



Analyse instrumentale de la douleur expérimentale en recherche fondamentale et en clinique chez le sujet sain et chez le patient présentant des pathologies variées.

Pr. JC Willer
Département de neurophysiologie
Fac. Méd. Paris 6 – secteur Pitié-Salpêtrière



Introduction

La recherche d'une méthode permettant de mesurer et d'évaluer objectivement la sensation douloureuse chez l'homme reste toujours une problématique à l'ordre du jour.

Les difficultés rencontrées sont multiples.

Elles peuvent en partie être expliquées par l'impossibilité de donner une définition satisfaisante et globale de la douleur. Celle-ci se présente en effet sous de multiples formes très différentes sur le plan des mécanismes et des causes déclenchantes : douleurs aiguës, chroniques, profondes, superficielles, viscérales, osseuses, musculaires, etc...



Difficultés également dûes à des caractéristiques particulières, propres à la sensation douloureuse, par exemple s'il est vrai que l'on augmente la sensation douloureuse en augmentant l'intensité du stimulus douloureux, celle-ci peut être aussi modifiée et modulée par des facteurs psychologiques tels que l'anxiété, le stress, la joie ou l'émotion. De plus, à la différence des autres modalités sensorielles, la douleur peut être induite par des stimulations apportant des énergies différentes (thermique, mécaniques, chimiques).



En outre, les réactions végétatives qui lui sont habituellement associées (cardio-respiratoires, gastro-intestinales, vésicales ...) ne sont pas spécifiques de la douleur et peuvent aussi être engendrées par d'autres phénomènes tels que la peur, la joie, la surprise ou autre émotion violente.

Tous ces éléments expliquent la multiplicité des techniques utilisées pour provoquer et mesurer une douleur expérimentale chez l'homme : stimulus algogènes variés (chimique, thermique, mécanique, électrique..).



La mesure de la réponse douloureuse est alors soit uniquement basée sur l'analyse subjective de la qualité et de l'intensité de la sensation ; soit les paramètres physiologiques utilisés comme indice de la douleur ne sont pas spécifiques : réflexe psycho-galvanique, diamètre pupillaire, fréquence cardiaque et respiratoire etc..



Pour ces raisons, nous avons choisi d'utiliser un test électrophysiologique qui nous a paru spécifique de la douleur, il s'agit du réflexe de retrait ou réflexe nociceptif (réflexe RIII), qui n'apparaît uniquement que lors d'une stimulation électrique (ou thermique) produisant une sensation douloureuse associée à l'apparition du réflexe RIII.



En effet, on sait depuis les remarquables travaux de Sherrington (1910) que chez le chien, un réflexe de retrait de la patte postérieure

ne peut être obtenu de façon reproductible que

par la stimulations douloureuses des coussinets plantaires de cette même patte. Ce réflexe, encore appelé réflexe nociceptif, correspond à une réaction de protection de l'organisme envers ce stimulus qui peut représenter un danger potentiel pour l'intégrité du corps.



Nous avons appliqué ce concept fonctionnel à l'homme en cherchant à établir une relation entre les sensations décrites et les activités d'un réflexe extéroceptif : le réflexe saphéno-bicipital, provoqué par une stimulation électrique du nerf sural à la cheville et en recueillant les activités réflexes d'un muscle fléchisseur de la jambe sur la cuisse : le muscle Biceps Fémoral.

Ce réflexe nociceptif est aussi appelé réflexe RIII car il est provoqué par l'activation des fibres sensibles cutanées du groupe III ($A\delta$).



Méthodologie



Sujets : confortablement installés dans un fauteuil type « relax », les jambes demi-fléchies de façon à obtenir une bonne relaxation musculaire.

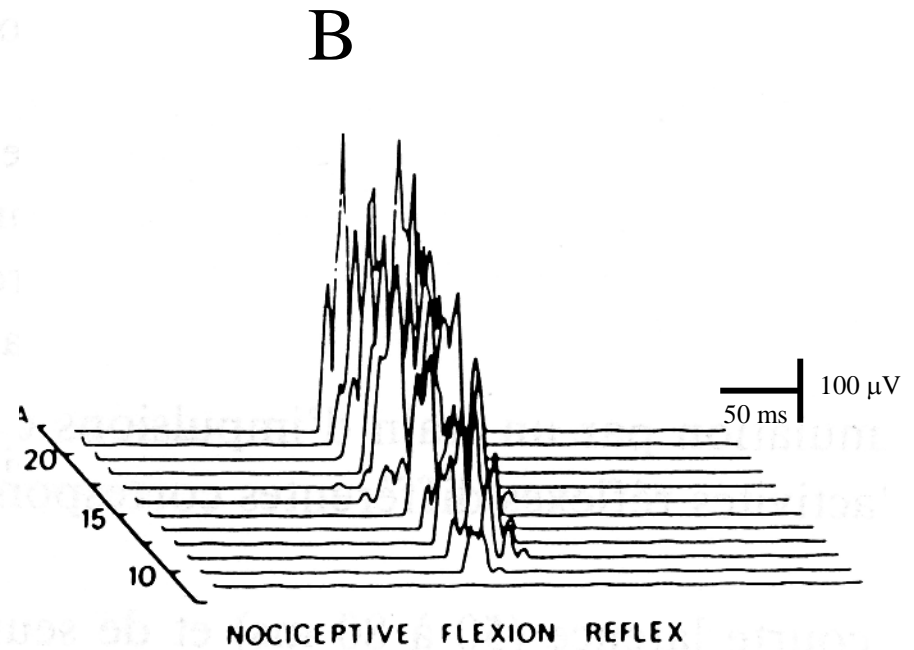
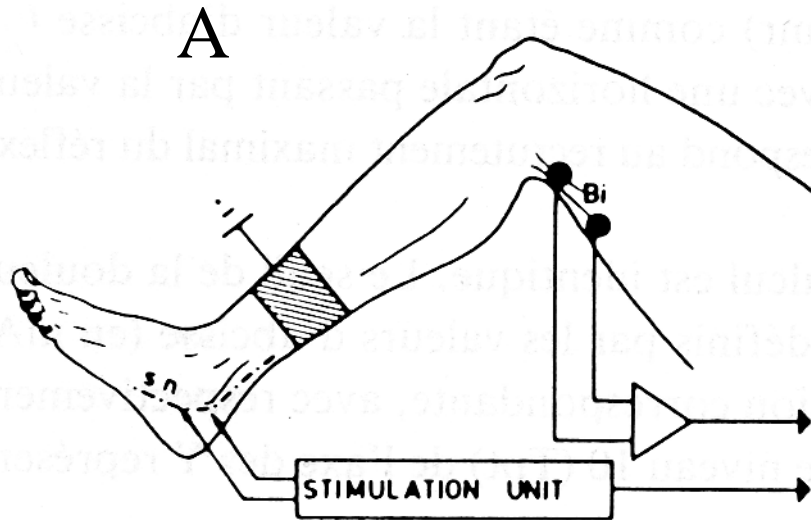
Stimulation électrique du nerf sural (saphène externe) à la cheville effectuée au moyen d'une paire d'électrodes de surface appliquée sur la peau préalablement dégraissée au niveau du passage rétro-malléolaire externe du nerf. Le stimulus habituellement utilisé est un train de 6 chocs rectangulaires de 0.5 ms de durée espacés de 1ms, délivré à une fréquence de 0.17 Hz par un stimulateur à courant-constant (cathode proximale).

Enregistrements des activités musculaires effectués sur la courte portion du biceps fémoral au moyen d'une paire d'électrodes de surface appliquée sur la peau dégraissée en regard du 1/3 inférieur du muscle en question.

La température cutanée est mesurée près des sites de stimulation et d'enregistrement et doit-être en moyenne autour de 33°C pendant toute la durée des sessions expérimentales.



Le réflexe nociceptif



A – Dispositif expérimental

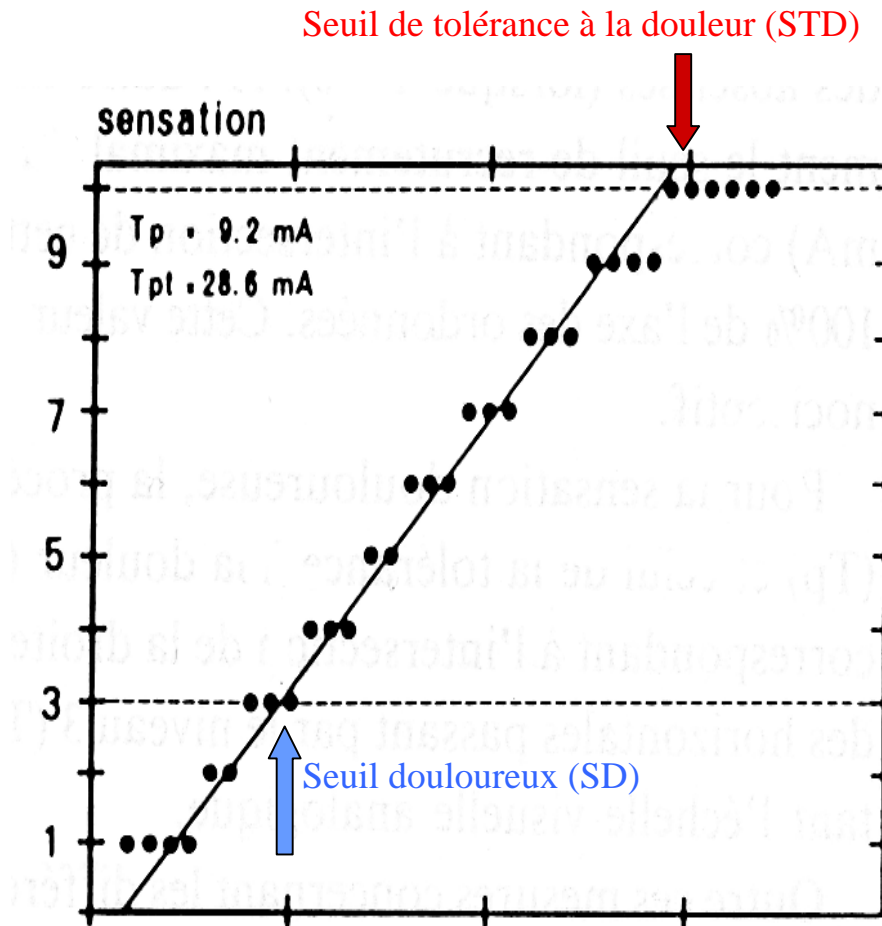
B – Représentation tridimensionnelle du développement du réflexe nociceptif en fonction de l'intensité de la stimulation



Mesure des sensations

La qualité et l'intensité des sensations (tactiles et douloureuses) évoquées par la stimulation du nerf sural à la cheville est estimée au moyen d'une échelle visuelle analogique à 10 niveaux.

