



HAL
open science

Douleurs animales. 1. Les mécanismes

Valérie Paulmier, Marion Fauré, Denys Durand, Alain Boissy, Juliette Cognie,
Alain Eschalier, Claudia Terlouw

► **To cite this version:**

Valérie Paulmier, Marion Fauré, Denys Durand, Alain Boissy, Juliette Cognie, et al.. Douleurs animales. 1. Les mécanismes. INRA Productions Animales, 2015, 28 (3), pp.217-230. hal-02636267

HAL Id: hal-02636267

<https://hal.inrae.fr/hal-02636267v1>

Submitted on 27 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Douleurs animales.

1. Les mécanismes

V. PAULMIER^{1,2,3}, M. FAURE^{1,2}, D. DURAND^{1,2}, A. BOISSY^{1,2},
J. COGNIE^{4,5,6,7}, A. ESCHALIER⁸, E.M.C. TERLOUW^{1,2}

¹ INRA, UMR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France

² Clermont Université, VetAgroSup, UMR1213 Herbivores, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

³ ADIV, 10 rue Jacqueline Auriol – ZAC des Gravanches, F-63039 Clermont-Ferrand, France

⁴ INRA, UMR0085 PRC, F-37380 Nouzilly, France

⁵ CNRS, UMR7247 PRC, F-37380 Nouzilly, France

⁶ Université François Rabelais de Tours, UMR0085, F-37380 Nouzilly, France

⁷ IFCE, UMR0085 PRC, F-37380 Nouzilly, France

⁸ Université d'Auvergne Clermont 1, INSERM UMR1107 Neuro-Dol, F63001 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

Courriel : claudia.terlouw@clermont.inra.fr

En élevage tout comme en recherche, les animaux de rente sont soumis à des pratiques qui sont potentiellement sources de douleurs, dont l'évaluation et le traitement sont rendus délicats par la complexité des mécanismes impliqués. Une bonne connaissance de leurs rôles dans l'apparition et la modulation de la douleur chez les animaux de rente est donc nécessaire pour en améliorer sa prise en charge.

En élevage comme en recherche, les animaux de rente sont soumis à des pratiques potentiellement sources de douleurs telles que les interventions de convenue ou d'élevage (castration, écornage, césariennes...) ou celles liées à des protocoles expérimentaux (implantation en chronique de cathéters et/ou de canules...) (Reynolds *et al* 1995, Prunier *et al* 2013, Faure *et al* 2015, ce numéro). A l'heure actuelle, la gestion de ces douleurs reste difficile notamment en ce qui concerne leur évaluation qui reste perfectible. Pour élaborer de nouveaux outils (grilles d'évaluation, traitements pharmacologiques) en vue d'améliorer la gestion des douleurs chez les animaux de rente, l'accès aux connaissances actuelles sur les mécanismes d'apparition et de modulation de la douleur est primordial.

La douleur est une expérience complexe qui met en œuvre de nombreux processus (Julius et Basbaum 2001). En réponse à des stimulations nociceptives¹, des messages nerveux dits « nociceptifs » sont créés et transmis *via* la moelle épinière au cerveau où l'information est traitée. L'animal ressent une douleur si l'information que son cerveau reçoit génère une sensation associée à une émotion négative (Apkarian *et al* 2005, Basbaum *et al* 2009, Julius 2013).

L'objectif de cet article est de synthétiser dans un seul document les connaissances acquises au cours des dernières années concernant les mécanismes d'apparition et de modulation de la douleur chez l'animal. Cette revue est constituée de trois parties. La première décrit les différentes étapes d'élaboration, de transmission et d'intégration des messages nociceptifs impliqués dans l'apparition de la douleur (composantes sensorielle et émotionnelle). La deuxième décrit les différents types de modulation qui peuvent activer ou inhiber la transmission des messages nociceptifs. La troisième décrit les différents processus neurophysiologiques qui accompagnent la douleur et peuvent la moduler (inflammation, activation du système nerveux autonome et du système neuroendocrinien).

1 / Apparition de la douleur chez l'animal

1.1 / Elaboration des messages nociceptifs (transduction)

Dans les tissus de l'animal (peau, muscles, viscères...), des cellules spécialisées ont la capacité de recevoir les stimulations

nociceptives et de les transformer en messages nerveux. Ces cellules sont des neurones sensoriels primaires (encadré 1) appelés nocicepteurs (figure 1). Ils sont constitués : *i*) de terminaisons nerveuses libres localisées au niveau de la peau, des muscles et des viscères, etc., *ii*) d'un corps cellulaire, et *iii*) d'axones peu myélinisés (fibres A δ) ou amyéliniques (fibres C) qui relient leurs terminaisons nerveuses libres à leur corps cellulaire et leur permettent aussi de communiquer avec des neurones localisés dans la moelle épinière (Basbaum *et al* 2009).

Les stimulations nociceptives sont spécifiques de par leur nature et leur intensité (Julius 2013). Elles peuvent être mécaniques (coups, incisions, piqûres...), thermiques (brûlures, engelures...) ou chimiques (injections de produits, sécrétions d'acides dans le tractus digestif...). La transformation des stimulations nociceptives en messages nerveux nociceptifs s'effectue dans les terminaisons nerveuses libres des nocicepteurs. Les stimulations nociceptives y sont reçues par des canaux ioniques membranaires, les canaux TRP (« *Transient Receptor Potential* »). Ces canaux s'ouvrent en réponse à des modifications de l'environnement local des terminaisons nerveuses

¹ Contraction des mots latins « *nocere* » (nuire) et « *capere* » (recevoir) : message lié à une stimulation nuisible. Une stimulation nociceptive est une stimulation qui peut blesser ou menacer l'intégrité de l'organisme d'un animal.

Encadré 1. *Le neurone et son fonctionnement.*

Le neurone est une cellule nerveuse stimulable et conductrice (Waugh et Grant 2004). Il est stimulable car il a la capacité d'élaborer des courants électriques, les potentiels d'action, en réponse à des stimulations provenant de l'extérieur ou de l'intérieur du corps de l'animal. Le neurone est aussi conducteur car il est capable de transmettre les potentiels d'action élaborés. Chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire, d'axones et de terminaisons nerveuses.

Les neurones peuvent transmettre des messages nociceptifs et non nociceptifs. Plusieurs types de neurones sont impliqués dans la création et la transmission de ces messages nerveux :

- les neurones sensoriels primaires (nocicepteurs et neurones sensitifs) ;
- les neurones spinaux (neurones localisés dans la moelle épinière) ;
- les neurones supra-spinaux (neurones localisés dans le tronc cérébral et le cerveau).

Création et transmission des messages nerveux nociceptifs

Les neurones sensoriels primaires qui créent et transmettent les messages nociceptifs en réponse à des stimulations nociceptives sont les nocicepteurs (cf. 1.1). Leurs terminaisons nerveuses libres sont localisées au niveau de différents tissus (peau, muscles, viscères...). Leurs axones sont soit des fibres A δ peu myélinisées qui transmettent rapidement les messages nociceptifs aux neurones spinaux, soit des fibres C amyéliniques qui les transmettent plus lentement. Leur corps cellulaire est localisé dans les ganglions rachidiens (neurones du corps) ou dans le ganglion trigéminal (neurones de la tête).

Les neurones spinaux qui reçoivent les messages nociceptifs sont les neurones spécifiquement nociceptifs et les neurones convergents (cf. 1.2). Ces neurones transmettent ensuite les messages aux neurones supra-spinaux localisés dans différentes parties du cerveau appelées « matrice douleur » (cf. 1.3). Cette transmission passe principalement par trois voies : spino-thalamique, spino-réticulo-thalamique et ponto-mésencéphalique. L'activation de la matrice douleur par les messages nociceptifs conduit à l'apparition de douleurs (cf. 1.4).

Création et transmission des messages nerveux non nociceptifs

Les neurones sensoriels primaires qui créent et transmettent des messages non nociceptifs en réponse à des stimulations non nociceptives (tactiles et proprioceptives) sont appelés neurones sensitifs (Julius et Basbaum 2001, Le Bars et Willer 2004, Basbaum *et al* 2009). Leurs terminaisons nerveuses libres et leur corps cellulaire sont localisés dans les mêmes tissus et structures que ceux des nocicepteurs. Leurs axones sont des fibres myélinisées de gros calibre (telles que les fibres A β) qui transmettent très rapidement (30–120 m/s) les messages non nociceptifs aux neurones spinaux. Les neurones spinaux qui reçoivent ces messages sont des neurones non spécialisés dont les neurones convergents font partie. Ces neurones transmettent les messages non nociceptifs *via* la voie lemniscale à des neurones supra-spinaux localisés dans certaines parties du cerveau tel que le cortex somesthésique SI (Le Bars et Willer 2004). L'activation de ce cortex par les messages non nociceptifs conduit à l'élaboration de sensations tactiles et proprioceptives (perception du positionnement des différentes parties du corps).

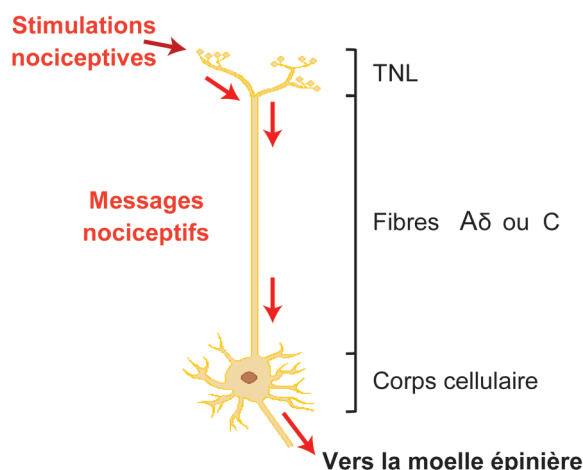
libres. Ces modifications peuvent être chimiques (libération de substances tel que l'ATP, les protons ou la bradykinine), thermiques (augmentation ou diminu-

tion de la température) ou mécaniques (modification de la pression osmotique exercée sur la membrane des terminaisons nerveuses libres) (Basbaum *et al*

2009, Julius 2013). L'ouverture des canaux TRP induit l'entrée de sodium dans le cytoplasme du nocicepteur ainsi qu'une sortie de potassium dans le milieu extracellulaire. La dépolarisation puis l'hyperpolarisation de la membrane des nocicepteurs induite par ces deux courants ioniques permet la formation d'un message nociceptif, qui est un potentiel d'action, c'est-à-dire un courant électrique qui se propage le long de l'axone.

