



Neurobiologie de la douleur trigéminal Neurobiology of trigeminal pain

Radhouane Dallel, Luis Villanueva, Alain Woda et Daniel Voisin

Volume 19, numéro 5, mai 2003

Neurosciences

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/006626ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Dallel, R., Villanueva, L., Woda, A. & Voisin, D. (2003). Neurobiologie de la douleur trigéminal. *M/S : médecine sciences*, 19(5), 567–574.

Résumé de l'article

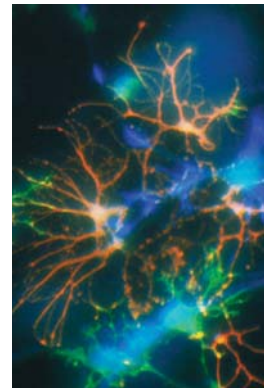
Le complexe sensitif du trijumeau intègre, dans le tronc cérébral, les informations somesthésiques (mécaniques, thermiques, proprioceptives) en provenance de la sphère orofaciale et des méninges. Au cours des dernières années, l'existence d'une double représentation de la douleur dans le complexe sensitif du trijumeau, au niveau des sous-noyaux caudal et oral, a été établie. L'essentiel du message douloureux est véhiculé par les fibres périphériques de type C qui se terminent dans le sous-noyau caudal. Ce dernier active à son tour les neurones nociceptifs du sous-noyau oral, qui ont des propriétés similaires à celles des neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière. Un tel système constitue un excellent modèle pour étudier *in vivo* les mécanismes segmentaires d'activation et de modulation des messages nociceptifs. Il a permis de montrer qu'il existe au niveau segmentaire un ajustement permanent de l'amplification du message nociceptif sous la dépendance des récepteurs du glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le complexe sensitif du trijumeau transmet les messages nociceptifs vers un ensemble de régions corticales, l'amygdale ou l'hypothalamus, par l'intermédiaire de relais situés dans le thalamus, la formation réticulée bulbaire, le noyau parabrachial et le noyau du faisceau solitaire. Ces structures participent à l'intégration des différents aspects de la douleur: sensori-discriminatif, moteur, végétatif, émotionnel. Les aires corticales fonctionnent par le biais d'interactions réciproques avec le thalamus et d'une modulation directe des relais pré-thalamiques. Le dérèglement des divers mécanismes de modulation constitue probablement un élément clé de la physiopathologie des douleurs chroniques trigéminales.

> Le complexe sensitif du trijumeau intègre, dans le tronc cérébral, les informations somesthésiques (mécaniques, thermiques, proprioceptives) en provenance de la sphère orofaciale et des méninges. Au cours des dernières années, l'existence d'une double représentation de la douleur dans le complexe sensitif du trijumeau, au niveau des sous-noyaux caudal et oral, a été établie. L'essentiel du message douloureux est véhiculé par les fibres périphériques de type C qui se terminent dans le sous-noyau caudal. Ce dernier active à son tour les neurones nociceptifs du sous-noyau oral, qui ont des propriétés similaires à celles des neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière. Un tel système constitue un excellent modèle pour étudier *in vivo* les mécanismes segmentaires d'activation et de modulation des messages nociceptifs. Il a permis de montrer qu'il existe au niveau segmentaire un ajustement permanent de l'amplification du message nociceptif sous la dépendance des récepteurs du glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le complexe sensitif du trijumeau transmet les messages nociceptifs vers un ensemble de régions corticales, l'amygdale ou l'hypothalamus, par l'intermédiaire de relais situés dans le thalamus, la formation réticulée bulbaire, le noyau parabrachial et le noyau du faisceau solitaire. Ces structures participent à l'intégration des différents aspects de la douleur: sensori-discriminatif, moteur, végétatif, émotionnel. Les aires corticales fonctionnent par le biais d'interactions réciproques avec le thalamus et d'une modulation directe des relais pré-thalamiques. Le dérèglement des divers mécanismes de modulation constitue probablement un élément clé de la physiopathologie des douleurs chroniques trigéminales. <

* Nociception: ensemble des réponses à un dommage tissulaire réel ou perçu.

Neurobiologie de la douleur trigéminale

Radhouane Dallel, Luis Villanueva, Alain Woda, Daniel Voisin



Inserm E 0216, Neurobiologie de la douleur trigéminale, Faculté de chirurgie dentaire, 11, boulevard Charles de Gaulle, 63000 Clermont-Ferrand, France.

radhouane.dallel@u-clermont1.fr

De nombreuses entités douloureuses s'expriment dans l'aire innervée par le nerf trijumeau. Ainsi, les douleurs dentaires sont probablement les plus communes des douleurs aiguës [1]. Les douleurs chroniques de la sphère orofaciale sont également très fréquentes. Névralgie trigéminale essentielle, algies orofaciales idiopathiques, algie vasculaire de la face et migraines ont en commun d'être, dans une certaine mesure, spécifiques de la région orofaciale. Ces douleurs chroniques sont malheureusement parmi les plus invalidantes et les plus difficiles à traiter, et leurs mécanismes physiopathologiques restent très mal connus. La compréhension de la physiopathologie des algies céphaliques est un préalable à l'amélioration des thérapeutiques: elle impose un approfondissement de nos connaissances fondamentales sur le système trigéminale. Nous résumons dans cet article les récents développements qui permettent de mieux comprendre les mécanismes de la nociception* trigéminale. La sensibilité somatique de la face, des cavités buccale et nasales, ainsi que des méninges est assurée, pour l'essentiel, par les trois branches du nerf trijumeau (Figure 1): les nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibu-

laire. Les corps cellulaires des afférences primaires trigéminales sont regroupés au sein du ganglion de Gasser. Les prolongements centraux des fibres périphériques trigéminales se rassemblent au sein de la racine sensitive trigéminale qui pénètre dans le tronc cérébral au niveau du pont (ou protubérance annulaire). Ils se distribuent ensuite dans le complexe sensitif du trijumeau qui constitue le premier relais central des informations somesthésiques orofaciales.