Le seuil de la douleur est fixé au niveau 3 alors que le niveau 10 représente le seuil de tolérance à la douleur. Une période d'entraînement d'environ 5 minutes est nécessaire pour familiariser les sujets aux procédures expérimentales.



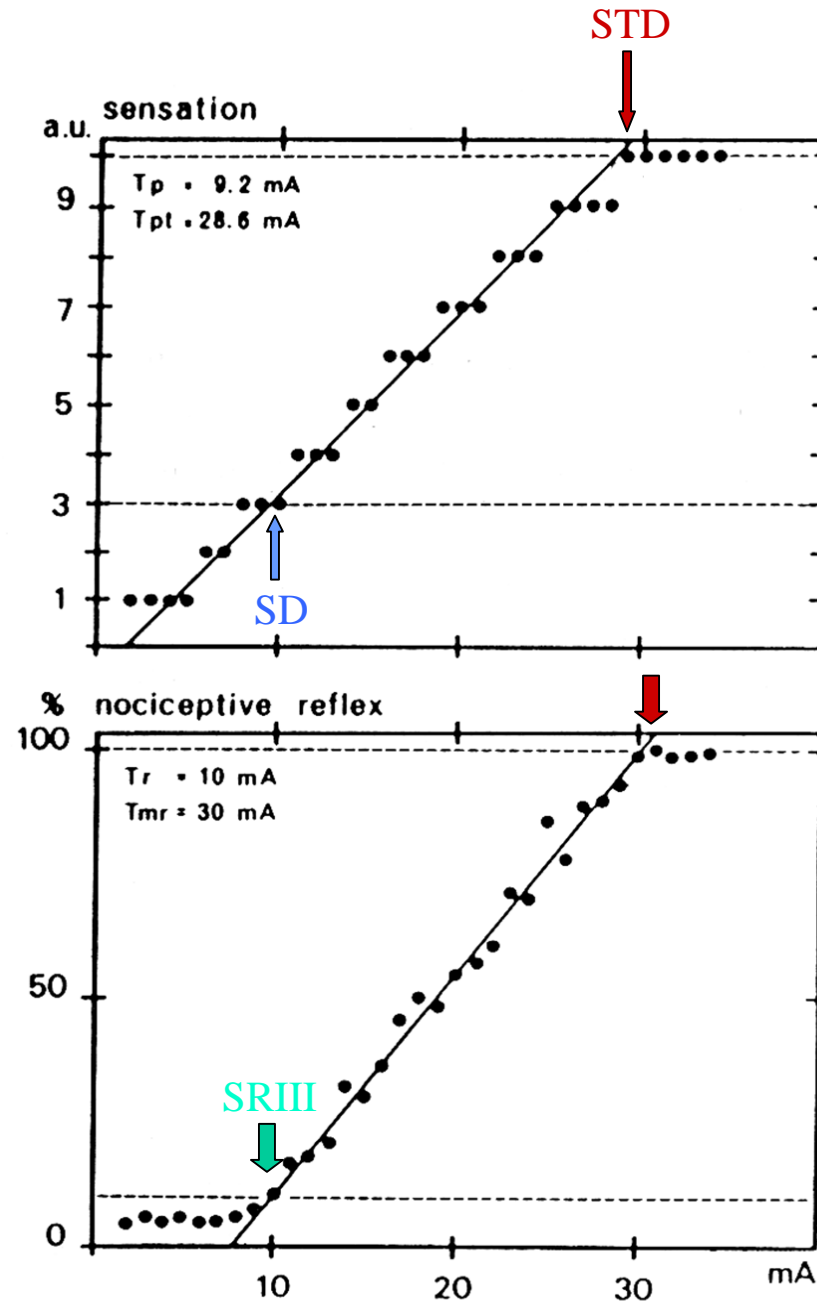


Il existe une bonne correspondance clinique, électrophysiologique et statistique entre :

SD et SR_{III} et

STD et SR_{MR_{III}}

Montrant ainsi que dans ces conditions expérimentales le réflexe R_{III} est un index physiologique spécifique de la douleur



↓ Seuil recrutement maximal réflexe R_{III} (SR_{MR_{III}})