Figure 1. *Les nocicepteurs.*

Les nocicepteurs sont des neurones sensoriels primaires. Ils sont constitués de terminaisons nerveuses libres (TNL), d'un corps cellulaire et d'axones peu myélinisés (Fibres A δ) ou amyéliniques (Fibres C). La réception des stimulations nociceptives s'effectue au niveau des TNL qui sont localisées dans différents tissus (peau, muscles, viscères...). Lorsque les stimulations nociceptives sont reçues par les TNL, elles sont transformées en courants électriques (messages nerveux nociceptifs) par les canaux ioniques TRP (« *Transient Receptor Potential* »), localisés sur la membrane de ces TNL. Une fois créés, les messages nociceptifs sont transmis par les axones des nocicepteurs à des neurones de la moelle épinière.

**1.2 / Transmission des messages nociceptifs dans la moelle épinière***a) Les neurones récepteurs localisés dans la moelle épinière*

La transmission des messages nociceptifs vers le cerveau est initiée au niveau de la moelle épinière. La moelle épinière est constituée de dix couches de neurones spinaux qui peuvent être activés par des messages nociceptifs (potentiellement douloureux) et des messages non nociceptifs (inoffensifs). Nous nous intéresserons ici principalement aux neurones spinaux qui peuvent recevoir et transmettre les messages nociceptifs. Ces neurones sont soit spécifiquement nociceptifs, soit convergents² (Guirimand et Le Bars 1996, Calvino et

² On appelle ces neurones ainsi car ils peuvent être activés aussi bien par des messages nerveux nociceptifs que non nociceptifs.

Grilo 2006, Basbaum *et al* 2009). Les neurones spécifiquement nociceptifs sont principalement localisés dans les couches I et II de la moelle épinière, mais aussi en plus faible quantité dans les couches V, VI, VII et X. Ils reçoivent et transmettent des messages uniquement nociceptifs. Les neurones convergents sont principalement localisés dans la couche V de la moelle épinière, mais aussi en plus faible quantité dans les couches I et II. Ils reçoivent et transmettent des messages nociceptifs et non nociceptifs.

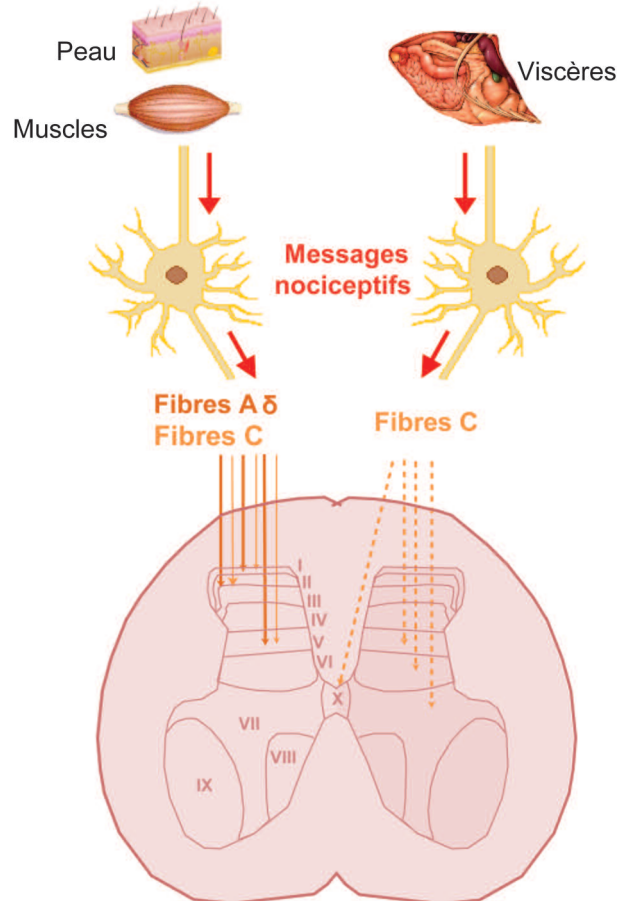
Les messages nociceptifs qui proviennent de la peau et des muscles sont transmis aux neurones spinaux au niveau des couches I, II et V de la moelle épinière (figure 2). Cette transmission est effectuée par les fibres A δ et C des nocicepteurs. Les messages nociceptifs qui proviennent des viscères sont principalement transmis aux neurones localisés dans la couche V par les fibres A δ et C. Ils sont aussi transmis aux neurones localisés dans les couches VI, VII et X par les fibres C (Guirimand et Le Bars 1996, Basbaum *et al* 2009). La transmission des messages nociceptifs aux neurones spinaux est plus ou moins rapide en fonction des fibres qui les transmettent. En effet, les fibres A δ transmettent les messages nociceptifs à une vitesse de 6 à 25 m/s tandis que les fibres C les transmettent à une vitesse moindre (1 m/s) (Julius et Basbaum 2001).

b) Transmission synaptique des messages nociceptifs

Les messages générés par les nocicepteurs sont transmis aux neurones spinaux par l'intermédiaire de médiateurs chimiques au niveau d'une zone de jonction appelée synapse (figure 3) (Zamponi *et al* 2009). Le principal médiateur chimique libéré au niveau de cette synapse est le glutamate. C'est un neurotransmetteur. Il est contenu dans des vésicules localisées dans le cytoplasme des nocicepteurs. Ces vésicules fusionnent avec la membrane lorsque la concentration calcique cytoplasmique des nocicepteurs augmente, permettant ainsi la libération du glutamate dans la synapse (Basbaum *et al* 2009, Julius 2013). L'entrée de calcium qui permet la libération de glutamate est liée à l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants localisés sur la membrane des nocicepteurs au niveau de la synapse. L'ouverture de ces canaux est induite par l'arrivée des messages nociceptifs qui se sont propagés le long du nocicepteur suite à une stimulation au niveau des terminaisons nerveuses libres. Une fois libéré dans la synapse, le glutamate se lie à des récepteurs localisés sur la membrane des neurones spinaux spécifiquement nociceptifs et convergents. Ces

Figure 2. Transmission des messages nociceptifs par les fibres A δ et C aux neurones de la moelle épinière.

Les fibres A δ et C transmettent les messages nociceptifs aux neurones localisés dans la moelle épinière. Les messages nociceptifs provenant de la peau et des muscles sont transmis par les fibres A δ et C aux neurones spinaux localisés dans les couches I, II et V de la moelle épinière (flèches continues). Ceux qui proviennent des viscères sont transmis par les fibres C aux neurones spinaux localisés dans les couches V, VI, VII et X de la moelle épinière (flèches discontinues).



récepteurs sont des récepteurs AMPA (acide-2-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone/kainate) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (Le Bars et Willer 2004). La liaison entre le glutamate et ces récepteurs induit l'ouverture de canaux sodiques. L'entrée de sodium dans le cytoplasme des neurones spinaux (post-synaptique) leur permettra ainsi de recevoir les messages nociceptifs.

La synapse est également le lieu d'une neuromodulation qui facilite la transmission des messages nociceptifs entre les nocicepteurs et les neurones spinaux. Cette neuromodulation est permise par un neuropeptide, la substance P qui est libérée uniquement par les nocicepteurs qui possèdent des axones de type C (dits peptidergiques). Comme pour le glutamate, la substance P est libérée suite à une entrée de calcium dans le cytoplasme des nocicepteurs induite par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants (Basbaum *et al* 2009, Julius 2013). Une fois libérée, la substance P se lie à des récepteurs localisés sur la membrane des

neurones spinaux spécifiquement nociceptifs et convergents. Ces récepteurs sont les récepteurs NK1 (neurokinine-1). La liaison substance P-NK1 active l'ouverture des canaux ioniques couplés aux récepteurs NMDA (Le Bars et Willer 2004). Plus les nocicepteurs libèrent de substance P, plus les canaux sodiques et calciques restent actifs. Plus ils sont actifs, plus ils laissent entrer le sodium et le calcium dans les neurones spinaux. La réception des messages nociceptifs par les neurones spinaux est donc facilitée tout comme leur transmission vers le cerveau.

1.3 / Transmission des messages nociceptifs vers le cerveau

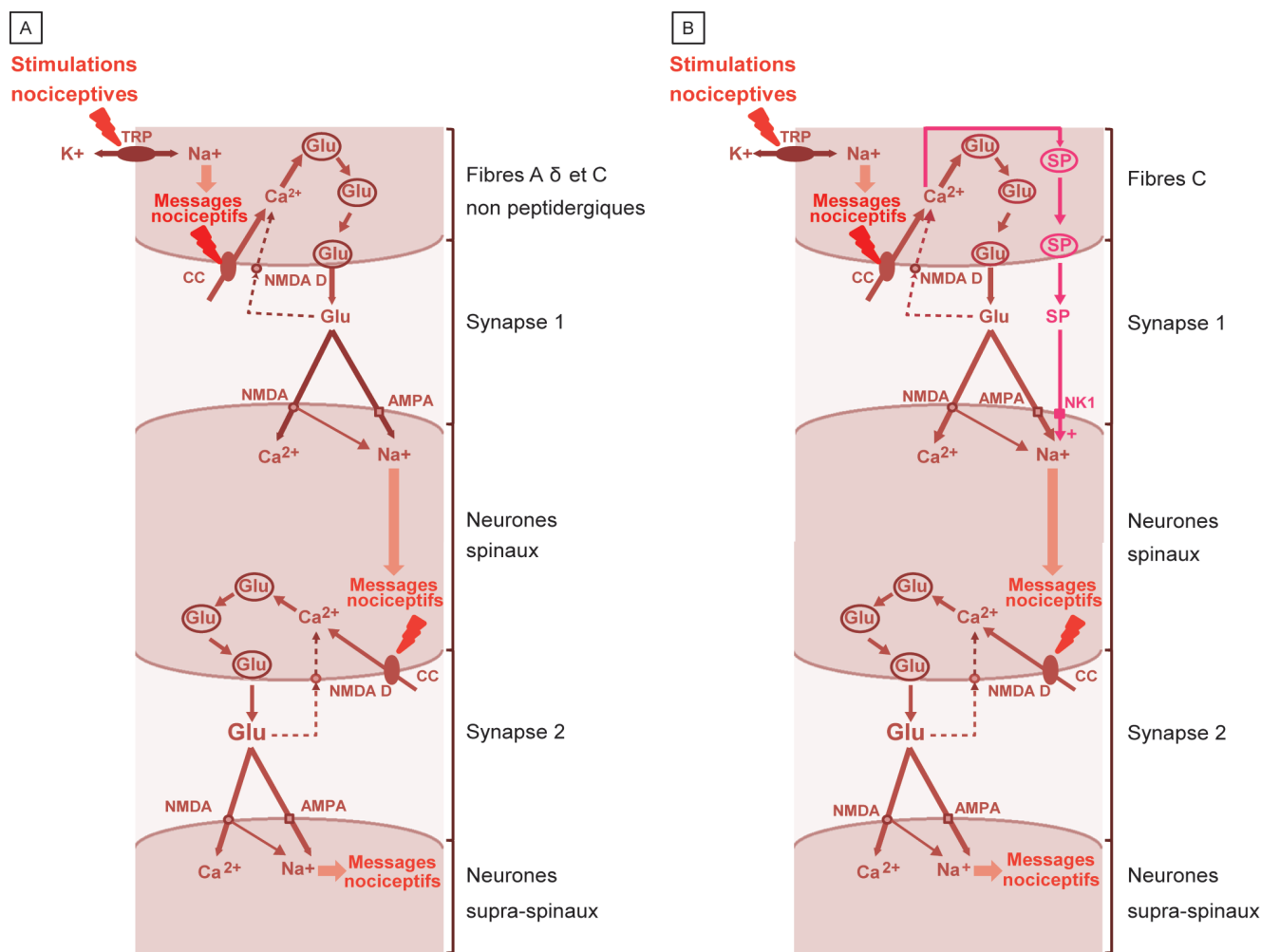
A partir de la moelle épinière, les messages nociceptifs sont transmis au cerveau. La transmission des messages nociceptifs entre neurones spinaux et supra-spinaux s'effectue au niveau de synapses qui fonctionnent comme les synapses situées au niveau de la moelle épinière (figure 3). Les neurones spinaux

