

Deux stimulations non nociceptives s'ajoutant créent l'illusion d'une douleur !

Les paradoxes et les illusions constituent parfois de bonnes réponses à des questions concernant les mécanismes qui soutiennent le fonctionnement, ou le dysfonctionnement, de systèmes complexes. Dans ce cas précis, le problème posé concerne les patients atteints de lésions nerveuses centrales à la suite d'un traumatisme, d'un accident cérébral vasculaire, ou de sclérose en plaque. Ces patients se plaignent de douleurs à type de brûlure et d'allodynie thermique sur les territoires corporels rapportés au site de la lésion, accompagnées d'un dys-

fonctionnement de la sensibilité thermique et d'une hypoalgésie paradoxale aux stimulations appliquées sur ces territoires; ces symptômes constituent ce qu'on appelle un syndrome douloureux central ou syndrome thalamique [1].

L'illusion évoquée ici porte sur une illusion de douleur provoquée par une grille conçue en 1896 par Thunberg pour effectuer simultanément deux stimulations thermiques non douloureuses: tiédeur (stimulation à 40 °C) et fraîcheur (stimulation à 20 °C). Thunberg avait montré que

lorsqu'on appliquait simultanément ces deux stimulations sur la peau, par l'intermédiaire de la grille dont les barreaux délivrent l'une et l'autre stimulation, on produisait chez le sujet expérimental une sensation décrite comme « une chaleur intense, comparable à une brûlure associée à une douleur de froid » alors qu'aucune des deux stimulations effectuée isolément n'est susceptible d'évoquer une sensation douloureuse. Craig et Bushnell [2] ont repris ce modèle pour tenter d'apporter une réponse à ce paradoxe en étudiant chez le