↓ Seuil réflexe R_{III}

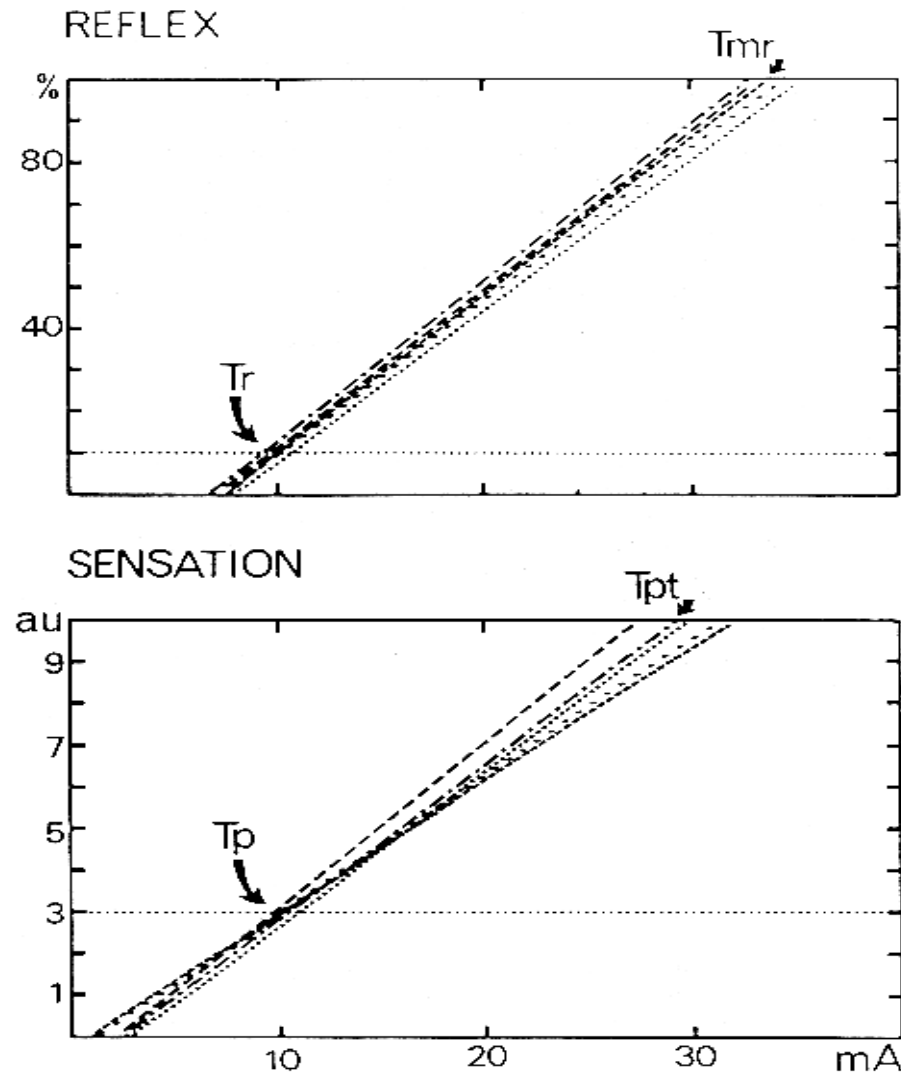
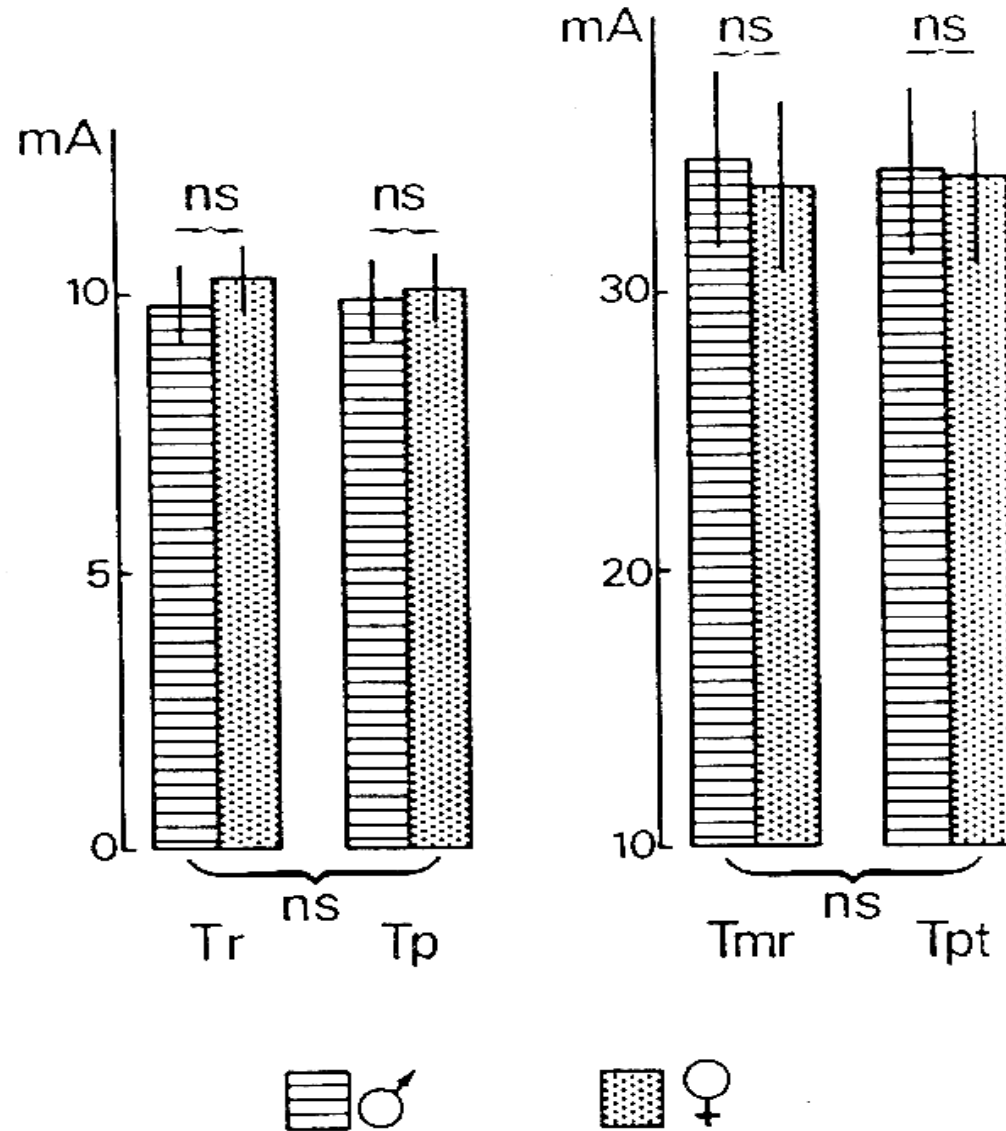
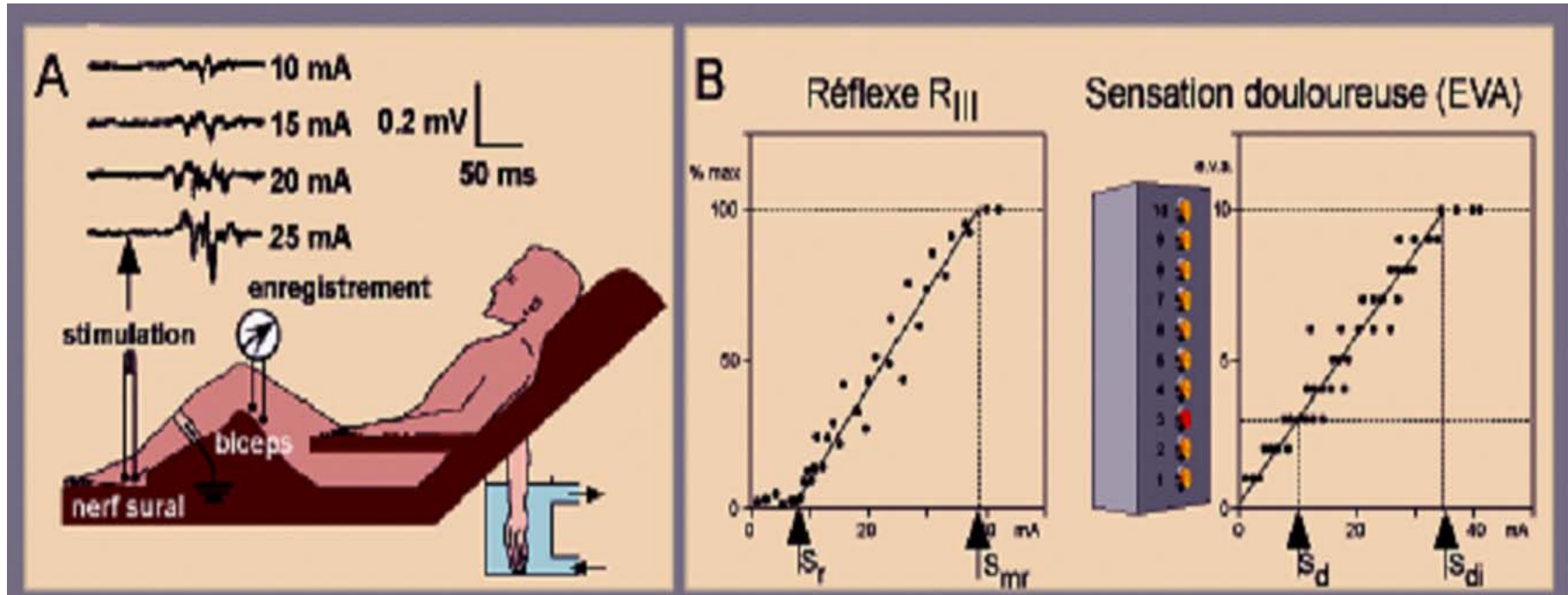


Fig 2. Droites de régression du recrutement du réflexe nociceptif (en haut) et de la sensation associée (en bas), chez un même sujet, au cours de 5 sessions expérimentales espacées d'une semaine. Noter la bonne reproductibilité des valeurs liminaires (T_r et T_p) et à un moindre degré des valeurs maximales et des pentes des droites. Pour la clarté de la figure, les valeurs individuelles obtenues au cours de ces 5 sessions ne sont pas représentées.

Reproductibilité des réponses électrophysiologiques et psychophysiques chez un même sujet au cours de 5 sessions expérimentales différentes effectuées à 1 semaine d'intervalle les unes des autres.



Valeur moyenne (+ 1 SEM) des différents seuils mesurés dans des conditions basales chez 10 hommes et 10 femmes d'âge moyen comparable.



Résumé de la méthode

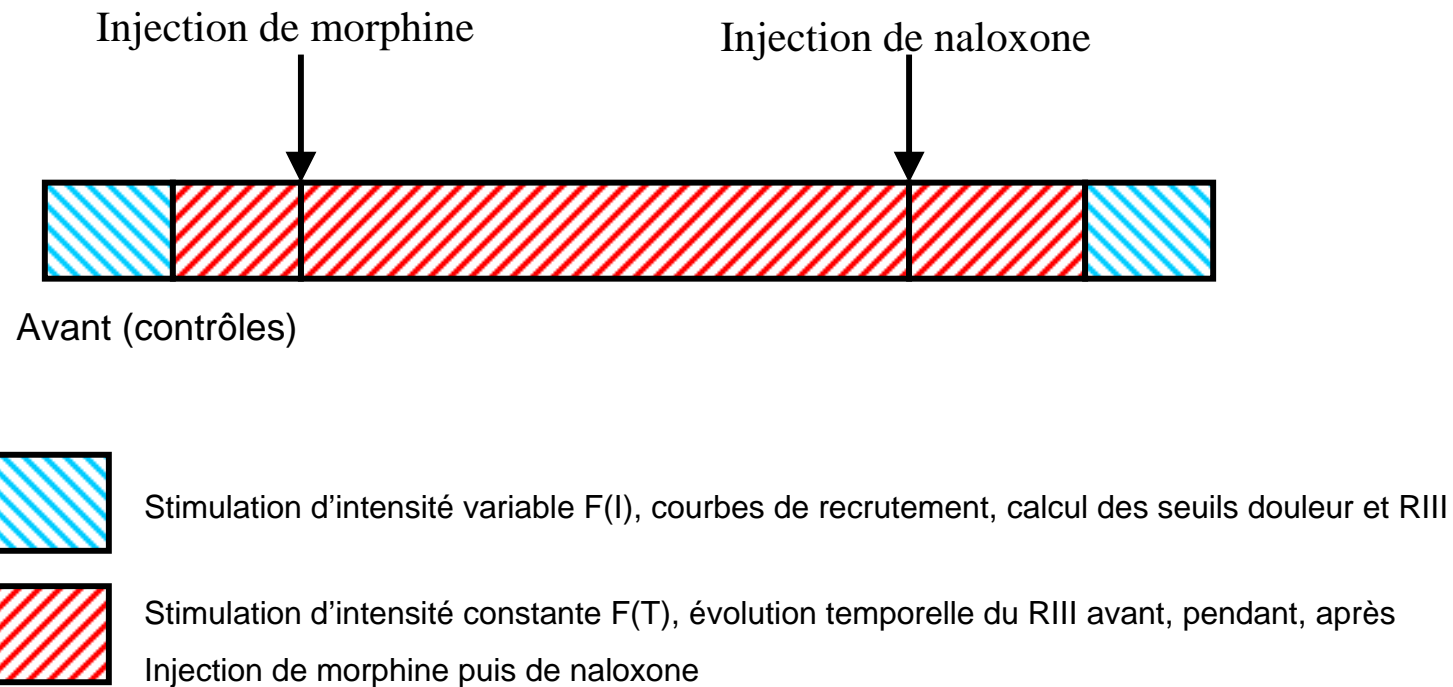


Vérification de la validité du modèle en pharmacologie clinique et son application à l'étude des mécanismes de l'analgésie morphinique



Validité testée par l'administration I.V. de morphine chez le sujet volontaire sain (membres du staff ; N : 4)

4 doses (0.05 ; 0.1 ; 0.2 ; 0.3 mg/kg) ont été testées simultanément sur les réflexes RIII et la sensation douloureuse au cours de 4 sessions espacées de 6-8 mois les unes des autres.