Mécanismes périphériques impliqués dans la douleur trigéminale

Les messages nociceptifs prennent naissance à la périphérie, dans les nocicepteurs constitués des terminaisons libres de fibres de petit calibre, myélinisées (A δ) ou non (C). Les fibres nerveuses C sont principalement divisées en deux contingents en fonction de leur nature neurochimique [2] : certaines contiennent des peptides comme la substance P ou le CGRP (*calcitonin gene related peptide*), tandis que les autres en sont dépourvues, mais expriment un marqueur, la *fluoride resistant acid phosphatase*, et sont également capables de se lier de façon spécifique à une lectine, l'isolectine B4 [2]. L'importance fonctionnelle de cette différence neurochimique n'est pas encore déterminée. Les deux contingents utilisent très probablement le glutamate comme neurotransmetteur principal.

Les nocicepteurs méningés sont impliqués dans les mécanismes de la céphalée migraineuse [3]. En effet, l'innervation sensorielle des méninges et des vaisseaux méningés est essentiellement assurée par des nocicepteurs trigéminaux. L'activation de ces terminaisons sensorielles provoque une libération de neuropeptides vasoactifs comme le CGRP et la substance P. L'inflammation neurogène qui en résulte se traduit par une vasodilatation, l'extravasation plasmatique et la libération dans les tissus environnants de substances algogènes capables de stimuler les fibres trigéminales [4]. L'inflammation neurogène conduit

en retour à une sensibilisation des nocicepteurs méningés : ceux-ci répondent alors à des stimulations non douloureuses telles que la stimulation mécanique liée au passage du sang dans les vaisseaux. On explique ainsi le caractère pulsatile de la migraine et son aggravation par l'effort physique. La sensibilisation centrale des neurones du complexe sensitif du trijumeau pourrait également participer aux mécanismes de la migraine et rendre compte, du fait des propriétés de convergence des neurones centraux, de symptômes parfois associés aux crises céphalalgiques, comme l'allodynie cutanée* [4].

Enfin, l'activation des récepteurs méningés au cours de la migraine pourrait être déclenchée par la dépression corticale envahissante [3]. Ce phénomène consiste en une brève excitation suivie d'une phase prolongée (15 à 30 min) de dépression de l'activité neuronale. Il se propage à la surface du cortex à la vitesse de 2 à 6 mm par minute. Il pourrait correspondre aux manifestations cliniques de l'aura migraineuse qui précède les manifestations céphalalgiques [3]. Les mouvements ioniques et osmotiques ainsi que la libération de glutamate qui accompagnent la dépression corticale envahissante pourraient exciter les nocicepteurs méningés et induire leur sensibilisation [3].

* Allodynie: douleur résultant de l'application d'un stimulus normalement non douloureux.

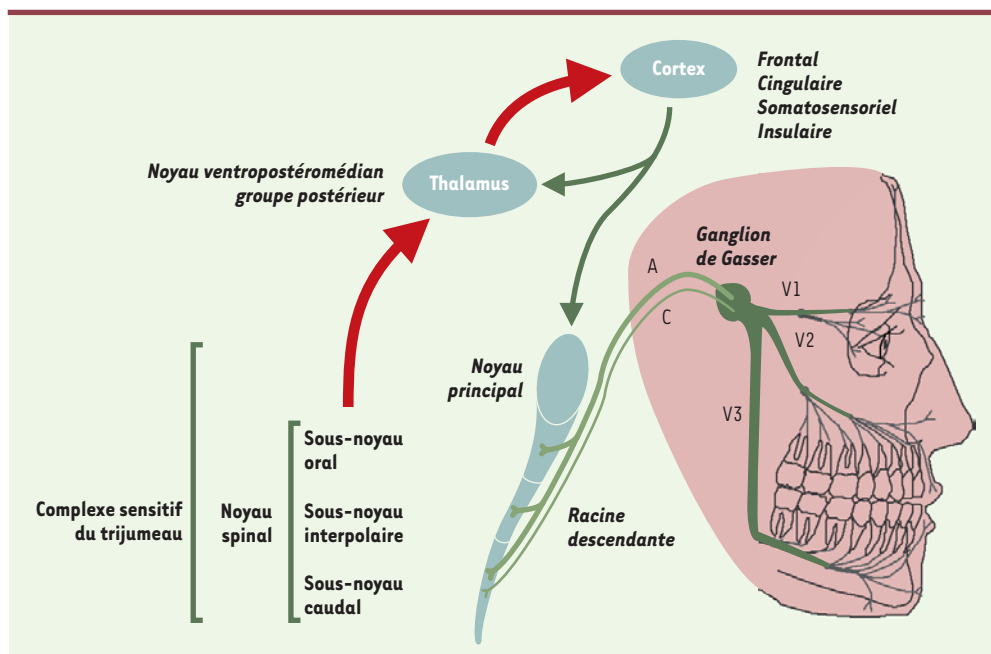


Figure 1. Organisation du complexe sensitif du trijumeau et de ses connexions. Les flèches rouges illustrent les voies ascendantes issues du complexe sensitif du trijumeau ou du thalamus, et les flèches vertes les voies descendantes issues du cortex. A: fibres A; C: fibres C; V1: nerf ophtalmique; V2: nerf maxillaire; V3: nerf mandibulaire.

