibilisation centrale et exacerber la douleur neuropathique.
- La perte de l'inhibition GABAergique au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et éventuellement au niveau des centres corticaux supérieurs (y compris le corps calleux antérieur) peut contribuer de façon significative à la douleur neuropathique après une lésion nerveuse.
- Des données disponibles indiquent que la diminution de l'inhibition GABAergique est, en grande partie, due à une séquence complexe d'événements qui impliquent l'activation médiée par l'ATP de la microglie par l'intermédiaire des récepteurs purinergiques P2X<sub>4</sub>. La microglie activée, réciproquement, synthétise et libère un facteur neurotrophique dérivé du cerveau (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) qui agit sur des récepteurs TrkB des neurones de la corne dorsale qui transmettent des messages nociceptifs. L'interaction BDNF-TrkB altère le gradient des chlorures dans les neurones de la corne dorsale, ce qui réduit le contrôle inhibiteur exercé par les interneurons GABAergiques. Il en résulte une augmentation de l'excitabilité des neurones de la corne dorsale, contribuant même à un seuil faible à l'obtention d'un accès aux circuits nociceptifs et fournissant ainsi des supports pour une douleur permanente et une allodynie.
- Une question majeure dans ce domaine concerne la valeur prédictive de tel ou tel modèle, à savoir jusqu'à quel niveau on peut utiliser le modèle pour prédire l'utilité d'une modalité de traitement dans le contexte clinique.
- Une validation des modèles précliniques a un assez grand pouvoir, car les agents qui sont efficaces en clinique sont généralement efficaces chez les modèles animaux. En fait, la grande majorité des composés efficaces en clinique sont des anti-convulsivants et des antidépresseurs dont on a prouvé l'efficacité chez les modèles animaux. Ce qui est vraiment indispensable, c'est la transposition réussie en clinique des nouveaux traitements dont on a prouvé l'efficacité chez les modèles animaux.