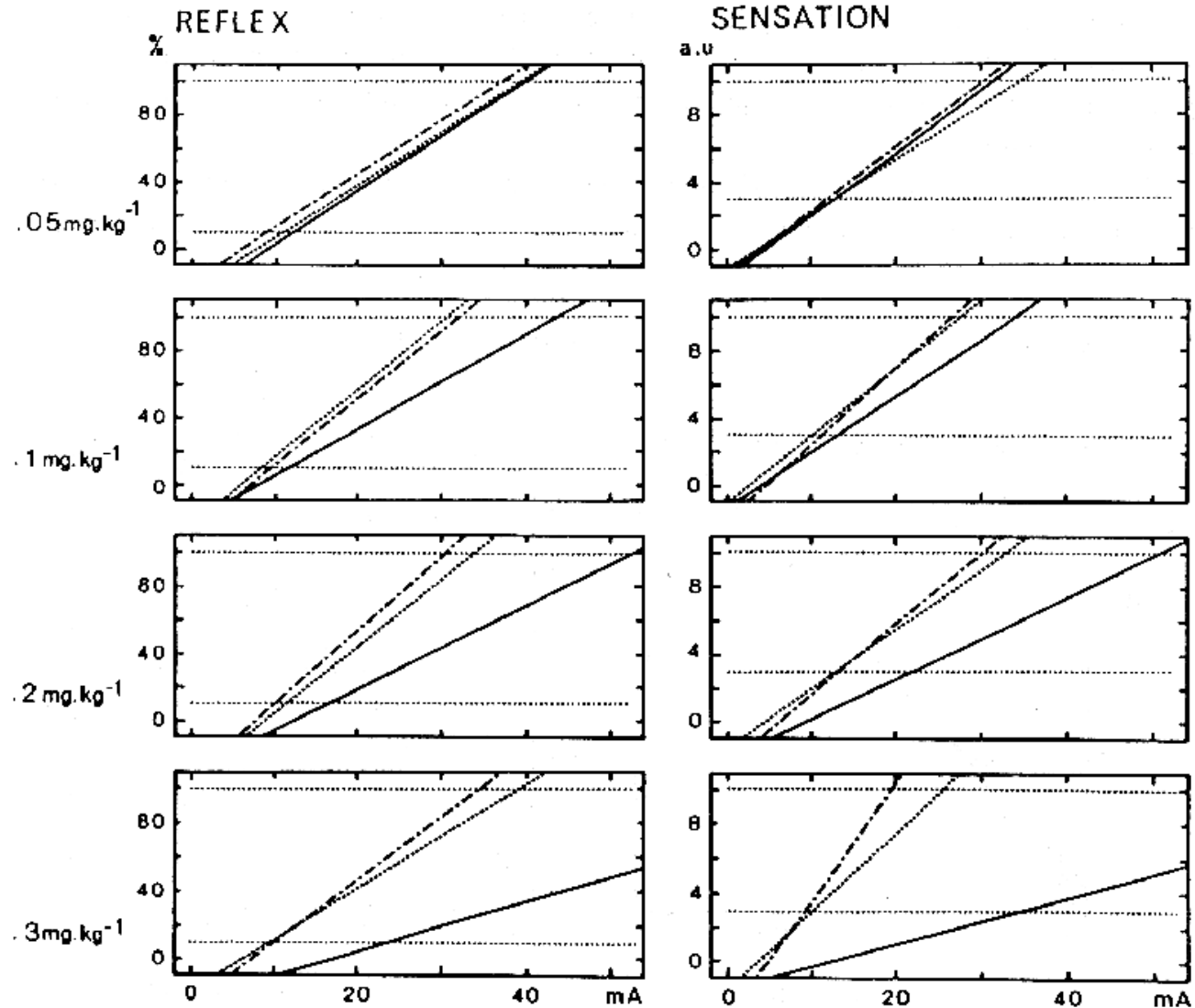


Fig 5. Exemple des effets de différentes doses de morphine (iv) sur le réflexe nociceptif (à droite) et sur la douleur associée (à gauche) chez un sujet normal. Pour la clarté de la figure, on a seulement représenté les droites de régression résultant de chaque situation. (Willer [1985] *Brain Res* 331, 105–114). Petits pointillés: contrôle; trait plein: après morphine; grands pointillés: après naloxane.

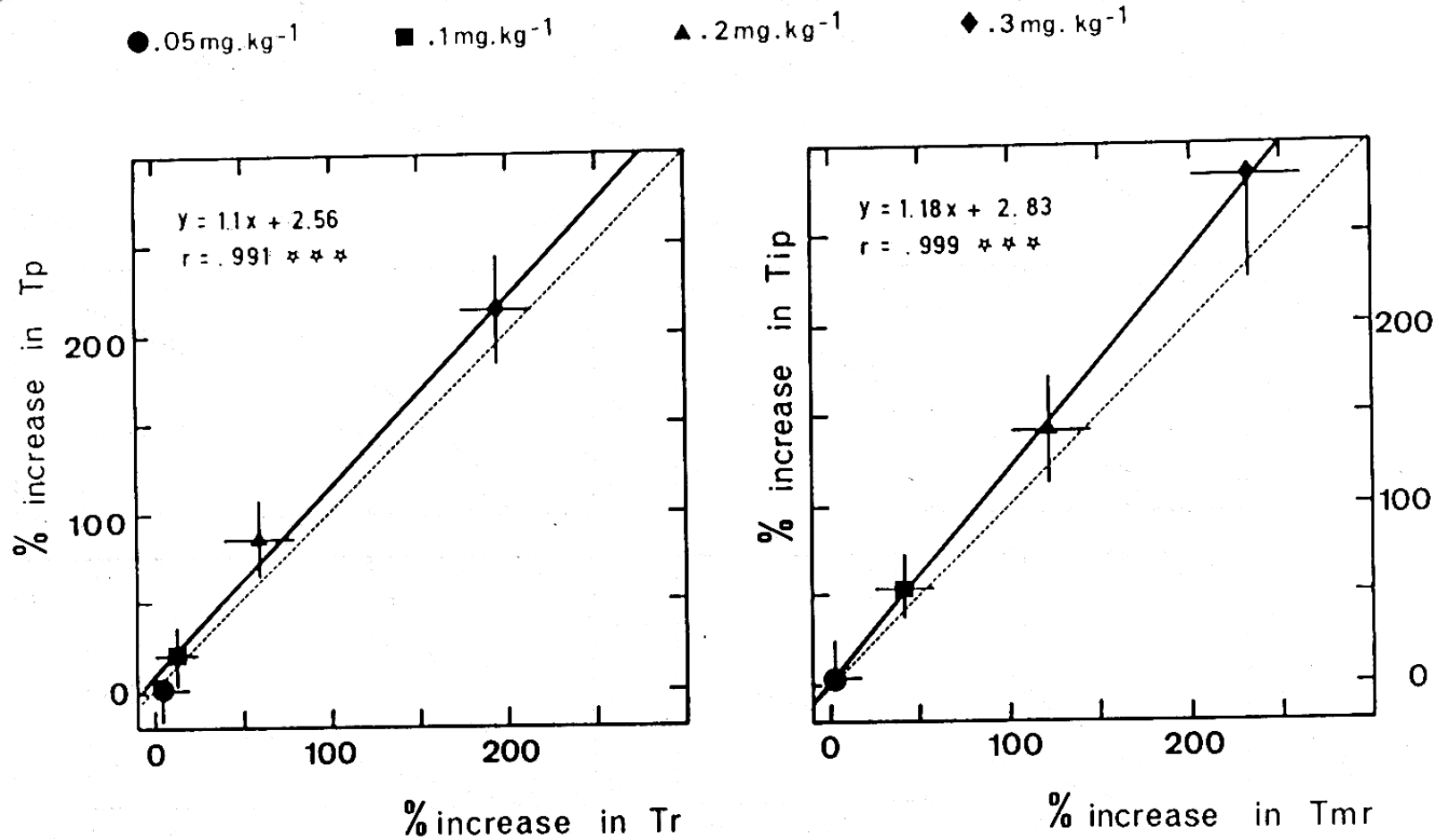


Fig 6. Relations entre les pourcentages d'augmentation des seuils du réflexe et de la douleur obtenus au cours des 4 doses de morphine administrées. À gauche: relations Tp/Tr; à droite: relations Tip/tmr (Tip=Tpt). Dans chaque graphe, la droite en pointillé représente une droite de régression théorique à 45° permettant une comparaison avec les droites expérimentales. (Willer [1985] *Brain Res* 331, 105–114).



Observation N°1

l'étude des pentes des droites de régression dans la figure précédente montre qu'elles sont proche de 45° , aussi bien pour la réponse RIII que pour la réponse psychophysique.

Cette valeur est cruciale pour la validation du modèle.

En effet, la tangente de 45° est de 1

Ce qui signifie que les variations de RIII et de la sensation douloureuse induites par les différentes doses de morphine sont quantitativement pratiquement identiques.