Figure 3. Transmission synaptique des messages nociceptifs aux neurones spinaux et supra-spinaux.

Les stimulations nociceptives sont transformées en messages nociceptifs au niveau des canaux TRP (« *Transient Receptor Potential* ») dans les nocicepteurs (fibres A δ et C) via une entrée de sodium dans ces fibres et une sortie de potassium dans le milieu extracellulaire. Les messages nociceptifs ainsi produits ouvrent des Canaux Calciques voltage-dépendant (CC). L'entrée de calcium dans les nocicepteurs permet la libération de médiateurs chimiques dans la synapse 1.

A) Le principal médiateur chimique libéré est le glutamate (Glu). Une fois dans la synapse, le glutamate se lie à des récepteurs spécifiques localisés sur la membrane des neurones spinaux (spécifiquement nociceptifs et convergents) : les récepteurs AMPA (acide-2-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone/kainate) et NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). La liaison entre le glutamate et ces récepteurs induit l'ouverture de canaux principalement sodiques qui permet une entrée de sodium dans le cytoplasme des neurones spinaux ainsi que le passage des messages nociceptifs dans ces neurones. Les messages nociceptifs sont ensuite transmis à des neurones supra-spinaux au niveau de la synapse 2 en suivant les mêmes étapes. La transmission synaptique des messages nociceptifs peut être amplifiée par un relargage massif de Glu dans la synapse. Ce relargage induit l'activation des récepteurs NMDA en dormance (NMDA D) présynaptiques (sur les fibres A δ et C ou les neurones spinaux) qui permet une nouvelle entrée de calcium dans le cytoplasme de ces neurones présynaptiques.

B) La transmission des messages nociceptifs au niveau de la synapse 1 peut être facilitée par la libération de neuromodulateurs tels que la substance P (SP) par les fibres C peptidergiques. La libération de la substance P dans la synapse s'effectue de la même manière que celle du Glu. La substance P se lie aux récepteurs NK1 (neurokinine-1), localisés sur les neurones spinaux, et suractive ainsi les récepteurs NMDA qui sont couplés aux canaux sodiques et calciques.



transmettent les messages à des neurones supra-spinaux localisés dans le tronc cérébral, comme la formation réticulée bulbaire, la substance grise périaqueducule et l'aire parabrachiale mésencéphalique, dans les structures sous-corticales, comme le thalamus, l'amygdale et l'hypothalamus et dans les structures corticales, comprenant les cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques (primaire ou SI et secondaire ou SII) (Treede *et al* 1999, Calvino et Grilo 2006).

1.4 / Intégration des messages nociceptifs au niveau cérébral

Les informations transmises par les messages nociceptifs sont traitées et intégrées par le cerveau au niveau des cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques SI et SII. Ces cortex forment un réseau fonctionnel connu sous le nom de « matrice douleur » (Apkarian *et al* 2005, Mouraux *et al* 2011). L'activation de ce réseau en réponse à des

stimulations nociceptives a pu être mise en évidence grâce à l'apport des nouvelles méthodes d'imagerie médicale développées au cours des dix dernières années telle que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et la tomographie par émission de positons notamment chez l'homme (Apkarian *et al* 2005) et le rat (Kim *et al* 2015, Yee *et al* 2015). Pour que l'intégration du message nociceptif conduise à l'apparition d'une douleur, elle doit permettre l'élabora-

Encadré 2. Apparition de la douleur chez l'animal : l'essentiel.

L'adjectif « nociceptif » vient du latin nocere (nuire) et capere (recevoir). Il qualifie toutes stimulations ou tous messages nerveux pouvant induire une douleur.

Le nocicepteur est le neurone sensoriel primaire qui reçoit les stimulations nociceptives et les transforme en messages nociceptifs qu'il transmet ensuite à des neurones localisés dans la moelle épinière.

L'élaboration des messages nociceptifs s'effectue dans les terminaisons nerveuses libres des nocicepteurs. Les stimulations nociceptives qui initient l'élaboration de ces messages peuvent être mécaniques (coups, incisions chirurgicales...), thermiques (marquage, écornage...) ou chimiques (injections de produits pharmacologiques...). Lorsqu'elles sont reçues par les terminaisons nerveuses libres, elles sont transformées en courants électriques (messages nociceptifs).

Les messages nociceptifs sont ensuite transmis par les nocicepteurs à des neurones localisés dans la moelle épinière, les neurones spinaux. Ces neurones spinaux transmettent les messages à différentes parties du cerveau (cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques). Certains neurones spinaux ne peuvent recevoir que les messages nociceptifs, ils sont désignés sous le terme de « neurones spécifiquement nociceptifs ». D'autres peuvent recevoir en plus des messages nociceptifs, des messages non nociceptifs, ce sont les neurones convergents. Il existe trois voies de transmission des messages nociceptifs aux différentes parties du cerveau : spino-thalamique, spino-réticulo-thalamique et ponto-mésencéphalique.

Les cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques traitent et intègrent les informations transmises par les messages nociceptifs. Une douleur apparaît si les cortex somesthésiques élaborent une sensation à partir de ces informations et que cette sensation est associée à une émotion négative élaborée par les cortex cingulaire et insulaire.

Encadré 3. La matrice douleur : pas de douleur sans sensation nociceptive ou sans émotion liée à la nociception.

Pour que l'animal ressente une douleur, la matrice douleur doit être intacte pour recevoir et intégrer les messages nociceptifs. Chez l'Homme, des études ont permis d'étudier les conséquences de la lésion de certaines structures corticales de la matrice.

Une lésion des cortex somesthésiques chez une patiente de Ploner *et al* (1999) a permis de connaître l'impact de l'application d'une stimulation nociceptive sur le ressenti de ce patient. L'application d'un laser sur la peau de la patiente (stimulation thermique qui entraîne une brûlure de la peau du patient) ne provoquait pas de douleur chez cette personne. Elle décrivait une « sensation désagréable en intensité » qu'elle ne pouvait pas localiser et qu'elle aimerait éviter. Ces résultats indiquent clairement que la matrice douleur de cette patiente est capable d'élaborer une émotion négative liée à la stimulation nociceptive. Cependant, l'émotion négative ne peut être associée à une sensation précise du type, de la localisation et de l'intensité de la stimulation. La lésion des cortex somesthésiques de cette patiente l'empêchait donc de ressentir la douleur proprement dite, seule la composante émotionnelle, dont la patiente ne pouvait expliquer l'origine, apparaissait.

Un autre cas rapporté par Calvino et Grilo (2006) a permis de connaître l'impact de l'application d'une stimulation nociceptive sur le ressenti d'un patient atteint d'une lésion du cortex cingulaire. L'application d'un laser sur la peau du patient, comme dans le cas précédent, ne provoque pas de douleur chez cet individu. Il décrit cette expérience comme une « sensation non désagréable ». La matrice douleur de ce patient était capable d'élaborer une sensation précise (type, localisation, intensité) à partir des stimulations nociceptives qu'il avait perçues. Cependant, celle-ci n'était pas associée à une émotion négative pouvant être associée à cette sensation. La lésion du cortex cingulaire de ce patient l'empêchait donc de ressentir la composante émotionnelle normalement associée à une stimulation de ce type.

tion d'une sensation (composante sensorielle de la douleur) et d'une émotion (composante émotionnelle de la douleur) associée à cette sensation (Molony et Kent 1997). La sensation permet à l'animal de localiser les stimulations nociceptives et de connaître leur durée et leur intensité. L'émotion associée à cette sensation lui confère sa tonalité désagréable, pénible voire insupportable. Elle est modulée par la représentation qu'a l'animal du contexte socio-environnemental dans lequel il perçoit cette sensation (Calvino et Grilo 2006, Bushnell *et al* 2013).

Pour traiter et intégrer les informations transmises par les messages nociceptifs, les structures de la matrice douleur travaillent de manière synchrone (Treede *et al* 1999, Apkarian *et al* 2005, Mouraux *et al* 2011). Elles sont interconnectées et se transmettent des flux d'informations nociceptives. Ainsi, les cortex cingulaire et insulaire s'activent mutuellement tout comme les cortex somesthésiques SI et SII. Le cortex insulaire fait le lien entre le cortex cingulaire et le cortex somesthésique SII (Peyron *et al* 2000). Ce lien est important car c'est cette interconnexion qui permet à la matrice douleur de recevoir, de compiler et d'intégrer l'ensemble des informations nociceptives quelle que soit leur provenance (voies spino-thalamique, spino-réticulo-thalamique ou ponto-mésencéphalique – cf. 1.3). Chaque cortex de la matrice douleur a son rôle (Rainville *et al* 1997). Les cortex somesthésiques élaborent une sensation qui est *qualifiable* par l'animal (la localisation de la stimulation nociceptive, sa durée et son intensité). Les cortex cingulaire et insulaire, quant à eux, élaborent à partir de ces mêmes informations une émotion négative qui permet à l'animal de caractériser la sensation comme *désagréable* voire *non supportable*. Cette émotion peut induire des réactions comportementales (réactions de fuite, de défense, prise de positions antalgiques) (Prunier *et al* 2013). Le terme « douleur » est utilisé pour qualifier l'association entre la sensation et l'émotion élaborées par la matrice douleur en réponse à des stimulations nociceptives (encadré 2). On ne parle pas de douleur, si l'une de ces deux composantes (sensation ou émotion) n'est pas élaborée ou si les deux composantes ne sont pas associées. Ceci a été mis en évidence chez des patients humains dont les cortex somesthésiques ou cingulaire étaient endommagés (encadré 3) (Ploner *et al* 1999, Calvino et Grilo 2006).