Mécanismes segmentaires impliqués dans la douleur trigéminal

Le complexe sensitif du trijumeau

Le complexe sensitif du trijumeau s'étend à travers le tronc cérébral, des premiers segments cervicaux de la moelle jusqu'à la limite caudale du mésencéphale. Il comprend deux noyaux : rostralement, le noyau principal, et caudalement, le noyau spinal (Figure 1). Ce dernier possède trois subdivisions qui sont, de la plus rostrale à la plus caudale, le sous-noyau oral, le sous-noyau interpolaire et le sous-noyau caudal, dont la structure laminaire prolonge celle de la corne dorsale de la moelle épinière.

Le sous-noyau caudal

Classiquement, le noyau principal et le sous-noyau interpolaire sont considérés comme les relais de la sensibilité tactile discriminative et de la proprioception*. Le sous-noyau caudal est, quant à lui, impliqué dans le traitement et le transfert des informations nociceptives et thermiques. Les premières observations anatomo-cli-

niques de la fin du XIX^e siècle suggéraient déjà que le noyau spinal joue un rôle prépondérant dans la transmission des informations thermiques et algiques orofaciales, et que le noyau principal est le maillon essentiel de la transmission des messages tactiles vers les centres supérieurs. Ainsi, chez les patients qui souffrent d'une lésion bulbaire détruisant le noyau spinal tout en épargnant la partie rostrale du complexe trigéminal (par exemple à la suite d'une occlusion de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure, d'une sclérose en plaques ou d'une syringomyélie), il existe une réduction ou une perte de la sensibilité thermique et algique alors que les sensations tactiles sont préservées [5]. De plus, chez l'homme comme chez l'animal, la section chirurgicale de la racine descendante du trijumeau entraînant la désafférentation du seul sous-noyau caudal (tractotomie à l'obex) est également capable de produire une anesthésie thermo-algique du côté lésé sans modification notable de la sensation tactile [6]. Ces données ont permis d'attribuer au seul sous-noyau caudal la fonction de sensibilité thermo-algique de la face.

Le sous-noyau oral

Cependant, les patients souffrant de douleurs de la cavité buccale ne sont pas soulagés après une telle tractotomie [7]; seules des sections

plus rostrales ou la destruction du sous-noyau oral sont efficaces [8]. Ces observations suggèrent que le sous-noyau oral est également impliqué dans l'intégration et la transmission des messages douloureux issus de la région orale. En effet, à partir du début des années 1990, on a pu montrer que le sous-noyau oral joue un rôle important dans la nociception de la sphère orale et péri-orale [9, 10]. Par exemple, une tractotomie à l'obex n'abolissait ni les comportements algiques oraux chez le rat [11], ni la réponse des neurones du thalamus ventrobasal à la stimulation douloureuse orofaciale [12]. Par ailleurs, il a été mis en évidence, dans le sous-noyau oral, l'existence de

* Proprioception: sens de la position statique et du mouvement des membres et du corps.

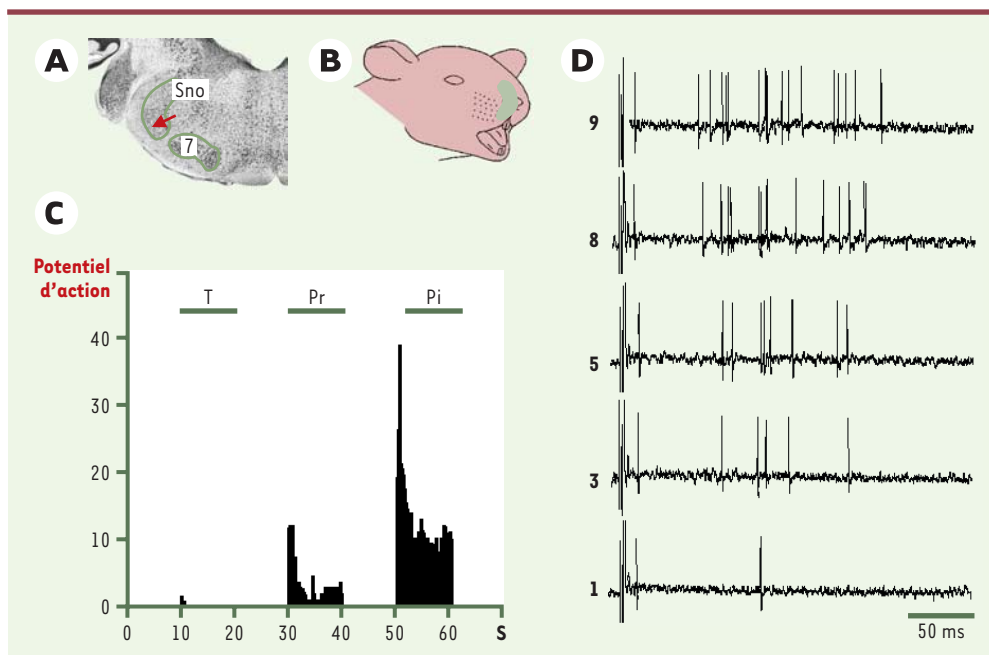


Figure 2. Caractéristiques électrophysiologiques d'un neurone à convergence du sous-noyau oral. **A.** Coupe histologique du tronc cérébral indiquant le site d'enregistrement (flèche rouge) (SnO: sous-noyau oral; 7: noyau moteur du nerf facial). **B.** Schéma illustrant la topographie du champ récepteur du neurone enregistré. **C.** Réponse du neurone à des stimulations mécaniques d'intensité croissante (T: tact; Pr: pression; Pi: pincement). **D.** Exemple de sensibilisation centrale (*windup*) du neurone induite par l'application de stimulations électriques répétitives de son champ récepteur (0,66 Hz, 0,2 ms, 3 x seuil d'activation des fibres C; les chiffres 1 à 9 indiquent le numéro de la stimulation).