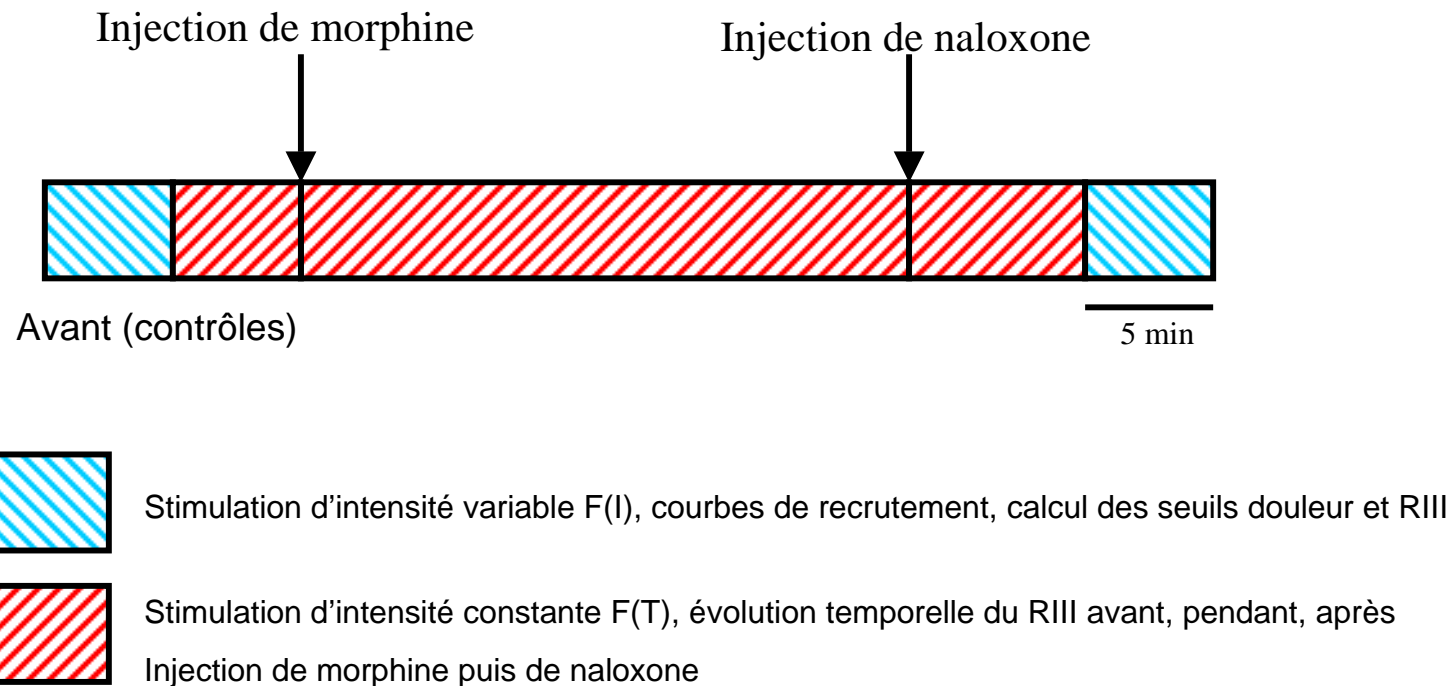
Ce qui veut dire que le réflexe nociceptif représente un index physiologique non seulement spécifique de la douleur mais qu'il varie quantitativement dans le même rapport sous l'action de la morphine.



Observation N°2

l'étude des seuils ne permet pas d'évaluer l'évolution temporelle $F(t)$ de la situation conditionnante (ici l'effet de la morphine).

Il est donc nécessaire d'étudier le RIII en fonction du temps $F(t)$ évoqué par une stimulation constante ($1.2 Tr$) comme le montre le schéma du protocole expérimental ci-dessous



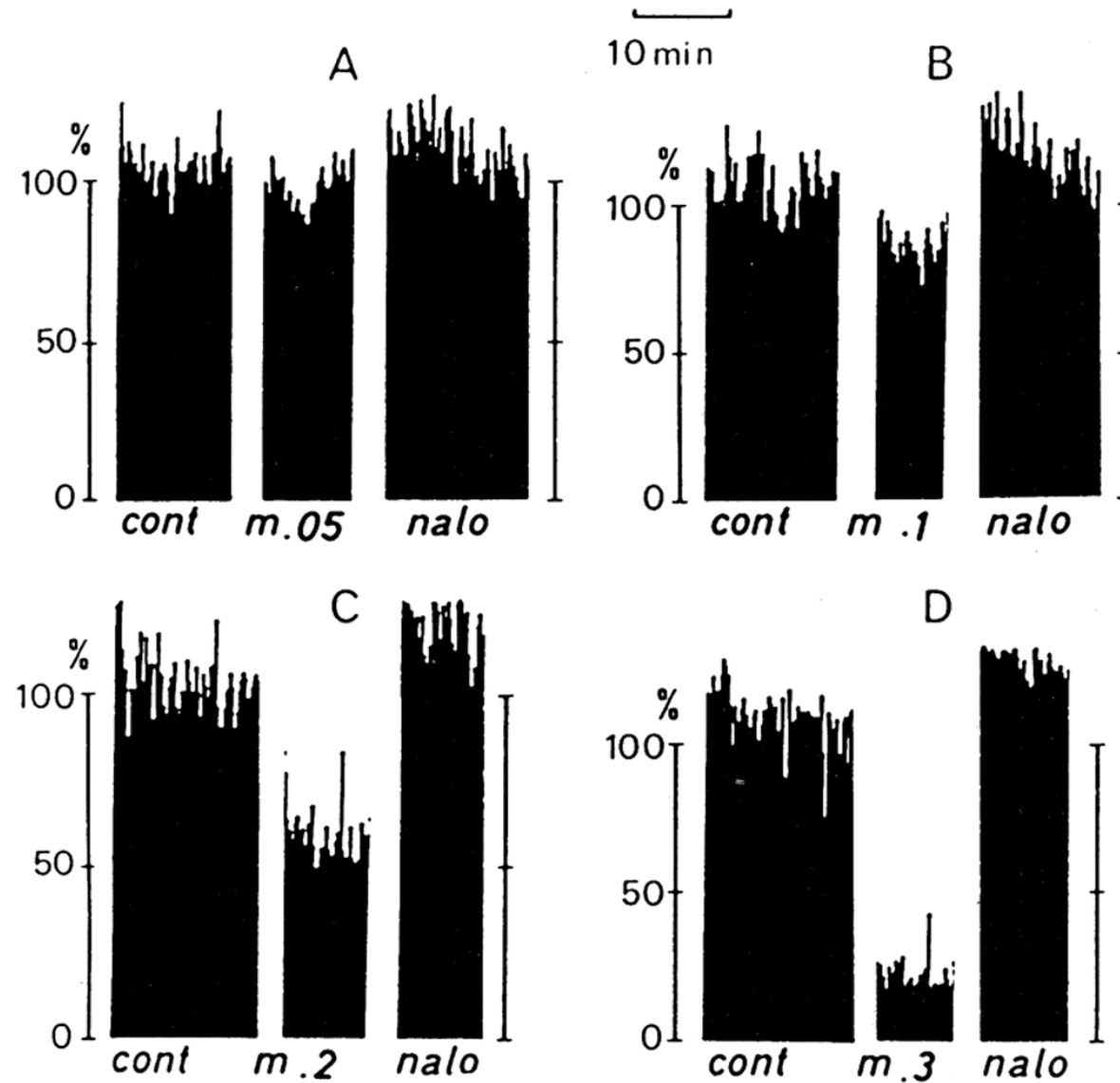
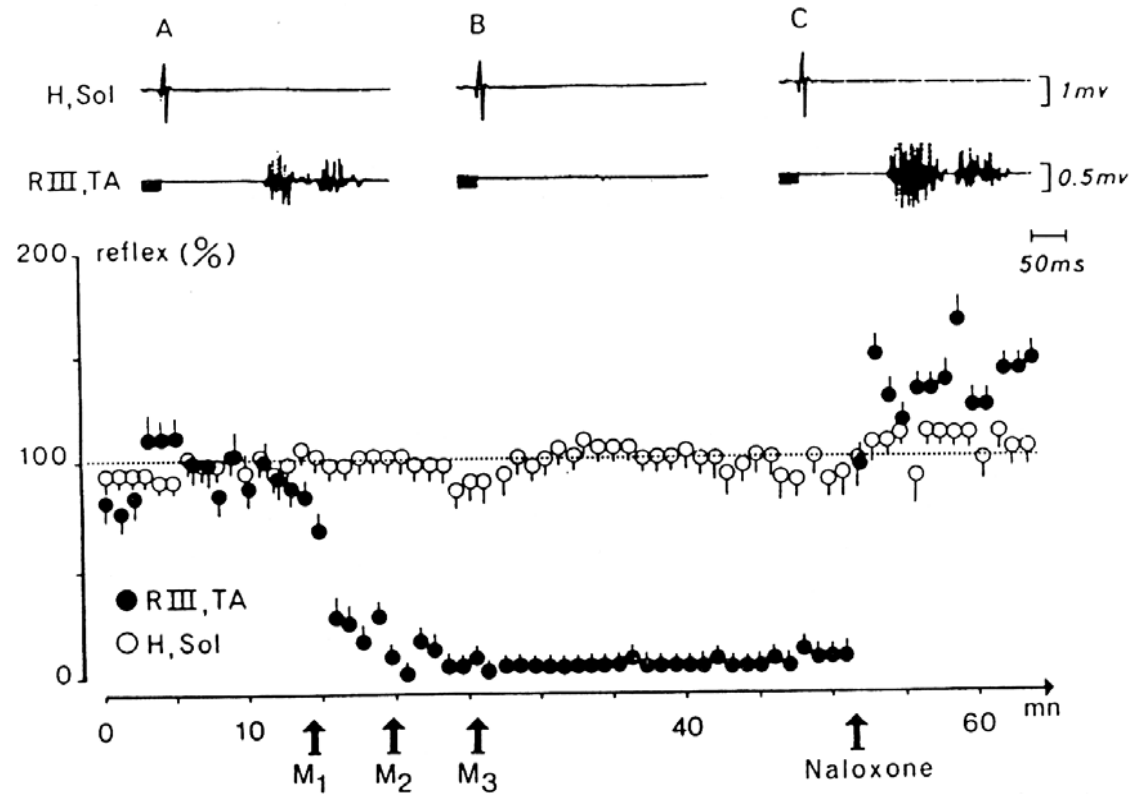


Fig 7. Exemple individuel montrant les effets de l'administration iv de morphine et de naloxone sur le réflexe nociceptif évoqué par une stimulation d'intensité constante (1,2 Tr) en fonction du temps chez un sujet normal. Les réponses réflexes sont exprimées en pourcentage des valeurs de contrôle. (Willer [1985] *Brain Res* 331, 105–114).