Il existe trois voies principales de transmission entre neurones spinaux et supra-spinaux permettant l'intégration sensorielle et émotionnelle de l'information. Ces trois voies de transmission innervent les cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques SI et SII, mais également

d'autres structures. Ces voies sont : *i*) la voie spino-thalamique, *ii*) la voie spino-réticulo-thalamique et *iii*) la voie ponto-mésencéphalique (figure 4) (Millan 1999, Treede *et al* 1999, Calvino et Grilo 2006). La voie spino-thalamique est phylogéniquement plus récente que les deux autres. Les messages nociceptifs qui suivent les voies spino-thalamique et spino-réticulo-thalamique (figure 4a) atteignent les cortex cingulaire, insulaire et somesthésiques en passant par le thalamus. La voie spino-thalamique est impliquée dans les aspects sensoriels et émotionnels. La voie spino-réticulo-thalamique (figure 4a) est probablement impliquée dans les aspects émotionnels (Millan 1999). Les deux voies sont impliquées dans l'inhibition descendante de la douleur (cf. 2.2.c) (Millan 1999). Les messages nociceptifs qui suivent la voie ponto-mésencéphalique (figure 4b) atteignent les cortex en passant par la substance grise périaqueducule. Les messages nociceptifs qui passent par cette voie sont également transmis à l'hypothalamus. Cette voie est impliquée dans l'intégration des informations somato-sensorielles et celles relatives au système nerveux autonome (cf. 3.2). Elle est en relation avec le système émotionnel (Millan 1999, 2002).

2 / Modulation de la douleur ressentie par l'animal

La transmission des messages nociceptifs peut être amplifiée ou atténuée, voire bloquée. Ceci implique que tous les messages nociceptifs n'atteignent pas la matrice douleur et que certains peuvent l'atteindre sans l'activer (Apkarian *et al* 2005, Mouraux *et al* 2011). Deux catégories de modulation de la transmission des messages nociceptifs existent : les modulations activatrices qui amplifient la transmission et les modulations inhibitrices qui l'atténuent, ou la bloquent (encadré 4).

2.1 / Modulations activatrices des messages nociceptifs

Deux types de modulations activatrices existent : *i*) la sensibilisation des nocicepteurs et *ii*) l'activation de la transmission synaptique spinale et supra-spinale.

a) Sensibilisation des nocicepteurs

Lorsqu'un animal est blessé, son organisme met en place un processus appelé inflammation qui libère plusieurs substances (cf. 3.1). Ces substances sont : *i*) l'ATP, les protons H⁺ et la bradykinine (libérés par les cellules endommagées), *ii*) les prostanoïdes (prostaglandine et prostacycline), neurotrophines (NGF – « *Nerve Growth Factor* »), la sérotonine et l'histamine (libérées par les cellules immunitaires activées lors du processus

inflammatoire) et *iii*) la substance P (libérée par les terminaisons nerveuses libres des nocicepteurs actifs). Elles activent et/ou sensibilisent les nocicepteurs en agissant au niveau des terminaisons nerveuses libres (figure 5) (Le Bars et Adam 2002, Meunier *et al* 2004, Chatterjea et Martinov 2015). Plus précisément, ces substances se lient aux canaux TRP localisés sur la membrane des terminaisons nerveuses libres, les ouvrent ou facilitent leur ouverture en abaissant leur seuil d'activation (à la chaleur, à la pression...) (Julius et Basbaum 2001, Basbaum *et al* 2009, Julius 2013). L'ouverture accrue de ces canaux TRP induit l'apparition de nombreux courants ioniques permettant la création de nouveaux messages nociceptifs (cf. 1.1) qui stimulent à leur tour la matrice douleur (cf. 1.2 et 1.3) et amplifient son activation. Ces mécanismes expliquent l'existence de différents phénomènes comme une hypersensibilité aux stimulations nociceptives (hypéralgésie) ou l'apparition de douleurs suite à des stimulations normalement non nociceptives (allodynie).

b) Activation de la transmission synaptique spinale et supra-spinale

Comme nous l'avons vu précédemment, la transmission synaptique des messages nociceptifs est notamment modulée par la quantité de glutamate et de substance P libérée au niveau de la synapse (cf. 1.2). Certaines molécules dites pronociceptives peuvent amplifier le relargage du glutamate et de la substance P. Pour cela,

elles se lient à des récepteurs localisés sur la membrane des nocicepteurs et des neurones spinaux, les activent et induisent une entrée supplémentaire de calcium dans le cytoplasme de ces neurones (figure 6) (Le Bars et Willer 2004). L'augmentation de la concentration calcique cytoplasmique de ces neurones induit le relargage massif du glutamate et de la substance P qui transmettent les messages nociceptifs aux neurones postsynaptiques (spinaux et supra-spinaux). Les molécules pronociceptives connues sont l'ATP, les prostanoïdes et la sérotonine. Elles se lient respectivement aux récepteurs P2X, EP et 5-HT₃, qui leur sont spécifiques. Cette amplification peut encore être renforcée si le relargage massif de glutamate induit l'activation de récepteurs NMDA présynaptiques en dormance (Basbaum *et al* 2009).

2.2 / Modulations inhibitrices des messages nociceptifs

Trois types de modulations inhibitrices existent : *i*) l'inhibition de la transmission synaptique spinale et supra-spinale, *ii*) la modulation segmentaire et *iii*) la modulation supra-segmentaire.

a) Inhibition de la transmission synaptique spinale et supra-spinale

Certaines molécules dites anti-nociceptives peuvent atténuer voire bloquer le relargage du glutamate et de la substance P (cf. 1.2.b). Pour cela, elles se

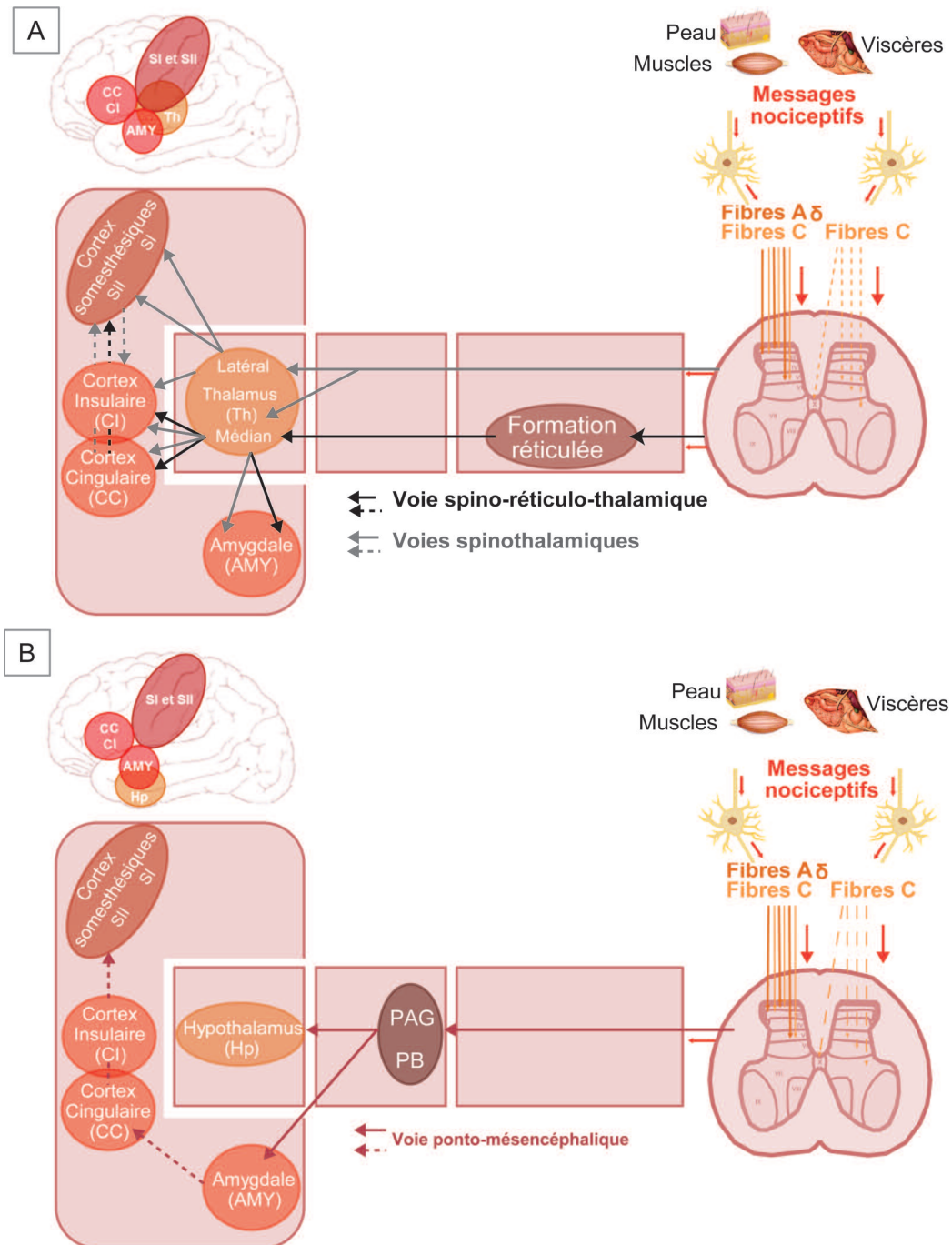
Encadré 4. Modulation de la douleur ressentie par l'animal : l'essentiel.

La douleur ressentie par un animal dépend du traitement et de l'intégration des messages nociceptifs que son cerveau aura reçus, en particulier sa matrice douleur. En fonction de la modulation de la transmission de ces messages, la matrice douleur pourra ou non les traiter et les intégrer.