deux types de neurones nociceptifs, dont les champs récepteurs sont localisés dans (ou autour de) la cavité buccale [9, 10]. Les uns répondent de façon spécifique à la stimulation nociceptive, les autres, les plus nombreux, sont également activés par des stimulations non douloureuses : on les appelle neurones à convergence. Les neurones à convergence du sous-noyau oral peuvent être activés par des stimulations nociceptives d'origine mécanique, thermique, chimique ou électrique de la pulpe dentaire et des tissus muco-cutanés (Figure 2). Ils répondent à la mise en jeu des fibres myélinisées de type A puis, pour des intensités de stimulation plus fortes, à celle des fibres amyéliniques C. Ils codent de façon remarquable pour l'intensité des stimulations élec-

triques ou mécaniques appliquées sur leur champ récepteur [10]. De plus, leurs réponses sont facilitées par l'inflammation [13], par une désafférentation [14] ou encore lors du phénomène de *windup* [10]. Celui-ci est un modèle simple de sensibilisation centrale dans lequel la stimulation électrique répétitive à faible fréquence des afférences primaires de type C provoque une augmentation progressive des réponses des neurones nociceptifs centraux (Figure 2D). À l'opposé, ces réponses sont sous l'influence de contrôles inhibiteurs descendants [10]. Sur le plan pharmacologique, elles sont inhibées de façon réversible par la naloxone, par l'injection intraveineuse de morphine [15], et majorées par le blocage des récepteurs glycinergiques [16]. Enfin, le *windup* des neurones à convergence du sous-noyau oral dépend en partie de l'activation des récepteurs du glutamate de type NMDA [17] et des récepteurs de la substance P de type NK1 [18].

En résumé, les neurones nociceptifs sont capables de discriminer l'information nociceptive et d'en coder l'intensité, et les manipulations qui réduisent ou amplifient leur activité peuvent être corrélées à des manifestations comportementales

d'analgésie ou d'hyperalgésie. De plus, les résultats anatomiques indiquent que le sous-noyau oral se projette sur des structures suprasegmentaires (thalamus et aire parabrachiale) impliquées dans le traitement de l'information nociceptive [19, 20]. Le sous-noyau oral peut donc être considéré comme le deuxième relais segmentaire de la nociception orofaciale.

La redondance de la représentation somesthésique trigéminal dans les noyaux principal et interpolaire était déjà connue pour les informations tactiles [21] : elle joue un rôle important dans le codage spatio-temporel de ces informations. La signification de la redondance en matière de nociception trigéminal est en cours d'étude.

Un modèle heuristique

Les propriétés des neurones à convergence du sous-noyau oral sont très similaires à celles des neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière [22]. Sous-noyau oral et couche V présentent égale-

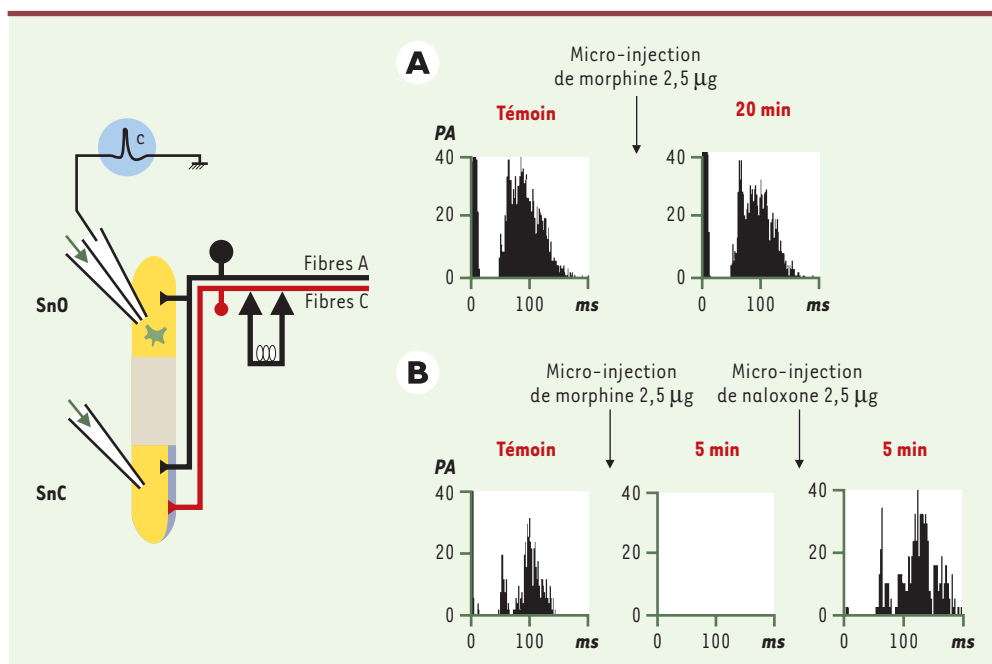


Figure 3. Effet de micro-injections de morphine dans le sous-noyau oral (A) ou dans le sous-noyau caudal (B) sur les réponses d'un neurone à convergence du sous-noyau oral induites par l'application de stimulation électrique répétitive. Le schéma à gauche illustre le protocole expérimental. L'activité électrophysiologique d'un neurone à convergence du sous-noyau oral (SnO) est enregistrée de façon extracellulaire. Les fibres périphériques (de type A et C) innervant le champ récepteur du neurone enregistré sont stimulées électriquement. Simultanément, l'injection d'un agent pharmacologique (flèches vertes) soit dans le sous-noyau caudal (SnC), soit dans le SnO est réalisée. On note que la micro-injection de morphine dans le sous-noyau oral (A) n'a aucun effet sur les réponses du neurone enregistré. En revanche, la micro-injection de morphine dans le sous-noyau caudal (B) entraîne une abolition rapide et totale des réponses du neurone ; les effets de la morphine sont bloqués par la micro-injection de naloxone dans le sous-noyau caudal. PA : nombre de potentiels d'action.