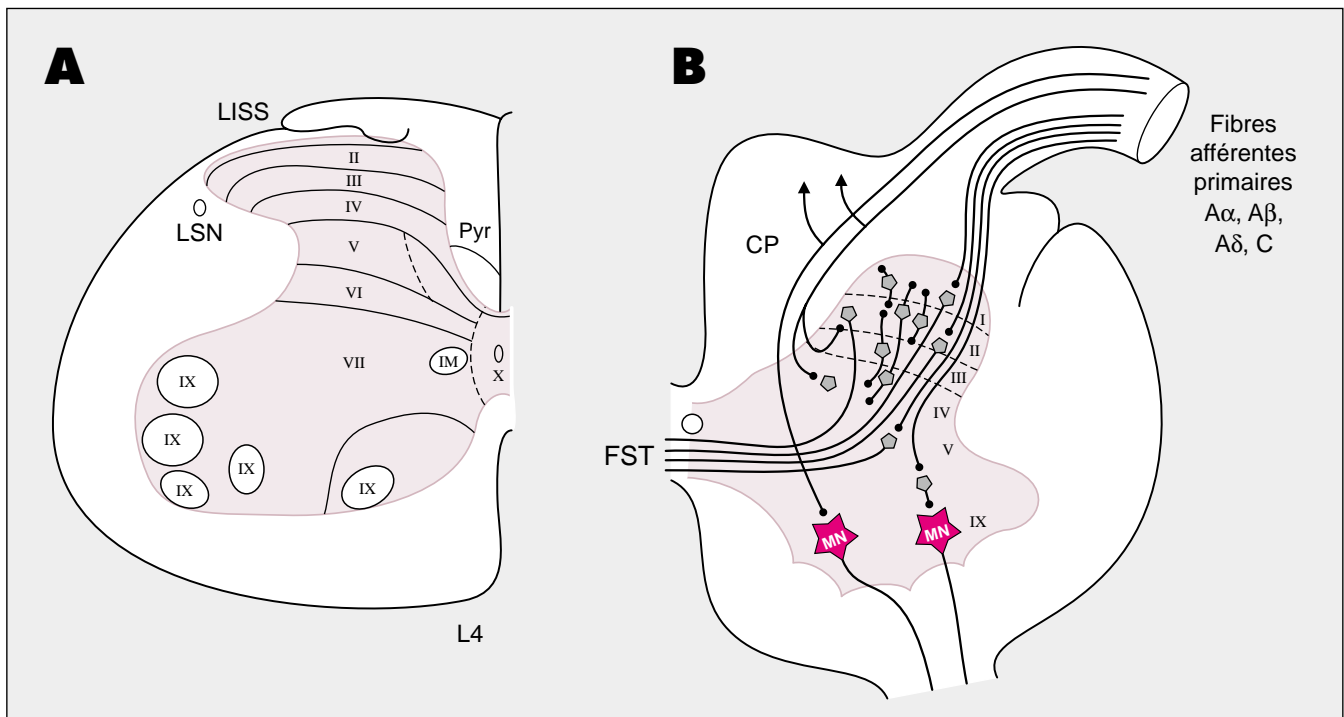


Figure 1. **Subdivisions architectoniques du segment L4 de la moelle épinière et organisation des afférences primaires.** **A.** Subdivisions architectoniques. IM: noyau intermédiolatéral, Liss: tractus de Lissauer; LSN: noyau spinal latéral; Pyr: faisceau pyramidal. **B.** Organisation des afférences primaires. Les fibres Aα et Aβ sont de grosses fibres myélinisées, spécialisées dans le transport des afférences tactiles; les fibres C et Aδ sont fines, non myélinisées, spécialisées dans le transport des afférences nociceptives. CP: corne postérieure; FST: faisceau spino-thalamique; MN: motoneurones.

chat l'activité des neurones localisés dans la couche superficielle (Lamina I) de la corne dorsale de la moelle épinière (figure 1). Deux groupes de neurones ont retenu leur attention : les neurones « COOL », neurones thermoréceptifs spécifiques qui répondent à une stimulation au froid et reçoivent des afférences des fibres associées aux récepteurs spécifiques du froid ; les neurones « HPC », cellules multimodales qui répondent aux stimulations nociceptives à la chaleur (*heat, H*), au pincement (*pinch, P*) et au froid (*cold, C*) et reçoivent des afférences des fibres C associées aux nocicepteurs polymodaux. Ils ont montré que la stimulation réalisée par la grille diminuait la réponse des neurones spinaux COOL de 51% par rapport à leur réponse obtenue par stimulation par le froid non nociceptif (20 °C), alors que la réponse des neurones HPC obtenue par les deux stimulations (grille et 20 °C) restait inchangée. Après stimulation par la grille, cette modification renforce le profil d'activité centrale en faveur des neurones nociceptifs HPC au détriment des neurones COOL. Ces neurones COOL, dont l'activité est stimulée par la morphine, exerceraient une inhibition centrale tonique sur les sites de projection des neurones HPC et, après stimulation par la grille, cette inhibition serait levée du fait de la diminution de l'activité des neurones COOL, démasquant l'activité des neurones HPC.

Pour que les neurones COOL exercent une inhibition centrale tonique sur les sites de projection des neurones HPC, il faut que les voies spino-thalamo-corticales de ces deux catégories de neurones convergent vers un même site de l'encéphale. Craig et Bushnell [3] ont recherché chez l'homme quel pouvait être ce site à l'aide de la tomographie par émission de positron en comparant les profils d'activation corticale évoqués dans cinq situations : froid nociceptif (5 °C) et non nociceptif (20 °C), chaud nociceptif (47 °C) et non nociceptif (40 °C) et grille (20 °C et 40 °C). Ils ont montré que l'illusion de douleur thermique provoquée par la grille produisait une activation du cortex cingulaire antérieur, alors que

l'une ou l'autre de ses composantes (20 °C et 40 °C) ne l'activent pas. Les stimulations thermiques nociceptives

(5 °C et 47 °C) activent également le cortex cingulaire antérieur dont l'activation semble donc spécifique-