Application de la méthode à l'étude des effets
spinaux directs de la morphine intra-veineuse chez
le patient paraplégique

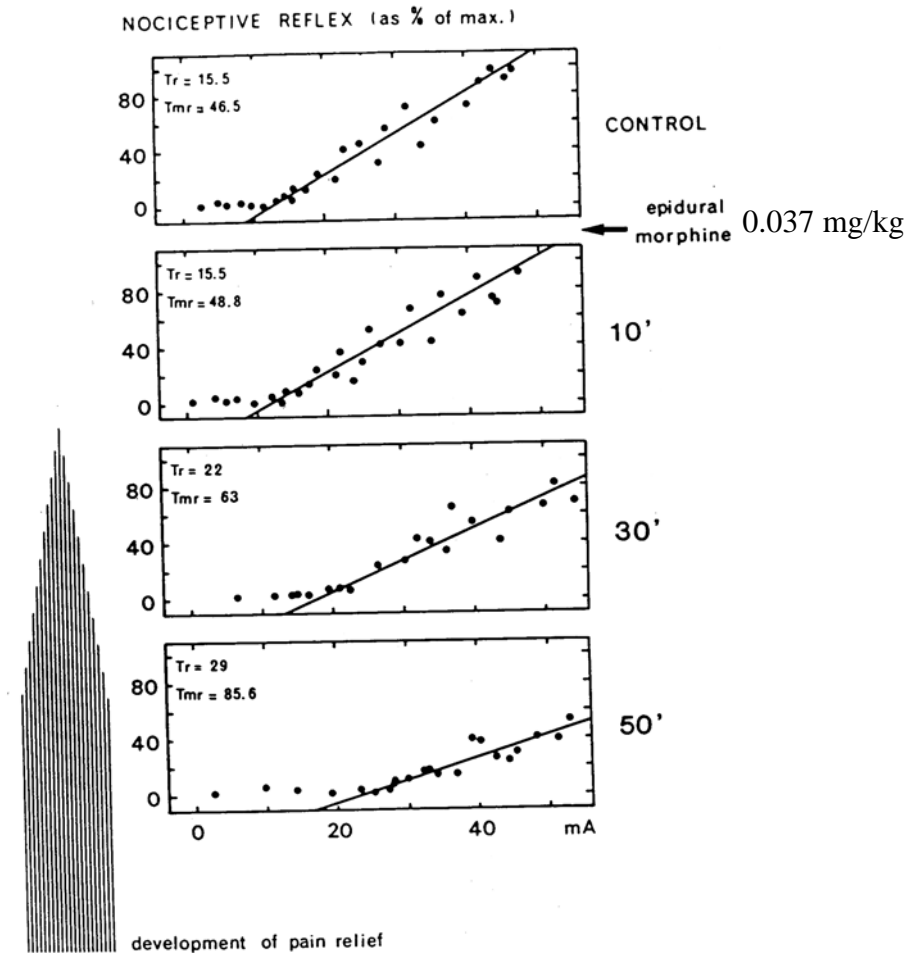


Effet de l'administration intraveineuse de morphine sur les réflexes spinaux chez des patients paraplégiques. En haut : réflexes monosynaptiques (H,Sol) et polysynaptiques nociceptifs (R III,TA) enregistrés pendant des périodes de contrôle (A), après injection de 0,35 mg/kg de morphine (B) et de 0,02 mg/kg de naloxone (C). En bas : valeurs moyennes (+ 1 SEM) des réflexes nociceptifs (cercles noirs) et des réflexes monosynaptiques (cercles blancs) avant et après morphine et après naloxone. M1 correspond à l'injection de 0,2 mg/kg de morphine, M2 et M3 indiquent l'injection de doses additionnelles de 0,1 et de 0,05 mg/kg de morphine. (Willer et Bussel [1980] *Brain Res* 187, 212–215).

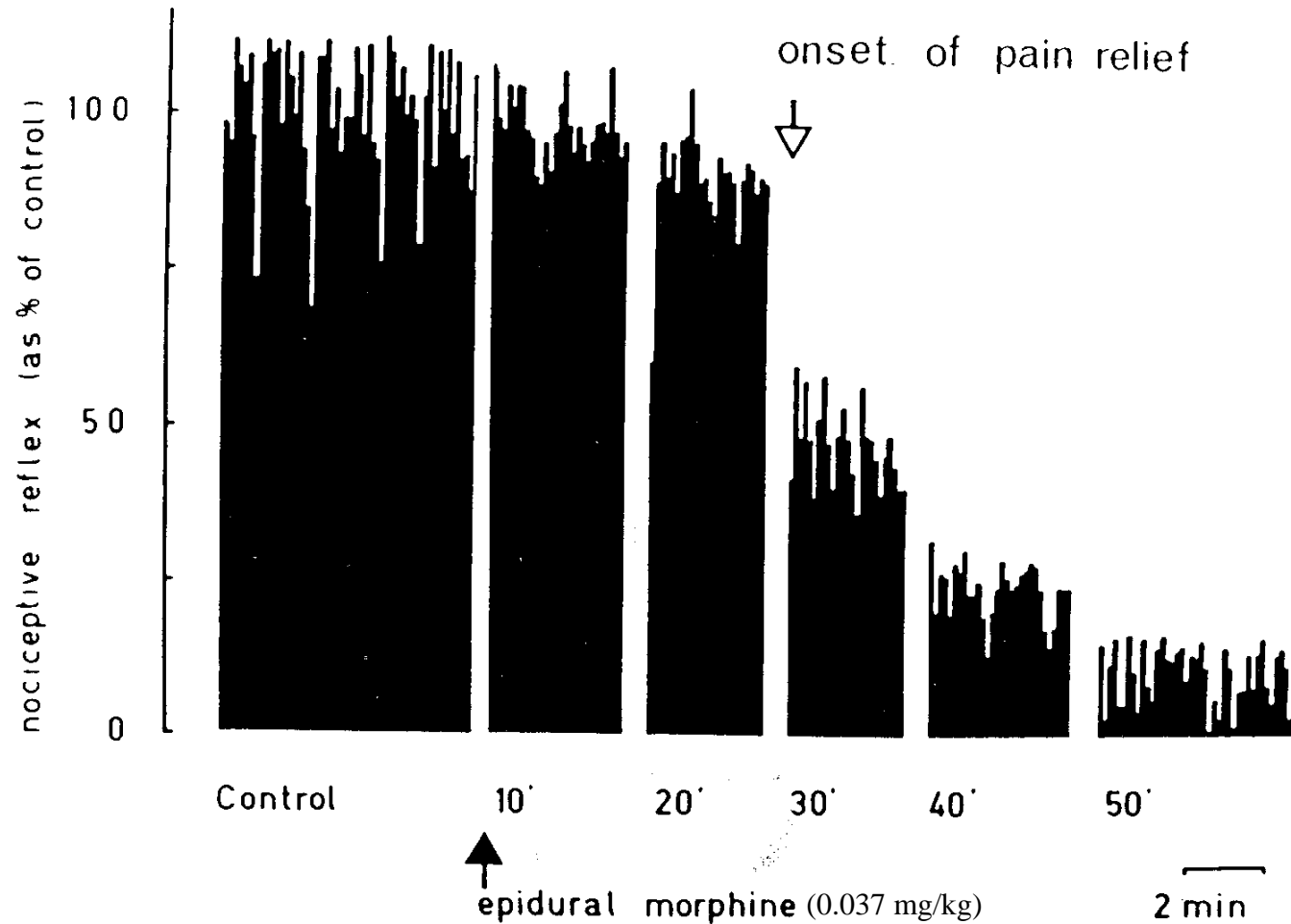
Chez le patient paraplégique : Première démonstration d'un effet antinociceptif spécifique spinal direct de la morphine *Lancet*. 1980 Jan 19;1(8160):158-9.



Morphine épidurale dans le monitoring de l'analgésie post-opératoire



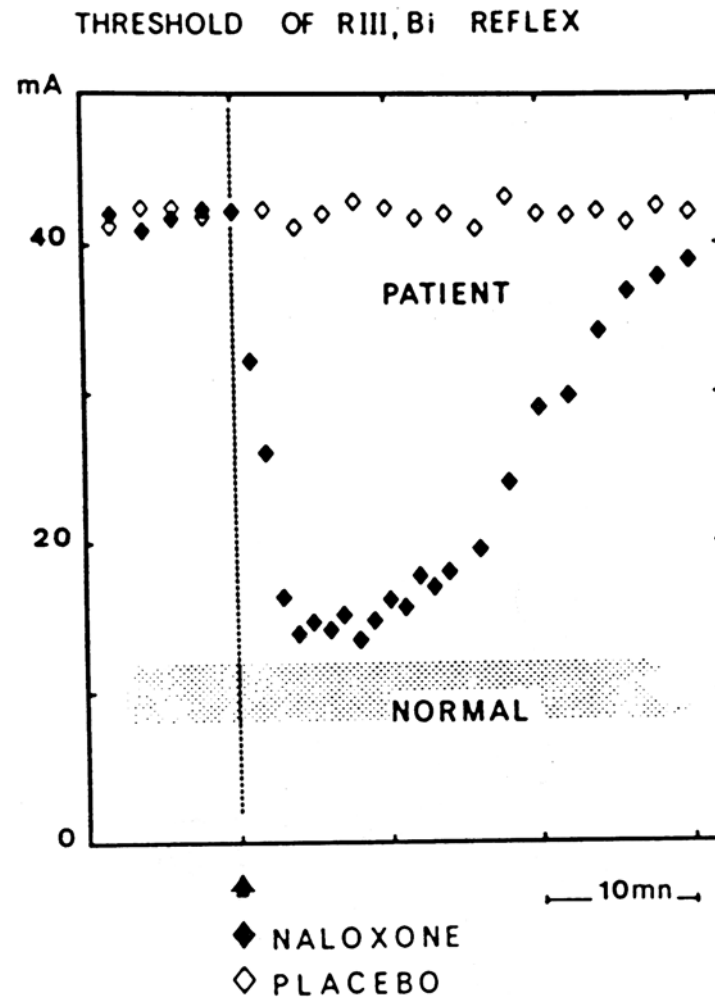
Exemple individuel montrant les effets de l'administration péridurale de morphine (3 mg dose totale) sur le recrutement du réflexe nociceptif et sur le soulagement de la douleur postopératoire chez un patient venant de subir une ménisectomie. (Willer *et al* [1985] *Anesthesiology* 63, 675-680).