ment d'autres points communs, tant anatomiques (absence de récepteurs opioïdes, présence d'un très faible nombre de terminaisons de fibres C [15]) que fonctionnels [22]. Alors que la morphine n'a pas d'effet direct sur les réponses des neurones du sous-noyau oral [15] ou de la couche V lors de la stimulation des fibres C, elle inhibe ces mêmes réponses lorsqu'elle est injectée dans les couches superficielles correspondantes du sous-noyau caudal ou de la corne dorsale de la moelle épinière (Figure 3). En accord avec ces données, l'inhibition pharmacologique [23] ou la lésion [11] du sous-noyau caudal inhibe de façon préférentielle les réponses comportementales toniques dues à l'activation des fibres C, sans modifier les réponses phasiques sous-tendues par la mise en jeu des fibres A δ . L'ensemble de ces résultats suggère que, comme dans la moelle épinière,

l'information dépendant de la mise en jeu des fibres nociceptives de type C parvient aux neurones à convergence trigéminaux de façon polysynaptique, après relais dans les couches superficielles. Cette hypothèse a été validée par des données anatomiques montrant que les neurones assurant les connexions entre sous-noyau caudal et sous-noyau oral et répondant aux stimulations nociceptives sont localisés dans les couches superficielles du sous-noyau caudal (Figure 4), où se terminent les fibres trigéminales de type C [24]. En résumé, l'activation des neurones à convergence du sous-noyau oral par les fibres C se fait de façon indirecte, par l'intermédiaire du sous-noyau caudal.

Un tel système reproduit l'organisation de la corne dorsale de la moelle épinière, où les fibres C se terminent dans les couches superficielles, à partir desquelles le relais vers la couche V est assuré par des interneurons [24].

À la différence de la moelle épinière, toutefois, où couches superficielles et couche V sont très proches, le sous-noyau oral est séparé d'au moins 3 mm (chez le rat) des couches superficielles du sous-noyau caudal (Figure 2). Cette situation offre des perspectives très intéressantes sur le plan expérimental. Elle permet en effet de moduler le transfert de l'information nociceptive au niveau du relais des couches superficielles, sans agir directement sur les neurones à convergence, une tâche difficilement réalisable dans la moelle en raison de la proximité des couches. Le système trigéminal constitue donc un modèle d'étude qui devrait permettre de mieux appréhender les mécanismes segmentaires d'intégration de l'information nociceptive.

Ce modèle a été mis à profit pour étudier le rôle des récepteurs du glutamate de type NMDA dans l'amplification du message