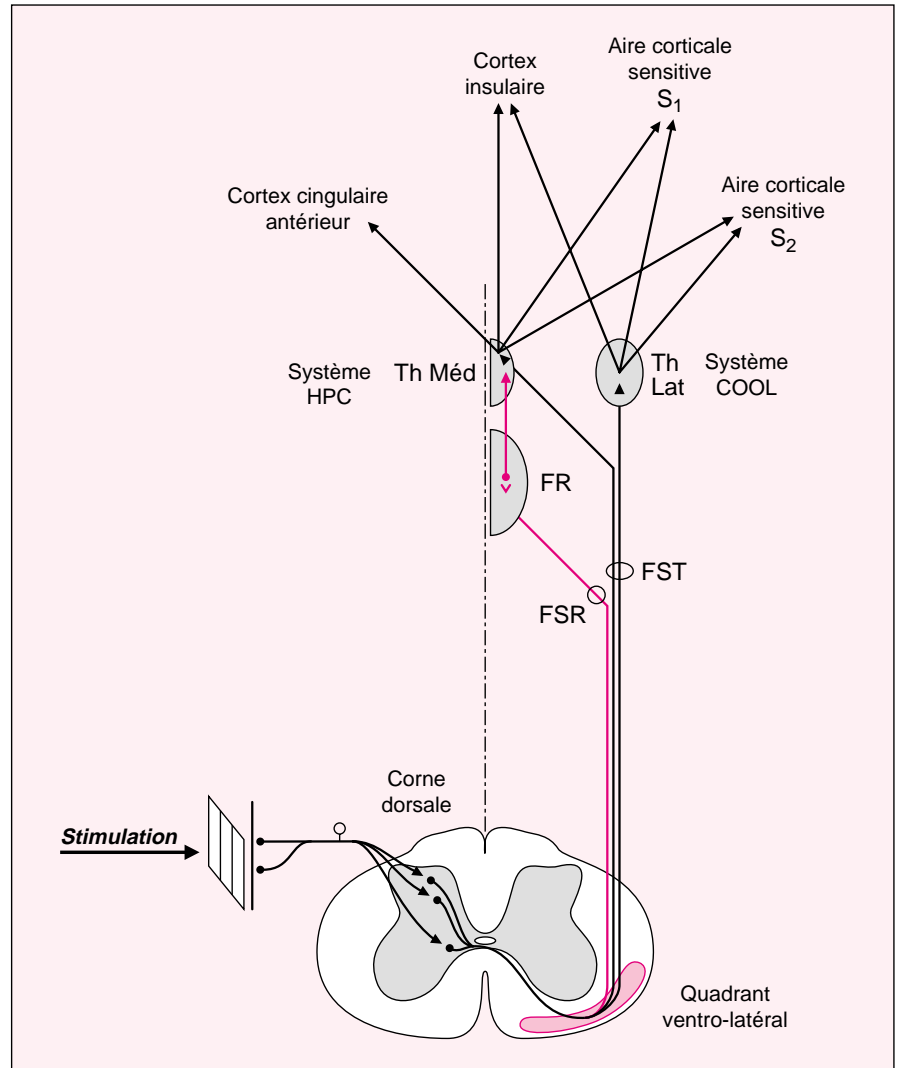


Figure 2. **Représentation schématique des principaux faisceaux ascendants.** Système nociceptif au froid HPC : spino-thalamo-cortical médian. Système thermoréceptif non nociceptif « COOL » : spino-thalamo-cortical latéral. Une illusion de douleur est engendrée par l'application sur la peau d'une grille effectuant simultanément deux stimulations thermiques non douloureuses : 40 °C et 20 °C alors que chacune de ces stimulations, isolée, est sans effet. L'activation du cortex cingulaire antérieur est spécifiquement associée à une douleur thermique (brûlure). L'activité ascendante via le faisceau latéral spino-thalamo-cortical issu des neurones COOL, connu pour se projeter sur le cortex insulaire, inhibe de façon tonique l'activité des neurones HPC évoquée par le froid nociceptif, conduite par le faisceau ascendant médian spino-thalamo-cortical issu des neurones HPC, projetant sur le cortex cingulaire antérieur. Ces expériences mettent ainsi en évidence une projection du système « COOL » sur le cortex cingulaire antérieur, levant l'inhibition exercée par le système COOL sur le système HPC. FST : faisceau spino-thalamique ; FSR : faisceau spino réticulaire ; FR : formation réticulée ; Th. Lat. : thalamus latéral ; Th. Méd. : thalamus médian.

ment associée à la perception d'une douleur thermique. Les cinq stimulations activent également toutes le cortex insulaire. L'activation du cortex cingulaire antérieur qui est démasquée par la stimulation par la grille est cohérente avec l'hypothèse de Craig et Bushnell: l'activité ascendante *via* le faisceau latéral spino-thalamo-cortical issu des neurones COOL de la couche I (figure 1) et projetant au cortex insulaire inhibe de façon tonique l'activité des neurones HPC évoquée par le froid nociceptif, conduite par le faisceau ascendant médian spino-thalamo-cortical issu des neurones HPC de la couche I et projetant sur le cortex cingulaire antérieur (figure 2).