Les modulations qui sont susceptibles d'amplifier la transmission des messages nociceptifs s'effectuent par une sensibilisation des nocicepteurs par des substances inflammatoires, mais aussi par l'activation de la transmission synaptique (spinale et supra-spinale) des messages nociceptifs par le biais des molécules pronociceptives.

Les modulations qui sont susceptibles d'atténuer voire de bloquer la transmission des messages nociceptifs sont :

- Une inhibition de la transmission synaptique spinale et supra-spinale des messages nociceptifs par des molécules anti-nociceptives comme les α_2 -agonistes et d'opioïdes ;
- Une inhibition de la transmission spinale des messages nociceptifs *via* une inactivation des neurones spinaux convergents par des messages non nociceptifs (modulation segmentaire). C'est ainsi que la pratique de massages des zones douloureuses peut soulager une douleur ;
- Une inhibition de la transmission synaptique spinale et supra-spinale des messages nociceptifs par des molécules anti-nociceptives endogènes. Ces molécules peuvent être libérées par différentes structures supra-spinales telles que la substance grise périaqueducule mésencéphalique suite à la réception, par ces structures, de messages nociceptifs issus d'une première stimulation nociceptive ou de stimulations nociceptives secondaires. C'est cette voie qui est utilisée dans la pratique de soulagement des douleurs par acupuncture.

Figure 4. Transmission des messages nociceptifs des neurones spinaux vers les structures cérébrales.

En fonction des parties du cerveau par lesquelles passent les messages nociceptifs au cours de leur transmission supra-spinale, trois voies principales de transmission ont été décrites : la voie spino-thalamique, la voie spino-réticulo-thalamique et la voie ponto-mésencéphalique. Ces trois voies de transmission peuvent être suivies par les messages nociceptifs en simultanément.

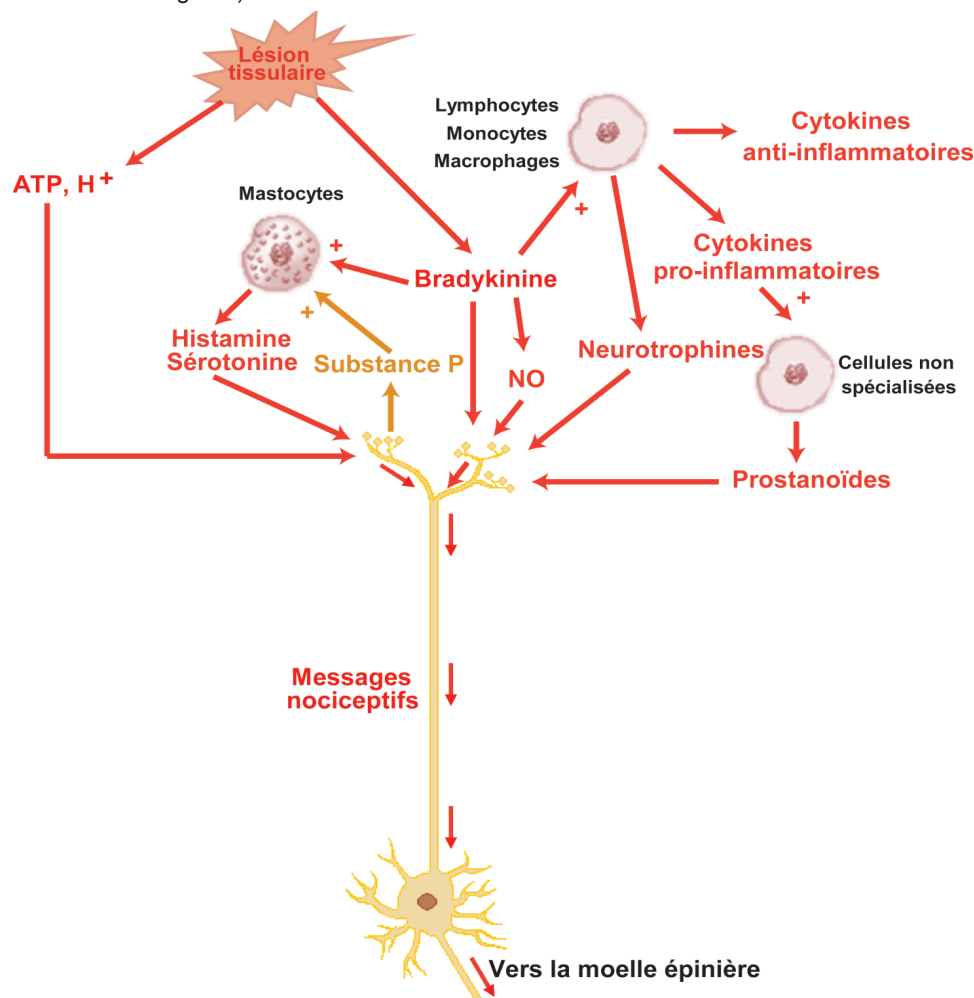
A) Dans la voie spino-thalamique, les messages nociceptifs sont transmis aux thalamus médian et latéral. Ils sont ensuite transmis par le thalamus médian à l'amygdale et aux cortex limbiques : cingulaire et insulaire. Le thalamus latéral transmet les messages nociceptifs au cortex insulaire et aux cortex somesthésiques primaire (SI) et secondaire (SII). Le cortex insulaire a un rôle central dans cette voie car il transmet en partie les messages nociceptifs qu'il reçoit du thalamus médian au cortex SII et ceux qu'il reçoit du thalamus latéral au cortex cingulaire. Dans la voie spino-réticulo-thalamique, les messages nociceptifs sont transmis à la formation réticulée bulbaire. Ils sont ensuite transmis par la formation réticulée au thalamus médian. Le thalamus médian les transmet ensuite à l'amygdale et aux cortex limbiques : cingulaire et insulaire. Puis le cortex insulaire les transmet en partie aux neurones du cortex SII.

B) Dans la voie ponto-mésencéphalique, les messages nociceptifs sont transmis à la substance grise périaqueducule (PAG) et à l'aire parabrachiale (PB) mésoencéphaliques. La PAG et le PB transmettent ensuite ces messages à l'hypothalamus et à l'amygdale. Puis l'amygdale les transmet au cortex cingulaire qui les transmet au cortex insulaire qui les envoie au cortex SII.

Quelle que soit la voie de transmission, les structures cérébrales qui reçoivent en dernier les messages nociceptifs sont les cortex cingulaire et insulaire ainsi que les cortex somesthésiques SI et SII. Ce sont ces structures qui font l'intégration finale de l'information portée par les messages nociceptifs.

Figure 5. Sensibilisation des nocicepteurs par les substances libérées au cours de l'inflammation.

Lorsque les tissus de l'animal sont endommagés par des stimulations nociceptives, les substances libérées par les tissus endommagés (ATP, protons H^+ , bradykinine) activent les nocicepteurs. La bradykinine permet également leur sensibilisation en initiant l'inflammation des tissus. En effet, la bradykinine active la libération d'histamine, de sérotonine, d'oxyde nitrique (NO), de neurotrophines et de cytokines pro- et anti-inflammatoires notamment par les cellules de la lignée inflammatoire (mastocytes, lymphocytes, monocytes et macrophages). L'histamine, la sérotonine, les neurotrophines et le NO sensibilisent le nocicepteur. Les cytokines pro-inflammatoires induisent la production d'autres substances sensibilisatrices, les prostanoides, par des cellules non spécialisées. Elles jouent également un rôle dans l'amplification du processus inflammatoire en cours. Les cytokines anti-inflammatoires jouent leur rôle dans le contrôle de cette réaction inflammatoire pour éviter qu'elle ne s'amplifie trop. Les nocicepteurs sensibilisés par ces substances réagissent plus intensément aux stimulations nociceptives (conduisant à une hyperalgésie) et sont activés par des stimulations non nociceptives (conduisant à une allodynie). Ce processus conduit à une augmentation du nombre de messages nociceptifs élaborés et transmis *via* la moelle épinière au cerveau. Cette sur-activation des nocicepteurs a aussi pour conséquence la libération de substance P qui renforce la libération d'histamine et de sérotonine, l'inflammation devient alors neurogène.).



lient à des récepteurs localisés sur la membrane des nocicepteurs et des neurones spinaux, les activent et induisent une diminution de la concentration calcique de ces neurones qui inhibe le relargage du glutamate et de la substance P (figure 7) (Le Bars et Willer 2004). Les molécules anti-nociceptives connues sont la sérotonine, l'acide gamma-amino-butyrrique (GABA), la noradrénaline et les opioïdes. Elles se lient respectivement aux récepteurs $5-HT_{1A}/5-HT_{1B}$, $GABA_{A,B}$, α_2 et $\mu/\delta/\kappa$, qui leur sont spécifiques. Ces molécules sont largement utilisées dans la pharmacopée vétérinaire (α_2 -agonistes et opioïdes notamment).

b) Modulation segmentaire

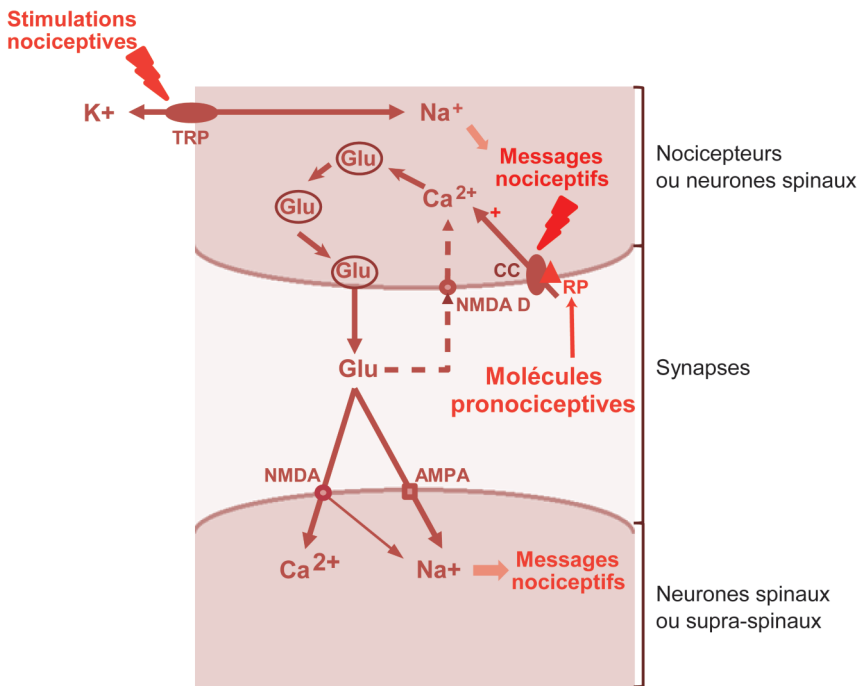
La modulation segmentaire³ de la transmission des messages nociceptifs s'effectue au niveau de la moelle épinière. Elle est liée au fonctionnement des neurones convergents. Ces neurones sont activés par des messages nociceptifs et non nociceptifs, et inactivés par des messages non nociceptifs. Ceci est lié à la structure de ces neurones qui sont constitués d'un champ récepteur excitateur et d'un champ récepteur inhibiteur (figure 8). Le champ excitateur des neurones convergents forme des synapses avec les fibres A δ et C, mais également avec des fibres non

nociceptives (tactiles par exemple). Lorsqu'il reçoit les messages nociceptifs et non nociceptifs, il active les neurones convergents et permet la transmission des messages que ces neurones ont reçus vers le cerveau (figure 8a). Le champ inhibiteur des neurones convergents forme des synapses uniquement avec des fibres non nociceptives. Lorsqu'il reçoit les messages non nociceptifs, il inactive les neurones convergents et induit le blocage de la transmission en cours des messages nociceptifs ou non nociceptifs (figure 8b). Au niveau de la moelle épinière, les champs excitateur et inhibiteur de deux neurones convergents se recouvrent

³ On l'appelle ainsi car elle est induite par l'activation de certains neurones spinaux.