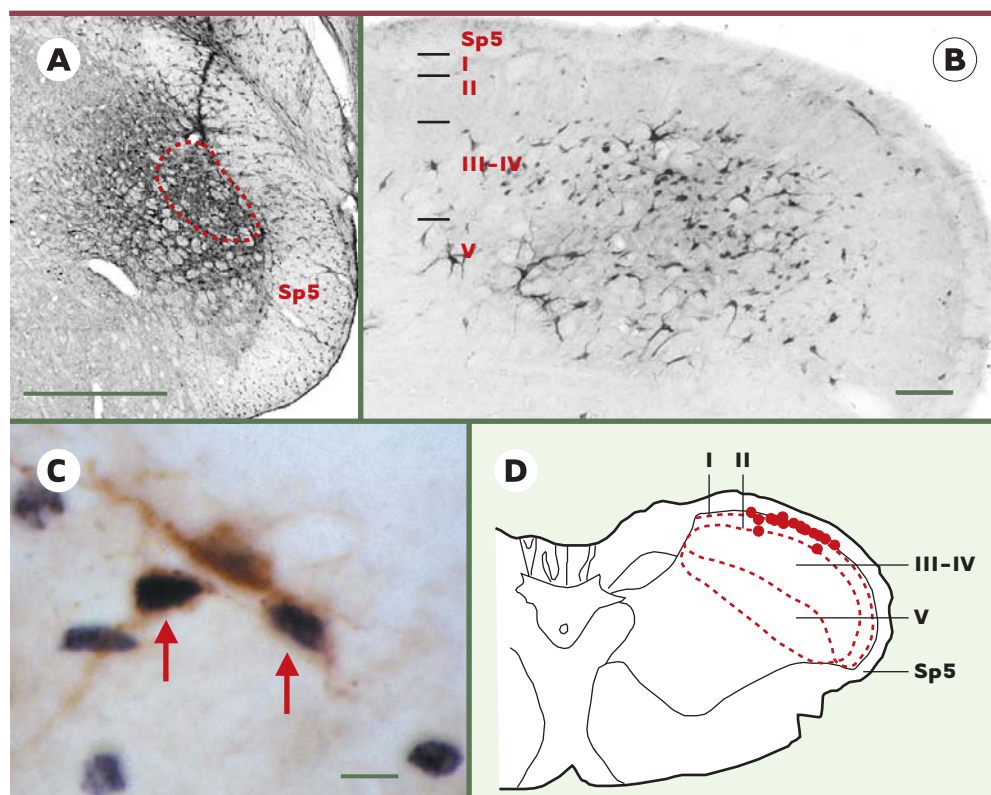


Figure 4. Des connexions intra-trigéminales relient les messages nociceptifs de type C des couches superficielles du sous-noyau caudal vers le sous-noyau oral. **A.** Exemple de site d'injection (pointillés rouges) d'un traceur rétrograde (*fluorogold*) dans la partie ventrale du sous-noyau oral (barre de calibration = 500 μ m). Capté par les terminaisons neuronales qui aboutissent à ce noyau, le traceur migre vers les corps cellulaires des neurones d'origine. **B.** Image numérique illustrant la distribution des neurones immuno-positifs pour le *fluorogold* dans le sous-noyau caudal (barre de calibration = 100 μ m). Ces neurones sont distribués dans les couches I, III-IV et V. Sp5: racine descendante du trijumeau. **C.** Image à fort grossissement de neurones immuno-positifs pour le *fluorogold* et exprimant la protéine Fos (flèches rouges). Ils sont localisés dans la couche I du sous-noyau caudal (barre de calibration = 10 μ m). Fos est exprimée par les neurones nociceptifs du sous-noyau caudal en réponse à une stimulation nociceptive chimique oro-faciale. **D.** Schéma illustrant la distribution des neurones doublement marqués (immuno-positifs pour Fos et le *fluorogold*) dans la partie rostrale du sous-noyau caudal (n = 4 animaux).

douloureux au niveau segmentaire. Ainsi, il a été montré que le *windup* des neurones à convergence du sous-noyau oral dépend de l'activation des récepteurs NMDA localisés dans le sous-noyau oral [25]. Cependant, le message nociceptif active simultanément des récepteurs NMDA localisés dans les couches superficielles du sous-noyau caudal, et il en résulte, de façon surprenante, une inhibition du *windup* des neurones à convergence du sous-noyau oral. Le rôle des récepteurs NMDA dépend donc étroitement de leur localisation au sein des réseaux nociceptifs segmentaires. Alors que certains récepteurs NMDA contribuent effectivement à l'amplification du message douloureux, d'autres agissent simultanément dans le sens opposé [25]. Le modèle trigéminal permet donc de montrer qu'il existe, dès le niveau segmentaire, un ajustement permanent de l'amplification du message douloureux.

Mécanismes suprasegmentaires impliqués dans la nociception trigéminal

À partir du complexe sensitif du trijumeau, les messages nociceptifs sont transmis vers le cortex cérébral, l'amygdale ou l'hypothalamus par l'intermédiaire de relais situés dans le thalamus, la formation réticulée bulbaire, le noyau parabrachial ou le noyau du faisceau solitaire [26]. Ces structures participent à l'intégration des différents aspects de la douleur,

sensori-discriminatif, moteur, végétatif et émotionnel. Au cours de ces dernières années, le rôle des réseaux thalamo-corticaux dans la genèse des multiples aspects de la perception douloureuse est apparu fondamental.