Exemple individuel (même sujet que fig 8) montrant les effets de l'administration de morphine (3 mg dose totale) par voie péridurale sur le réflexe nociceptif évoqué par un niveau constant de stimulation (1,2 Tr) en fonction du temps. Les réponses individuelles sont exprimées en pourcentage des valeurs de contrôle. (Willer *et al* [1985] *Anesthesiology* 63, 675–680).



Exploration d'une insensibilité congénitale à la douleur d'origine centrale Physiopathologie inconnue



Première démonstration
sur l'implication des
systèmes morphiniques
endogènes dans le
mécanisme
physiopathologique de
cette maladie

*Lancet. 1978 Sep 30;2(8092
Pt 1):739.*

Seuil du réflexe nociceptif chez une patiente présentant une analgésie congénitale: action de la naloxone. Noter la valeur très élevée du seuil spontané autour de 40 mA (sujet normal \approx 10 mA) et l'effet très rapide et puissant de la naloxone, produisant une chute «dramatique» du seuil vers 12-13 mA pendant 15-20 min. (Dehen *et al* [1978] *Pain* 5, 351-358).



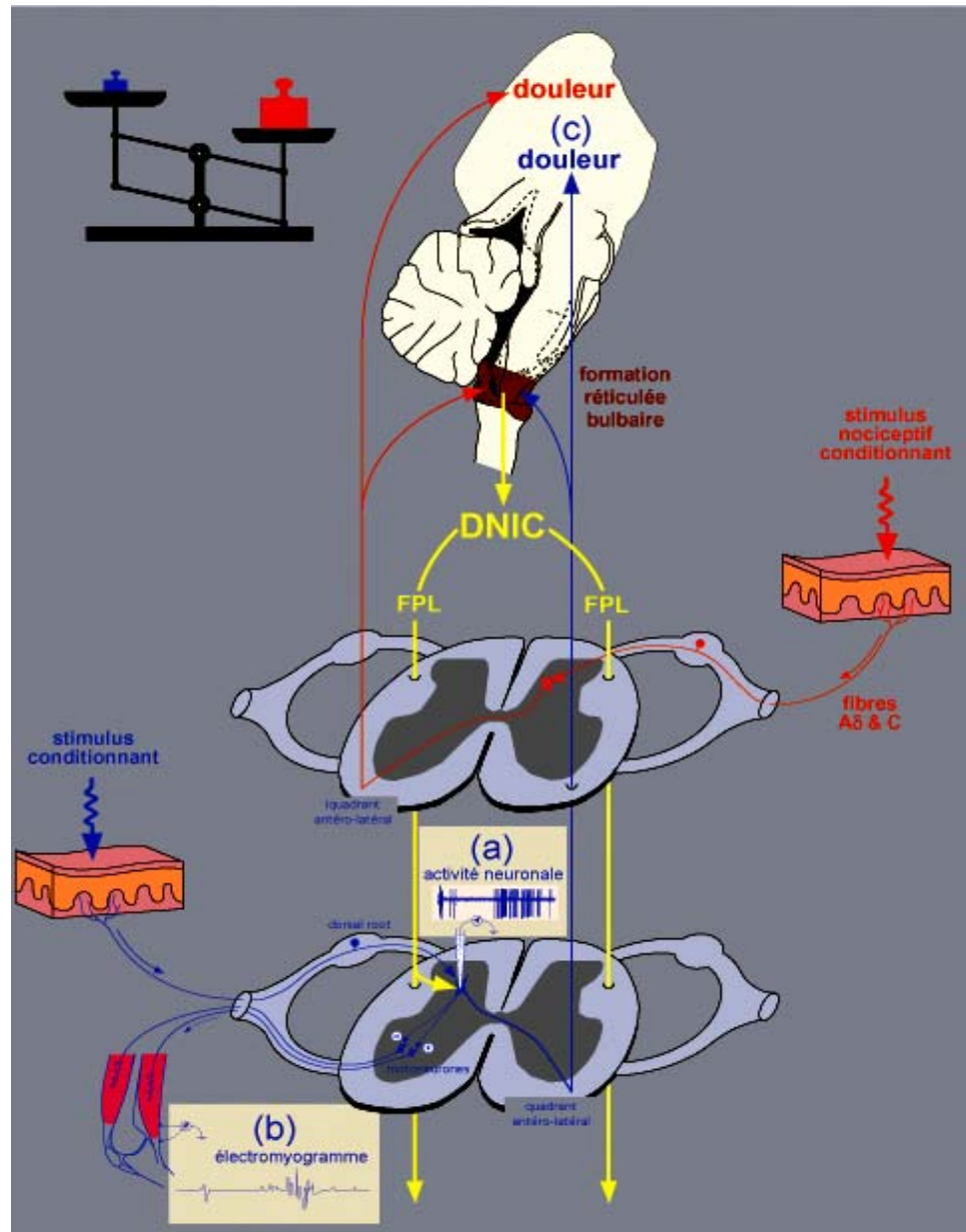
Application de la méthode à l'étude des mécanismes des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives (CIDN) à l'origine du phénomène de contre-irritation

Daniel Le Bars , Jean Claude Willer

Pour définir le phénomène de contre-irritation, on pourrait se référer à l'aphorisme d'Hippocrate ”

Deux souffrances survenant en même temps, mais sur des points différents, la plus forte fait taire la plus faible”. C'est en effet sur la base de cette observation clinique assez commune et bien souvent mise spontanément à profit par les patients, qu'ont été développées de nombreuses méthodes thérapeutiques à visée antalgique, regroupées sous les termes de contre-irritation ou contre-stimulation.

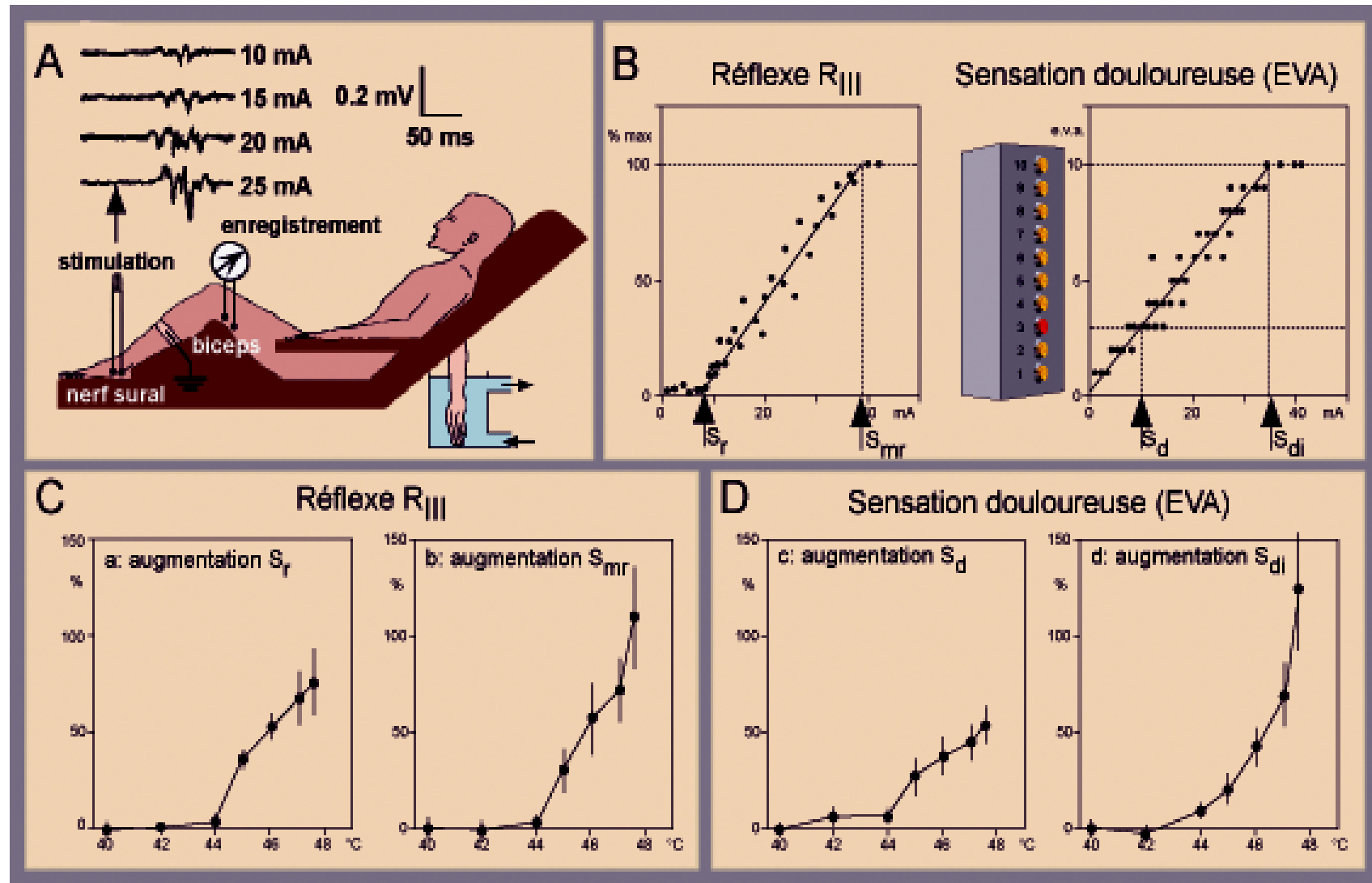
Les recherches chez l'animal et chez l'homme ont débouché sur un mécanisme inhibiteur descendant, émanant du tronc cérébral que nous avons intitulé : contrôles inhibiteurs descendants induits par stimulations nociceptives. Nous allons en présenter quelques exemples.