Ces résultats sont à rapprocher de ce qui est observé dans le syndrome douloureux central: comme dans l'illusion douloureuse créée par la grille, les patients atteints par ce syndrome sont sujets à des sensations de «chaleur intense, comparable à une brûlure associée à une douleur au froid» et à une allodynie thermique au froid, toujours associées à des lésions mettant en jeu le faisceau spino-thalamo-cortical latéral, en particulier le thalamus postéro-latéral et la substance blanche subinsulaire, mais jamais associées à des lésions du faisceau spino-thalamo-cortical médian [4]. De telles lésions, affectant l'activité du système «COOL», pourraient démasquer l'activation du

système «HPC» induite par le froid nociceptif dans les conditions physiologiques, en particulier du cortex cingulaire antérieur; cette activation du système «HPC» serait associée à la douleur de type brûlure au froid.

B.C.

1. Casey K. *Pain and central nervous system disease*. New York: Raven Press, 1991.
2. Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994; 264: 252-5.
3. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 384: 258-60.
4. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain - A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989; 37: 173-85.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'indispensable aide aux migrants... vers le cortex cérébral.** La lissencéphalie se caractérise par un trouble sévère du développement cérébral dû à un arrêt de la migration neuronale survenant entre la 9^e et la 13^e semaine de la grossesse. Un gène, baptisé *LIS1* (pour lissencéphalie) est considéré comme impliqué non seulement dans la lissencéphalie pure, mais aussi dans le syndrome de Miller-Dieker, ou agyrie-pachygyrie généralisée, qui associe lissencéphalie et dysmorphie faciale et dont le défaut génétique consiste en une délétion en 17p13.3. Chez des malades atteints de lissencéphalie pure et ne présentant aucune délétion étendue en 17p13.3 pouvant être visualisée par la technique de FISH, des mutations discrètes du gène *LIS1* (mutation ponctuelle créant un codon stop, délétion de 22pb au niveau d'une jonction intronique entraînant la perte de 32 acides aminés) viennent confirmer la responsabilité totale de ce gène dans la lissencéphalie [1]. Le mécanisme moléculaire envisagé est une haplo-insuffisance de la protéine *LIS1* et donc une perte de fonction. Comment le gène *LIS1* intervient-il dans la migration des neurones du cortex cérébral? Lors de la déduction de la structure de la protéine *LIS1* d'après la séquence de son

ADNc, on avait mis en avant son analogie avec celle de la β -transducine, une sous-unité de la protéine G trimérique des photorécepteurs (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1124*). Depuis, on a montré que *LIS1* code pour une sous-unité d'une enzyme, très répandue, qui en comporte trois, la PAF-acétylhydrolase (PAF pour *platelet activating factor*) (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1059*) [2]. On sait à présent que le PAF, à basse concentration, induit la différenciation neuronale en culture mais qu'il est toxique à concentration élevée. L'insuffisance de sous-unité de 45 kDa doit diminuer la formation de l'enzyme trimérique, d'où l'accumulation de PAF dans le tissu nerveux en développement. C'est donc à un phénomène de toxicité que les auteurs proposent de rapporter l'inhibition de la migration neuronale [1]. Il n'est, par ailleurs, pas impossible que la protéine *LIS1* intervienne dans d'autres complexes à sous-unités multiples impliqués dans la migration neuronale. Il est intéressant de noter que la plupart des gènes candidats pour les désordres par haplo-insuffisance codent pour des protéines qui participent à des complexes multimoléculaires à la stœchiométrie précise. La migration neuronale fait appel à des processus d'une grande complexité dans leur chronologie et leur

distribution comme le dévoilent les conséquences de la mutation *reeler* chez la souris [3]. La pathologie humaine a permis de découvrir aussi d'autres gènes: le gène *KAL-1* du syndrome de Kallmann (*m/s n° 9, vol. 7, p. 980*) dont la protéine prédite ressemble aux molécules d'adhérence des cellules nerveuses et dont les mutations provoquent un défaut de migration des neurones olfactifs [4]; le gène codant pour la molécule d'adhérence LI-CAM dans l'hydrocéphalie liée à l'X (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1122*); et le gène à homéoboîte *EMX2* dont on a trouvé des mutations dans une forme sévère de schizencéphalie* [5]. La passionnante découverte des composants moléculaires des processus migratoires des neurones ne fait que commencer.

* Anomalie de la division verticale de l'encéphale.

- [1. Lo Nigro C, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 157-64.]
- [2. Hattori M, et al. *Nature* 1994; 370: 216-8.]
- [3. Goffinet AM. *Med Sci* 1996; 12: 631-5.]
- [4. Hardelin JP, et al. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 373-7.]
- [5. Brunelli S, et al. *Nature Genet* 1996; 12: 94-6.]