Figure 6. Modulation activatrice de la transmission synaptique des messages nociceptifs.

L'activation de la transmission synaptique des messages nociceptifs est liée à une augmentation de la concentration calcique cytoplasmique des neurones présynaptiques (nocicepteurs ou neurones spinaux). L'entrée massive de calcium dans ces neurones est permise par le maintien de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (CC) localisés sur la membrane de ces neurones. Ces CC sont couplés à des récepteurs pronociceptifs (RP) sur lesquels se lient spécifiquement des molécules pronociceptives. C'est la liaison entre les molécules pronociceptives (prostanoides, sérotonine et ATP) et leur RP spécifique (EP, 5-HT₃ et P2X) qui induit le maintien de l'ouverture des CC. La conséquence de l'entrée massive de calcium dans les neurones présynaptiques est le relargage massif du glutamate (Glu) qui permet la transmission synaptique des messages nociceptifs. Plus il y aura de glutamate libéré, plus les neurones postsynaptiques (neurones spinaux ou supra-spinaux) recevront de messages nociceptifs et pourront en transmettre.



(figure 8c). Ceci implique que des messages non nociceptifs peuvent activer un neurone convergent (en excitant son champ activateur) tout en inactivant son voisin (en excitant son champ inhibiteur). Cette modulation explique comment le massage ou le frottement d'une zone douloureuse peut soulager une douleur.

c) Modulation supra-segmentaire

La modulation supra-segmentaire⁴ est une inhibition de la transmission spinale et supra-spinale des messages nociceptifs (cf. 2.2.a) par l'activation de certaines structures cérébrales (Calvino et Grilo 2006) comme la substance grise péri-aqueducule mésentencéphalique. Ces structures, lorsqu'elles sont activées par un message nociceptif, libèrent des molécules anti-nociceptives, comme la sérotonine et les opioïdes endogènes qui atténuent et/ou bloquent la transmission synaptique des messages nociceptifs (cf. 2.2.a) passant par la voie pontomésentencéphalique (cf. 1.3). Cette modu-

lation est généralement induite lorsque les structures cérébrales reçoivent les premiers messages nociceptifs. Elle est renforcée lorsque ces mêmes structures reçoivent de nouveaux messages nociceptifs (Guirimand et Le Bars 1996, Le Bars et Willer 2004). Cette modulation permet à une douleur secondaire de masquer la première douleur perçue, même si cette douleur secondaire est de plus faible amplitude. Elle est à la base de la thérapie antalgique par acupuncture (Plas 2011).

3 / Processus neurophysiologiques qui accompagnent une douleur

Les mécanismes conduisant à l'apparition d'une douleur chez l'animal peuvent être associés à différents processus neurophysiologiques : l'inflammation, l'activation du système nerveux autonome et l'activation des systèmes neuroendo-

criniens (Jacque et Thurin 2002, Le Bars et Willer 2004, Serratrice et Verschuere 2005). Ces processus sont connus pour jouer un rôle dans la réparation des tissus, l'accompagnement des réactions comportementales liées à la douleur et la modulation de la douleur ressentie *via* la modulation de la transmission des messages nociceptifs. Ils font ainsi partie de la réponse à des stimulations nociceptives et c'est à ce titre qu'ils sont présentés dans cette partie.

3.1 / Inflammation

L'inflammation mise en place lorsqu'un animal est blessé permet aux tissus endommagés de cicatrifier (Opal et DePalò 2000, Sitbon *et al* 2014).

Elle est initiée par la bradykinine libérée par les tissus endommagés (Kidd et Urban 2001, Le Bars et Adam 2002). Cette molécule stimule les cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes, macrophages) qui libèrent à la fois des cytokines (pro-inflammatoires TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ; anti-inflammatoires IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 ; mixtes IL-6) et des neurotrophines NGF (*Nerve Growth Factor*). La bradykinine induit également la production d'acide arachidonique, la libération d'oxyde nitrique (substance impliquée dans le stress oxydant) par les cellules non spécialisées et la libération d'histamine et de sérotonine par les mastocytes.

Ces différents processus biochimiques sont en fortes interactions. Les cytokines pro-inflammatoires activent la synthèse de prostanoides (prostaglandine PGE2 et prostacycline PGI2) à partir de l'acide arachidonique produit par les cellules non spécialisées. Une fois synthétisés, ces prostanoides permettent aux lymphocytes de se multiplier et/ou de migrer vers la lésion tissulaire. Les prostanoides aident aussi les cytokines à ajuster les processus de l'inflammation pour parvenir à une cicatrisation optimale des tissus endommagés (Opal et DePalò 2000, Sitbon *et al* 2014). Cette inflammation peut néanmoins devenir neurogène si la libération de ces différentes substances inflammatoires induit une libération de substance P par les nocicepteurs en les sensibilisant (cf. 2.1.a).

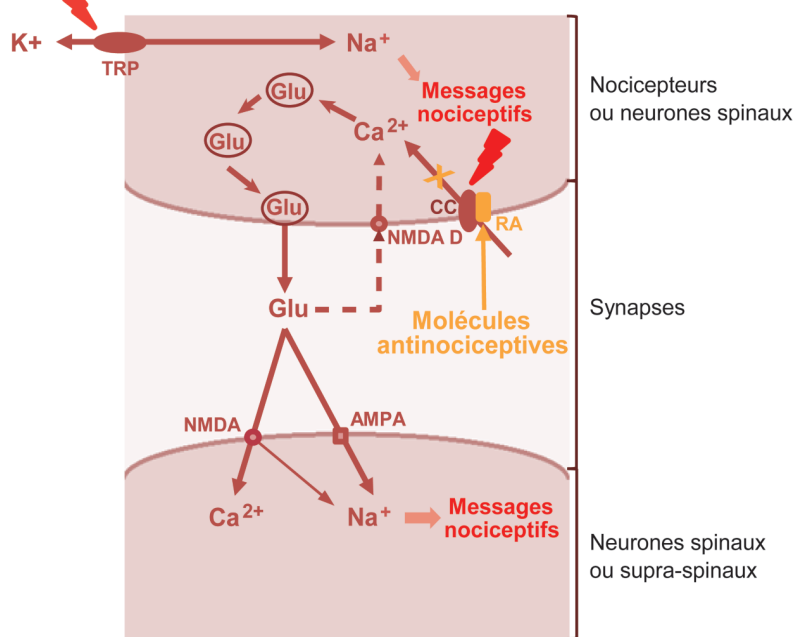
Au cours de l'inflammation, les monocytes et les lymphocytes libèrent également de la pro-enképhaline (Lefebvre *et al* 2000). Cette molécule est transportée vers ses cellules cibles (neurones supra-spinaux impliqués dans la transmission des messages nociceptifs) où elle est transformée en enképhalines. Les

⁴ On l'appelle ainsi car elle est induite par l'activation de neurones supra-spinaux localisés dans différentes parties du tronc cérébral ou du cerveau de l'animal.

Figure 7. Modulation inhibitrice de la transmission synaptique des messages nociceptifs

L'inhibition de la transmission synaptique des messages nociceptifs est liée à une diminution de la concentration calcique cytoplasmique des neurones présynaptiques (nocicepteurs ou neurones spinaux). La limitation de l'entrée de calcium dans ces neurones est permise par la fermeture de certains canaux calciques voltage-dépendants (CC) localisés sur la membrane de ces neurones. Ces CC sont couplés à des récepteurs anti-nociceptifs (RA) sur lesquels se lient spécifiquement des molécules anti-nociceptives. C'est la liaison entre les molécules anti-nociceptives (acide gamma amino butyrique (GABA), noradrénaline, sérotonine et opioïdes) et leur récepteur anti-nociceptif (RA) spécifique (GABA_{A,B}, α_2 , 5-HT_{1A,1B} et μ,δ et κ) qui induit la fermeture des CC. La conséquence de la diminution de la concentration calcique cytoplasmique dans les neurones présynaptiques est la diminution du relargage du glutamate (Glu) qui permet la transmission synaptique des messages nociceptifs. Moins il y aura de glutamate libéré, moins les neurones postsynaptiques (neurones spinaux ou supra-spinaux) recevront de messages nociceptifs et pourront en transmettre.

Stimulations nociceptives



enképhalines sont des opioïdes endogènes qui inhibent la transmission des messages nociceptifs au niveau spinal et supra-spinal (cf. 2.2.a). En plus de ces effets directs sur la modulation des messages nociceptifs, les substances inflammatoires agissent également *via* l'activation du système nerveux autonome (cf. 3.2) et la sur-activation des systèmes neuroendocriniens (cf.3.3) (Jacque et Thurin 2002, Serratrice et Verschueren 2005).

3.2 / Activation du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome contrôle le fonctionnement de différents organes (yeux, cœur, bronches, viscères) (Serratrice et Verschueren 2005). Il est constitué du système nerveux sympathique dont le neurotransmetteur est la noradrénaline, et du système nerveux parasympathique dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. La glande médullosurrénale fait partie du système nerveux sympathique et son activation résulte en une libération

d'adrénaline. L'adrénaline et la noradrénaline stimulent les fonctions permettant des efforts physiques accrus (activités respiratoire et cardiaque, métabolisme) L'acétylcholine, quant à elle, ralentit ces fonctions et stimule l'activité digestive. Cette double régulation (activatrice et inhibitrice) permet de maintenir une homéostasie indispensable à la survie des animaux.