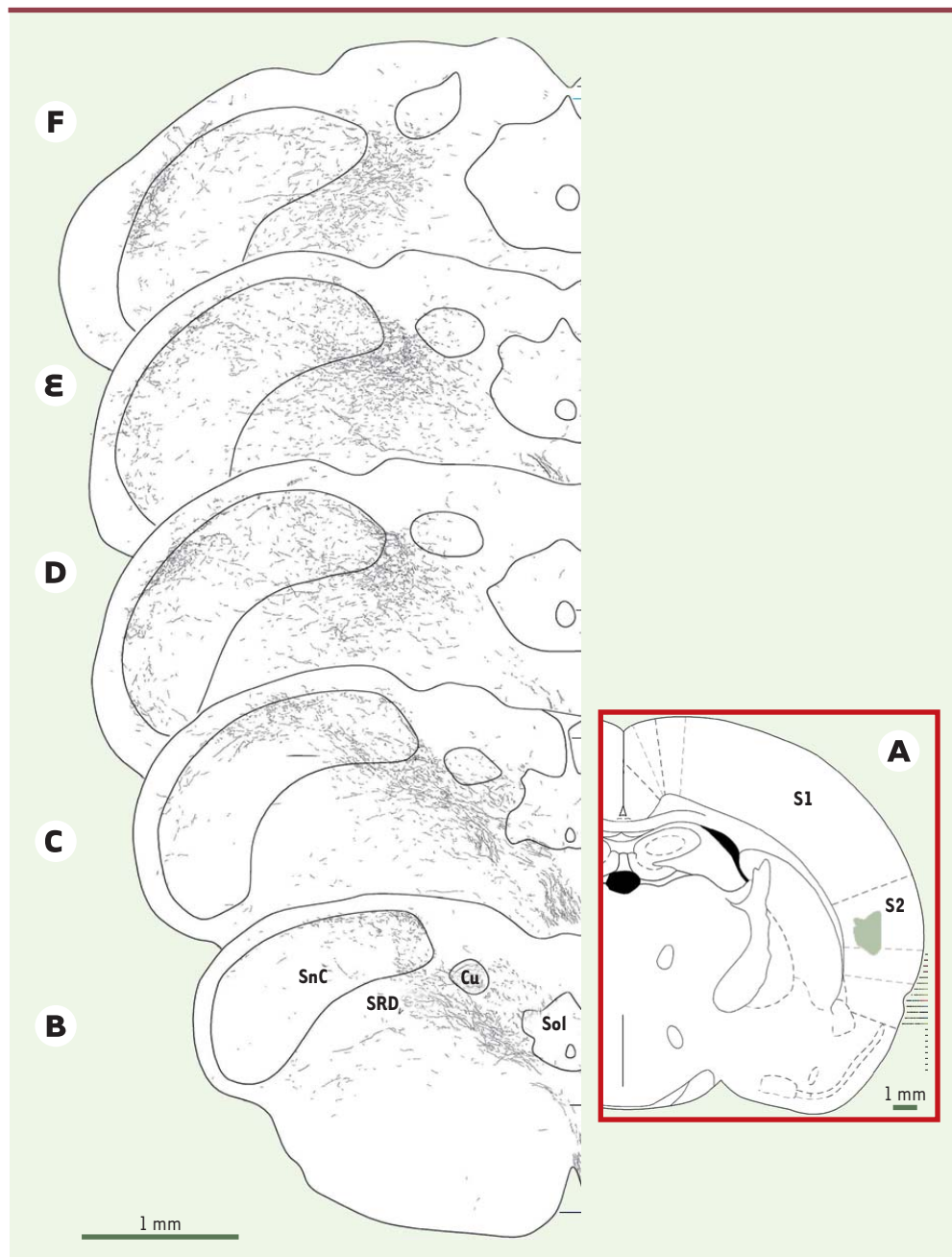


Figure 5. Localisation et étendue de l'innervation du sous-noyau caudal et de la formation réticulée adjacente par le cortex somato-sensoriel S2. A. Schéma d'une coupe coronale de cerveau de rat illustrant la localisation et l'étendue (zone verte) du site d'injection d'un traceur antérograde (*Phaseolus vulgaris*) dans le cortex somato-sensoriel secondaire, S2 (S1: cortex somatosensoriel primaire). Capté par les neurones d'origine, le traceur migre le long des axones jusqu'à leurs terminaisons qui aboutissent sur les structures cibles. B-F. Schémas de coupes coronales passant par différents niveaux du bulbe contro-latéral au site d'injection et illustrant la distribution des projections d'origine corticale sur le sous-noyau caudal (SnC) et la région réticulée (SRD: *subnucleus reticularis dorsalis*). Cu: noyau cuneatus; Sol: noyau du faisceau solitaire.

En effet, les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré qu'une stimulation nociceptive activait non pas un seul « centre de la douleur », mais un ensemble de régions corticales [27]. Le fonctionnement de ces aires corticales se fait dans le cadre d'interactions réciproques avec le thalamus. Ainsi, chaque aire corticale somesthésique est activée par une structure thalamique donnée qui, en retour, est elle-même sous le contrôle de sa cible corticale. Cette organisation en réseaux récurrents et interactifs joue un rôle prépondérant dans la discrimination de l'information nociceptive, permettant notamment d'éliminer les informations accessoires. Elle remet en question le schéma classique d'une transmission linéaire, unidirectionnelle, du message douloureux de la périphérie vers le cortex. Elle suggère qu'une partie importante des phénomènes de plasticité sensorielle impliqués dans le développement de la sensibilisation à la douleur pourrait dépendre de modifications du contrôle cortical sur le thalamus. Cela est déjà démontré dans le cas des informations somesthésiques non douloureuses. Chez le singe, par exemple, le blocage chronique des récepteurs NMDA de la région du cortex somato-sensoriel primaire représentant la main entraîne une remarquable augmentation de la taille des champs récepteurs tactiles des neurones thalamiques ne répondant qu'à la stimulation de la main [28]. Chez le rat, le profil des réponses thalamiques induit par une stimulation tactile orofaciale dépend autant des informations provenant de la voie trigémino-thalamique que de l'influence du cortex sur le thalamus [29].

Le contrôle du cortex peut même s'exercer directement sur les relais pré-thalamiques. Ainsi, certaines aires corticales projettent massivement sur la zone d'arrivée des fibres C périphériques dans la couche I du sous-noyau caudal (Figure 5) [30]. Chez le singe éveillé et entraîné, l'activation corticale par une tâche de discrimination visuelle faisant l'objet d'une récompense modifie les décharges des neurones nociceptifs trigéminaux provoquées par une stimulation nociceptive thermique [31]. Le dérèglement des réseaux nociceptifs thalamo-corticaux constitue probablement un des éléments clés de la physiopathologie des douleurs chroniques trigéminales.

Conclusions

Les données présentées dans cet article montrent la diversité et la multiplicité des voies et des relais nociceptifs qui modulent dès la périphérie, et jusqu'aux centres supérieurs, le passage de l'information nociceptive orofaciale. Leur dérèglement constitue probablement un des éléments clés de la physiopathologie des douleurs chroniques trigéminales. Par ailleurs, les don-

nées fondamentales montrent que les mécanismes possibles des douleurs sont multiples et parfois intriqués. Elles suggèrent également qu'un même symptôme douloureux peut être sous-tendu par plusieurs mécanismes, tandis que des symptômes douloureux différents peuvent être sous-tendus par un même mécanisme [32]. Ainsi, seule une analyse des mécanismes physiopathologiques, qui réclame une quantification des fonctions somatosensorielles, permet d'établir une bonne prise en charge des douleurs. L'amélioration de nos connaissances des mécanismes à l'origine des douleurs, ainsi que le perfectionnement des techniques d'exploration de la douleur chez l'homme, devraient dès à présent nous aider à mieux identifier les mécanismes sous-tendant chaque syndrome douloureux, et donc à établir des schémas thérapeutiques appropriés. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement l'ensemble des membres du laboratoire pour leur aide précieuse et leur contribution lors de la réalisation des expérimentations citées dans cet article. Les travaux provenant de notre équipe sont soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale, la Fondation dentaire, la Direction générale de l'armement, l'Institut UPSA de la douleur, l'Université d'Auvergne, le Conseil régional d'Auvergne et l'Inserm.