Circuit périphérique et central des CIDN

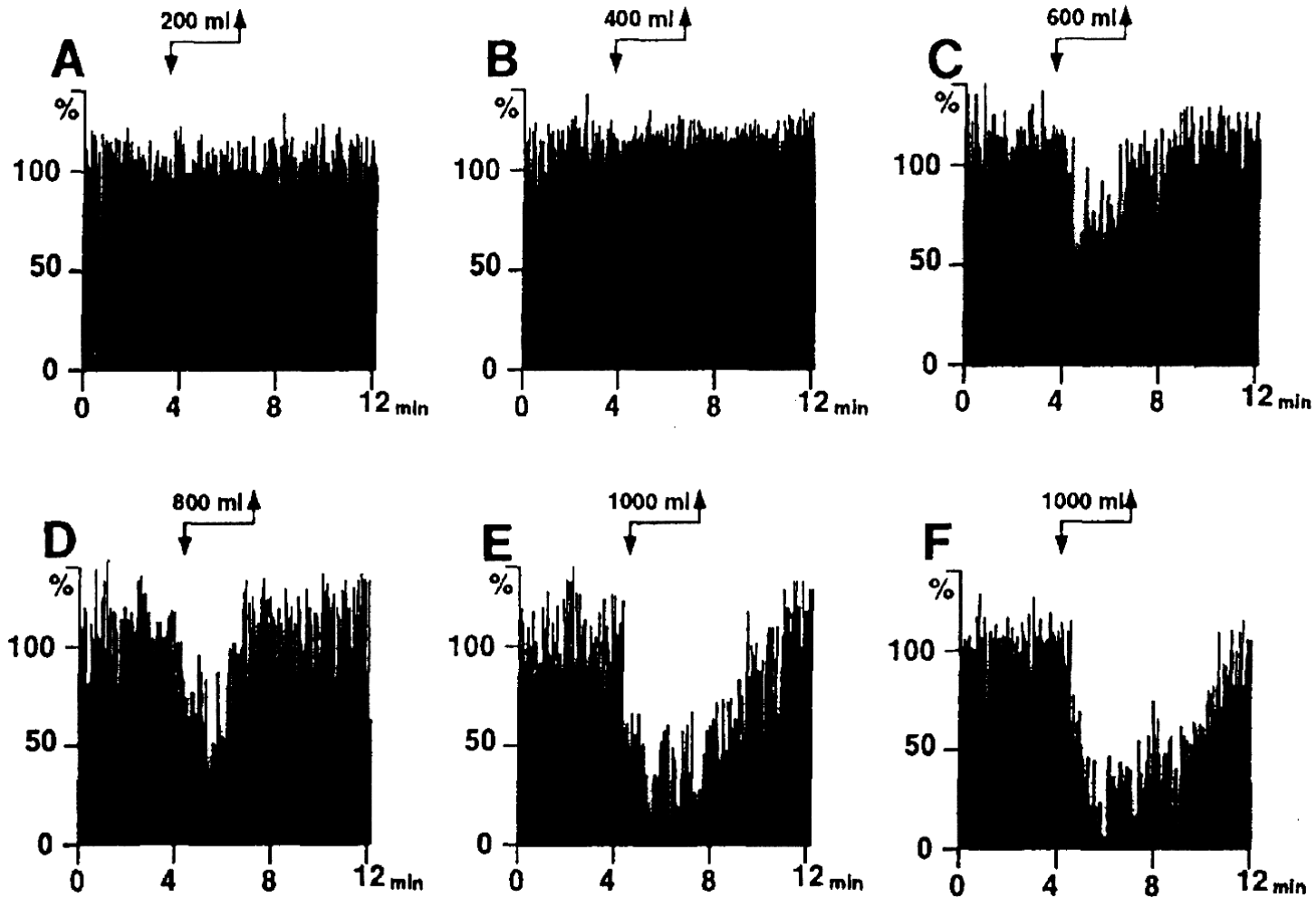


Stimulus cutané thermique : Interactions somatiques



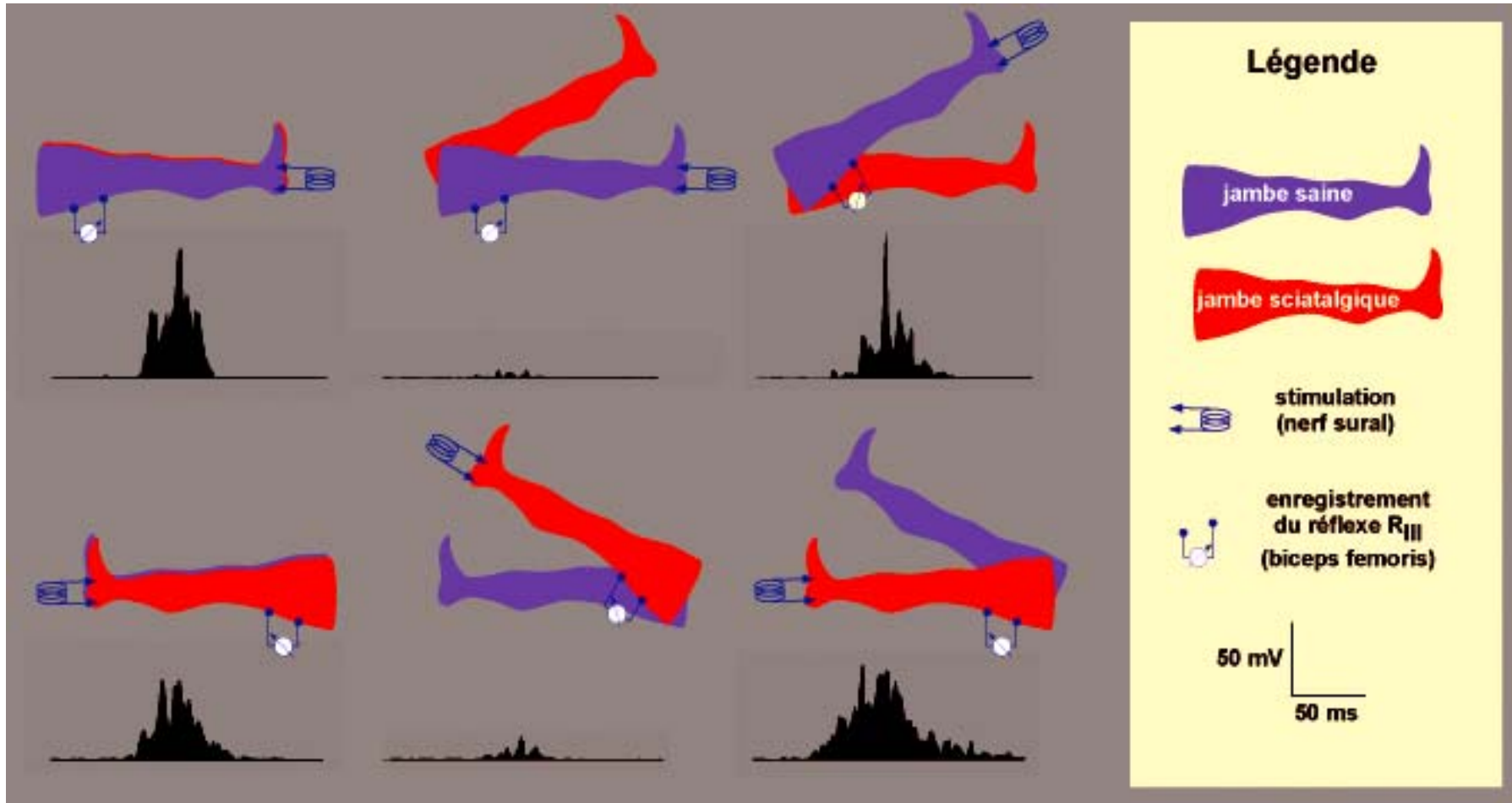


Interactions somato-végétatives : inflation gastrique





Interactions douleur clinique manœuvre de Lasègue (sciatique)





Résumé 1

Dans cet exposé, on décrit l'élaboration d'une méthode, utilisant certaines caractéristiques des réflexes cutanés, qui permet l'exploration objective et spécifique d'une douleur expérimentale chez l'homme. Cette méthode peut se résumer de la façon suivante: chez le sujet normal volontaire et entraîné, en étudiant simultanément le recrutement du réflexe nociceptif du muscle biceps fémoral et celui de la sensation de douleur lors de stimulations électriques du nerf sural ipsilatéral à la cheville, nous avons trouvé que le seuil du réflexe (T_r) et celui de la douleur (T_p) étaient similaires (autour de 10 mA). De même, nous avons également observé que le seuil du recrutement maximal du réflexe (T_{mr}) et celui de tolérance à la douleur (T_{pt}) étaient très voisins (autour de 33 mA).



Résumé 2

Ces valeurs s'avèrent bien reproductibles, avec un minimum de variations intra- et interindividuelles sans qu'il existe de différence significative inter-sexe. Ce modèle de douleur expérimentale peut être appliqué en pharmacologie, pour étudier l'action et le mécanisme des effets analgésiques de médicaments "anti-douleurs", il peut également être appliqué dans différentes branches de la médecine (neurologie, anesthésiologie, pharmacologie etc..) permettant de comparer une douleur expérimentale bien contrôlée et quantifiée à une douleur clinique aiguë ou chronique afin d'en déterminer certains mécanismes



Conclusion

En tant que corrélat physiologique spécifique et objectif d'une douleur expérimentale, l'utilisation du réflexe nociceptif paraît constituer un bon outil de travail pour étudier les mécanismes de la douleur et ses contrôles chez l'homme normal et chez des patients atteints de différentes pathologies douloureuses ou d'analgésies congénitales ou acquises