Les nombreuses substances libérées en réaction à une stimulation nociceptive (ATP, substance P, sérotonine, histamine, neurotrophines, ACTH et glucocorticoïdes) (cf. 1, 3.1 et 3.3) peuvent activer le système nerveux sympathique, permettant un ajustement des réponses comportementales à la situation (Prunier *et al* 2013).

Au cours de cette activation du système nerveux sympathique, la noradrénaline libérée au niveau spinal et supra-spinal a un effet antalgique *via* une inhibition de la transmission des messages nociceptifs (cf. 2.2.a). La glande médullo-

surrénale est aussi activée ce qui permet la libération d'adrénaline et de pro-enképhaline (Serratrice et Verschueren 2005, Atindehou 2012). La libération d'adrénaline renforce les effets du système nerveux sympathique sur les différents organes (dilatation pupillaire, tachycardie, broncho-dilatation et production de nutriments énergétiques notamment par le foie) (Serratrice et Verschueren 2005). La pro-enképhaline libérée par la glande médullosurrénale comme la pro-enképhaline libérée par les cellules immunitaires est transportée vers ses cellules cibles (neurones supra-spinaux) où elle est transformée en enképhaline. Ces molécules ont un effet antalgique en inhibant la transmission des messages nociceptifs aux niveaux spinal et supra-spinal (figure 7, cf. 2.2.a).

3.3 / Activation du système neuro-endocrinien

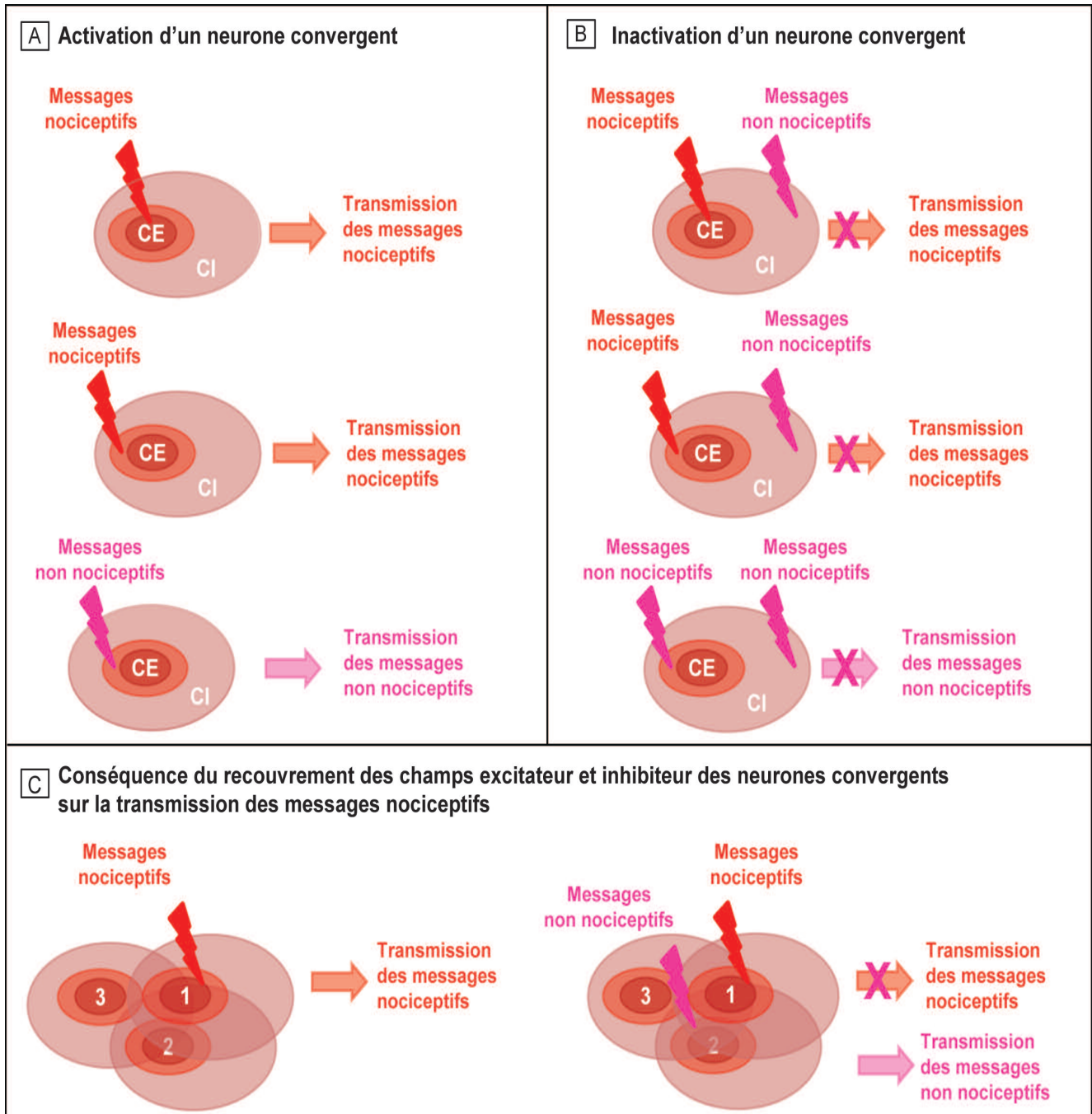
Le système neuroendocrinien est constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse antérieure et de la glande corticosurrénale (Honour 1994).

L'hypothalamus est directement activé par les messages nociceptifs (cf. 1). Lorsqu'il est actif, son noyau paraventriculaire libère de la « Corticotropin Releasing Hormone ». Cette hormone agit au niveau de l'hypophyse antérieure sur la maturation de la POMC (Pro-OpioMélano Cortine). Cette substance est alors clivée en plusieurs molécules dont l'ACTH et la β -endorphine (Tranchand-Bunel *et al* 1987, Lefebvre *et al* 2000).

L'ACTH ainsi synthétisée dans l'hypophyse antérieure est libérée dans le sang et transportée vers la glande corticosurrénale, stimulant la production et la libération de glucocorticoïdes tels que le cortisol (Coursin et Wood 2002). Ces glucocorticoïdes sur-activent la glande médullosurrénale entraînant ainsi un effet antalgique (cf. 3.2). Ils ont aussi un rôle anti-inflammatoire puisqu'ils inhibent la production des cytokines pro-inflammatoires et des prostanoïdes tout en activant la production des cytokines anti-inflammatoires (Chrousos 1995, Jacque et Thurin 2002). Ce rôle anti-inflammatoire permet un contrôle de l'inflammation et une cicatrisation optimale des tissus endommagés.

Quant à la β -endorphine, elle est libérée au niveau central dans la moelle épinière et dans les structures supra-spinales qui transmettent les messages nociceptifs (Le Bars et Willer 2004). La β -endorphine est un opioïde endogène qui inhibe la transmission spinale et supra-spinale des messages nociceptifs (cf. 2.2.a). Ceci permet un soulagement de la douleur pouvant être ressentie par l'animal (encadré 5).

Figure 8. Propriétés des neurones spinaux convergents.



Le corps cellulaire des neurones convergents possède deux champs récepteurs, l'un excitateur (CE) et l'autre inhibiteur (CI).

A) L'activation des neurones convergents peut être induite par des messages nociceptifs transmis par les nocicepteurs ou par des messages non nociceptifs transmis par les neurones sensitifs. Le centre du CE des neurones convergents (en rouge foncé) est activé lorsqu'il reçoit des messages nociceptifs tandis que la périphérie du CE (en rouge clair) peut être activée par des messages nociceptifs ou non nociceptifs à condition qu'ils soient de forte intensité. L'activation des neurones convergents permet la transmission des messages nociceptifs ou non nociceptifs que ces neurones ont reçus à des neurones supra-spinaux localisés dans le tronc cérébral et le cerveau de l'animal.

B) L'inactivation des neurones convergents n'est induite que par des messages non nociceptifs transmis par les neurones sensitifs, surtout lorsque ces messages nerveux sont appliqués de manière rapide et répétitive. Le CI des neurones convergents est activé lorsqu'il reçoit ces messages nerveux ce qui inactive ces neurones. Cette inactivation des neurones convergents bloque la transmission de tous les messages nerveux que ces neurones transmettaient aux neurones supra-spinaux.

C) Lorsque l'on fait une coupe de moelle épinière, on observe un recouvrement des CE et CI de différents neurones convergents. Par exemple sur le schéma, les champs excitateur et inhibiteur des neurones 1, 2 et 3 se recouvrent. Si le neurone 1 reçoit des messages nociceptifs au niveau de son CE, il les transmet à des neurones supra-spinaux. Si au même moment, un message non nociceptif de forte intensité arrive au niveau du CE périphérique du neurone 2, il sera transmis aux neurones supra-spinaux en priorité puisqu'il aura inactivé le neurone 1 en activant son CI. Les messages nociceptifs ne seront donc pas transmis aux neurones supra-spinaux et ne pourront pas être traités par la matrice douleur.

Encadré 5. *Processus neurophysiologiques qui accompagnent une douleur : l'essentiel.*

Les processus neurophysiologiques qui accompagnent une douleur et la modulent sont l'inflammation, l'activation du système nerveux autonome et celle du système neuroendocrinien.

L'inflammation est un processus mis en place dès lors qu'un tissu est endommagé. Cet endommagement des tissus de l'animal induit la libération en cascade de plusieurs substances nécessaires à leur cicatrisation rapide et contrôlée. Ces substances ont également un rôle dans la modulation de la transmission des messages nociceptifs puisqu'elles peuvent activer et sensibiliser les nocicepteurs à l'origine de ces messages. L'amplification de cette transmission conduit à une sur-activation du système nerveux autonome et du système neuroendocrinien entraînant ainsi une libération de substances anti-nociceptives endogènes (noradrénaline, enképhalines et β -endorphine). Elle peut aussi induire un soulagement direct de la douleur en produisant le précurseur des enképhalines.