SUMMARY

Neurobiology of trigeminal pain

The brainstem trigeminal complex integrates somatosensory inputs from orofacial areas and meninges. Recent studies have shown the existence of a double representation of pain within the brainstem, at the level of both caudalis and oralis subnuclei. Noxious messages are mainly conveyed by C-fibers that activate the subnucleus caudalis neurons. These neurons in turn activate the subnucleus oralis whose neurons share similar features with the deep spinal dorsal horn neurons. In contrast with the nearness of the laminar organization of the dorsal horn, the vertical organization of the trigeminal complex offers an easier access for the study of segmental mechanisms of nociceptive processing. This model allowed us to show the existence of subtle NMDA-related mechanisms of segmental nocious processing. The trigeminal complex conveys nociceptive messages to several brainstem and thalamic relays that activate a number of cortical areas responsible for pain sensations and reactions. Cortical processing is sustained by reciprocal interactions with thalamic areas and also by a direct modulation of their pre-thalamic relays. The dysfunction of these multiple modulatory mechanisms probably plays a key role in the pathophysiology of chronic trigeminal pain. ♦

RÉFÉRENCES

1. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 115-21.
2. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-10.
3. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Neurosci* 2002; 8: 136-42.
4. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89: 107-10.
5. Gerard MW. Afferent impulses of the trigeminal nerve. The intramedullary course of the painful thermal and tactile impulses. *Arch Neurol Psychiatr* 1923; 9: 306-38.
6. Sjöqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve contribution to surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiatr Scand* 1939; 17: 1-139.
7. Young RF. Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. *J Neurosurg* 1982; 56: 812-8.
8. Graham SH, Sharp FR, Dillon W. Intraoral sensation in patient with brain stem lesions: role of the rostral spinal trigeminal nuclei in pons. *Neurology* 1988; 38: 1529-33.
9. Dallel R, Raboisson P, Woda A, Sessle BJ. Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat. *Brain Res* 1990; 521: 95-106.
10. Dallel R, Duale C, Luccarini P, Molat JL. Stimulus-function, wind-up and modulation by diffuse noxious inhibitory controls of responses of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 31-40.
11. Pajot J, Pelissier T, Sierralta F, Raboisson P, Dallel R. Differential effects of trigeminal tractotomy on A δ - and C-fiber-mediated nociceptive responses. *Brain Res* 2000; 863: 289-92.
12. Raboisson P, Dallel R, Woda A. Responses of neurons in the ventrobasal complex of the thalamus to orofacial noxious stimulation after large trigeminal tractotomy. *Exp Brain Res* 1989; 77: 569-76.
13. Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dallel R, Woda A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 1992; 48: 53-60.
14. Hu JW, Woda A, Sessle BJ. Effects of pre-emptive local anaesthesia on tooth pulp deafferentation-induced neuroplastic changes in cat trigeminal brainstem neurones. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 287-93.
15. Dallel R, Duale C, Molat JL. Morphine administered in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus caudalis inhibits nociceptive activities in the spinal trigeminal nucleus oralis. *J Neurosci* 1998; 18: 3529-36.
16. Ressot C, Collado V, Molat JL, Dallel R. Strychnine alters response properties of trigeminal nociceptive neurons in the rat. *J Neurophysiol* 2001; 86: 3069-72.
17. Woda A, Molat JL, Luccarini P. Low doses of NMDA antagonists in superficial laminae of medulla oblongata facilitate wind-up of convergent neurons. *Neuroscience* 2001; 107: 317-27.
18. Voisin D, Luccarini P, Chalus M, Dallel R, Besson JM. Substance P receptor activation contributes to the windup of nociceptive neurons of the rat spinal trigeminal nucleus oralis. *Society for Neuroscience, 32th annual meeting, Orlando, 2002*. Washington DC: Society for Neuroscience, 2002; 28: 452.
19. Dallel R, Ricard O, Raboisson P. Organization of parabrachial projections from the spinal trigeminal nucleus oralis: an anterograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 2003 (sous presse).
20. Voisin D, Guy N, Chalus M, Dallel R, Renaud B. Projections of the spinal trigeminal nucleus oralis to the thalamus: a retrograde tracing study in the rat. *Society for Neuroscience, 31th annual meeting, San Diego, 2001*. Washington DC: Society for Neuroscience, 2001; 27: 1618.
21. Ahissar E, Sosnik R, Haidarliu S. Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* 2000; 406: 302-6.
22. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 67: 67-185.
23. Luccarini P, Cadet R, Duale C, Woda A. Effects of lesions in the trigeminal oralis and caudalis subnuclei on different orofacial nociceptive responses in the rat. *Brain Res* 1998; 24: 79-85.
24. Voisin D, Chalus M, Doméjean-Orliaguet S, Dallel R, Woda A. Ascending intranuclear connections relaying nociceptive information from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat. In: *Pain in Europe III: Advances in pain research and therapy*. Nice: European Federation of IASP, 2000: 192.
25. Woda A, Blanc O, Molat JL, Besson JM, Luccarini P. N-methyl-D-aspartate receptors of substantia gelatinosa mediate an inhibitory influence on central sensitization of nociceptive trigeminal neurons. *Society for Neuroscience, 31th annual meeting, San Diego, 2001*. Washington DC: Society for Neuroscience, 2001; 27: 425.
26. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesendfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 2000: 371-86.
27. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 195-204.
28. Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahm JO, Pons TP. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci* 1998; 1: 226-9.
29. Krupa DJ, Ghazanfar AA, Nicolelis MA. Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8200-5.
30. Desbois C, Le Bars D, Villanueva L. Organization of cortical projections to the medullary subnucleus reticularis dorsalis: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 1999; 410: 178-96.
31. Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R, He LF. Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. *J Neurophysiol* 1984; 52: 170-87.
32. Dallel R, Voisin D. Towards a pain treatment based on the identification of the pain-generating mechanisms? *Eur Neurol* 2001; 45: 126-32.

TIRÉS À PART

R. Dallel