Le système nerveux autonome est constitué du système nerveux sympathique et du système parasympathique. Il est activé par les structures cérébrales qui reçoivent les messages nociceptifs (telle que la formation réticulée), mais aussi par les substances inflammatoires et neuroendocriniennes libérées lors du processus douloureux. Quand un animal est soumis à une douleur, les neurones de son système nerveux sympathique libèrent de la noradrénaline (un neurotransmetteur qui peut avoir une action anti-nociceptive), la glande médullosurrénale activée par ces neurones produit et libère le précurseur des enképhalines, et prépare l'organisme à réagir à la situation (induction d'une tachycardie et d'une broncho-dilatation, production d'énergie...). La libération des substances anti-nociceptives endogènes (noradrénaline et enképhalines) par le système nerveux autonome permet un soulagement de la douleur ressentie par l'animal.

Le système neuroendocrinien est activé par les messages nociceptifs arrivant au niveau de l'hypothalamus. Ce système est constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse antérieure et de la glande corticosurrénale. Lorsque l'hypothalamus est activé en réponse aux stimulations nociceptives, il induit la libération de glucocorticoïdes par la glande corticosurrénale et celle d'une substance anti-nociceptive endogène, la β -endorphine, par l'hypophyse antérieure. La libération des glucocorticoïdes renforce l'activation de la glande médullosurrénale par le système nerveux sympathique et a un effet anti-inflammatoire. La libération de β -endorphine permet un soulagement de la douleur ressentie par l'animal.

Conclusion

Cette synthèse bibliographique montre la multiplicité et la complexité des mécanismes impliqués dans l'induction et la modulation de la douleur. En réponse à des stimulations nociceptives, des messages nerveux dits nociceptifs sont créés et transmis *via* la moelle épinière au cerveau où l'information est traitée. L'animal ressent une douleur si l'information que son cerveau reçoit lui permet de générer une sensation et de l'associer à une émotion négative. Associés aux processus de

transmission et d'intégration des messages nociceptifs, de nombreux mécanismes en interaction modulent la transmission des messages pour aboutir à la douleur ressentie. Que ce soient les mécanismes impliqués dans l'induction ou ceux intervenant dans la modulation de la douleur, ils sont généralement accompagnés par des réactions neurophysiologiques impliquées dans la réparation des tissus, la transmission de la douleur et les réactions comportementales associées. La douleur est une notion subjective, qui dépend de composantes à la fois sensorielle et émotionnelle. Malgré tout, ce

n'est qu'au prix d'une meilleure connaissance et d'une meilleure prise en compte de la complexité des mécanismes liés à la douleur, que l'on parviendra à mettre en place une véritable gestion intégrée des douleurs chez les animaux de rente, dans laquelle praticiens et éleveurs pourront intervenir de manière partagée.

Remerciements

Cette synthèse bibliographique a bénéficié d'un financement de l'Interprofession Bovine (INTERBEV).

Références

- Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain*, 9, 463-484.
- Atindehou M.M., 2012. Caractérisation structurale et biologique de nouveaux agents antibactériens naturels actifs dans les infections intestinales : des peptides de la chromogranine A et des principes actifs de *Chromolaena odorata*. Thèse doctorale, Université de Strasbourg et d'Abimey-Calavi, France, 421p.
- Basbaum A.I., Bautista M., Scherrer G., Julius D., 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139, 267-284.
- Bushnell M.C., Ceko M., Low L.A., 2013. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 14, 502-511.
- Calvino B., Grilo R.M., 2006. Le contrôle central de la douleur. *Rev. du Rhum.*, 73, 10-18.
- Chatterjea D., Martinov T., 2015. Mast cells: versatile gatekeepers of pain. *Mol. Immunol.*, 63, 38-44.
- Chrousos G.P., 1995. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New Eng. J. Med.*, 332, 1351-1363.
- Coursin D.B., Wood K.E., 2002. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, 287, 236-240.
- Faure M., Paulmier V., De Boyer Des Roches A., Boissy A., Terlouw C., Guatteo R., Cognie J., Courteix C., Durand D., 2015. Douleurs animales. 2. Evaluation et traitement de la douleur chez les ruminants. *INRA Prod. Anim.*, 28, 231-242.
- Guirimand F., Le Bars D., 1996. Physiologie de la nociception. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 15, 1048-1079.
- Honour J.W., 1994. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Respir. Med.*, 88, 9-15.
- Jacque C., Thurin J.M., 2002. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. *Med. Sci.*, 18, 1160-1166.
- Julius D., 2013. TRP channels and pain. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 29, 355-384.
- Julius D., Basbaum A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413, 203-210.
- Kidd B.L., Urban L.A., 2001. Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.*, 87, 3-11.
- Kim J., Shin J., Oh J.H., Jung H.H., Kim Y.B., Cho Z.H., Chang J.W., 2015. Longitudinal

- FDG microPET imaging of neuropathic pain: does cerebellar activity correlate with neuropathic pain development in a rat model? *Acta Neurochir.*, 1-7.
- Le Bars D., Adam F., 2002. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 21, 315-335.
- Le Bars D., Willer J.C., 2004. Physiologie de la douleur. *EMC-Anesth. Reanim.*, 1, 227-266.
- Lefebvre C., Tasiemski A., Salzet M., 2000. Peptides opioïdes, substances opiacées et réponse immunitaire. *Med. Sci.*, 16, 235-242.
- Meunier A., Braz J., Cesselin F., Hamon M., Pohl M., 2004. Inflammation et douleur : thérapie génique expérimentale. *Med. Sci.*, 20, 325-330.
- Millan M.J., 1999. The induction of pain: an integrative review. *Prog. In Neurobiol.*, 57, 1-164.
- Millan M.J., 2002. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 66, 355-474.
- Molony V., Kent J.E., 1997. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J. Anim. Sci.*, 75, 266-272.
- Mouraux A., Diukova A., Lee M.C., Wise R.G., Iannetti G.D., 2011. A multisensory investigation of the functional significance of the « pain matrix ». *NeuroImage*, 54, 2237-2249.
- Opal S.M., DePalo V.A., 2000. Anti-inflammatory cytokines. *Chest J.*, 117, 1162-1172.
- Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol. Clin.*, 30, 263-288.
- Plas A., 2011. Synthèse stéréosélective de bispindines : vers la conception de nouvelles molécules antalgiques. Thèse doctorale, Université Blaise Pascal Clermont-Ferrand II, France, 242p.
- Ploner M., Freund H.J., Schnitzler A., 1999. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain*, 81, 211-214.
- Prunier A., Mounier L., Le Neindre P., Leterrier C., Mormède P., Paulmier V., Prunet P., Terlouw C., Guatteo R., 2013. Identifying and monitoring pain in farm animals: a review. *Anim.*, 7, 998-1010.
- Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B., Bushnell C., 1997. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Reynolds C., Engelhardt W., Leonhard-Marek S., Breves G., Giesecke D., 1995. Quantitative aspects of liver metabolism in ruminants. In *Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction. Proc. Int. Symp. Rum. Physiol.*, 351-371.
- Serratrice G., Verschuere A., 2005. Système nerveux autonome. *EMC-Neurol.*, 2, 55-80.
- Sitbon O., Savale L., Jaïs X., Montani D., Humbert M., Simonneau G., 2014. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *La Presse Médicale.*, 43, 981-993.
- Tranchand-Bunel D., Jégou S., Delbende C., Tonon M.C., Pelletier G., Vaudry H., 1987. La proopiomélanocortine et ses dérivés dans le système nerveux central. *Med. Sci.*, 3, 128-137.
- Treede R-D., Kenshalo D.R., Gracely R.H., Jones A.K.P., 1999. The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Waugh A., Grant A., 2004. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 9^{ème} Edition du Ross et Wilson. Maloine Editions, Paris, France, 484p.
- Yee J.R., Kenkel W., Caccaviello J.C., Gamber K., Simmons P., Nedelman M., Kulkarni P., Ferris C.F., 2015. Identifying the integrated neural networks involved in capsaicin-induced pain using fMRI in awake TRPV1 knockout and wild-type rats. *Front. Syst. Neurosci.*, 9, 1-13.
- Zamponi G.W., Lewis R.J., Todorovic S.M., Arneric S.P., Snutch T.P., 2009. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pathways. *Brain Res. Rev.*, 60, 84-89.

Résumé

Qu'ils soient élevés à des fins commerciales ou expérimentales, les animaux de rente sont confrontés tout au long de leur vie à des pratiques potentiellement sources de douleurs : interventions de convenance et d'élevage (castration, écornage...) ; interventions chirurgicales (césariennes, implantation en chronique de cathéters...). L'élaboration d'outils d'évaluation des douleurs ressenties par les animaux et de traitements pharmacologiques nécessite une bonne connaissance des mécanismes impliqués dans l'apparition et la modulation de ces douleurs. L'objectif de cette revue est de rapporter les connaissances acquises au cours des dernières années qui ont de l'intérêt pour la gestion de la douleur des animaux d'élevage. Les connaissances présentées sont en grande partie issues d'études conduites chez les rongeurs dont les conclusions sont applicables aux animaux de rente. La revue est constituée de trois parties complémentaires. La première décrit les différentes étapes d'élaboration, de transmission et d'intégration sensorielle et émotionnelle des messages nociceptifs impliqués dans l'apparition de la douleur. La deuxième partie décrit les différents types de modulation qui peuvent activer ou inhiber la transmission des messages nociceptifs. La troisième partie décrit les différents processus neurophysiologiques qui accompagnent la douleur et peuvent la moduler (inflammation, activation du système nerveux autonome et du système neuroendocrinien).

Abstract

Animal pains. 1. Mechanisms

Whether bred for commercial or experimental purposes, farm animals are subjected, throughout their lives, to potentially painful practices: interventions for convenience or for livestock care (e.g. castration, dehorning) or surgery (e.g. caesarian section, implantations of permanent catheters). The development of tools to assess pain experienced by the animals and of pharmacological treatment requires good knowledge of the mechanisms involved in the onset and modulation of pain. The objective of our review is to report knowledge obtained in recent years that have an interest for pain management in livestock animals. The knowledge presented is largely derived from studies conducted on rodents and applicable to farm animals. Our review consists of three complementary parts. The first part describes the various stages of development, transmission and sensory and emotional integration of nociceptive messages involved in the onset of pain. The second part describes the different types of modulation that can activate or inhibit the transmission of nociceptive signals. The third part describes the neurophysiological processes that accompany pain and that can modulate it (inflammation, activation of the autonomic nervous system and neuroendocrine system).

PAULMIER V., FAURE M., DURAND D., BOISSY A., COGNIÉ J., ESCHALIER A., TERLOUW E.M.C., 2015. Douleurs animales. 1. Les mécanismes. *INRA Prod. Anim.*, 28, 217-230.