

Animal et Douleur

Charles-Henri Malbert

Indépendamment de la question princeps du droit qu'à l'homme d'imposer des contraintes à un animal au nom de l'avancée des connaissances (Monamy, 1996), l'expérimentateur se doit de s'interroger sur ses méthodes d'évaluation de la souffrance de l'animal expérimental (Veissier, 1999). Cette interrogation est essentielle à double titre. D'une part sur le plan éthique, l'on perçoit immédiatement que la souffrance doit être contrôlée. De plus si cette dernière ne peut être réduite (par exemple pour l'évaluation des propriétés des substances antalgiques), alors il devient important d'évaluer le rapport bénéfice-coût ou en d'autres termes la pertinence scientifique de l'expérience vis-à-vis du traitement d'une pathologie humaine (Bateson, 1992). Cette évaluation est classiquement le fait d'un comité d'éthique quelle que soit la forme qu'il puisse prendre selon la réglementation nationale en vigueur. D'autre part, la souffrance par ses conséquences physiologiques conduit à un artefact expérimental rendant impropre à l'utilisation scientifique les résultats obtenus dans de telles conditions. En effet, la souffrance aigue comme chronique conduit notamment à l'activation de l'axe corticotrope et des systèmes opioïdiques (Yasui *et al.*, 1991).

Parler de douleur animale au sens large est impossible car il convient de distinguer d'une part la douleur aigue *versus* chronique et d'autre part de douleur somatique *versus* viscérale. Si la première dichotomie est désormais classique, la seconde est plus récente. Elle provient plus particulièrement des avancées en imagerie cérébrale et en électrophysiologie des récepteurs sensoriels (Aziz *et al.*, 2000). Par contre, en l'état actuel des connaissances, il est probable que cette dichotomie ne puisse s'appliquer qu'aux primates et aux mammifères développés.

Douleur aigue *versus* chronique

La douleur aigue est une fonction physiologique du système nerveux qui agit alors comme une alarme pour protéger l'animal d'un dommage ou d'une maladie. Les douleurs aiguës proviennent le plus couramment d'un traumatisme ou d'une inflammation. Ces phénomènes conduisent tous à l'activation de neurones afférents et/ou à la sensibilisation de neurones afférents. Les neurones afférents peuvent être spécialisés dans la perception douloureuse et

l'on parle alors de nocicepteurs (Siddall and Cousins, 1995) (présents essentiellement au niveau de la peau) soit non spécialisés (Cervero and Laird, 1999). Dans ce dernier cas, le message nociceptif est encodé par des récepteurs sensibles à des stimulus mécaniques ou chimiques qui peuvent survenir dans la vie de relation sans pour autant provoquer une douleur. Un cas particulier est représenté par les récepteurs sensoriels sensibles à des stimuli mécaniques dont l'intensité n'est jamais atteinte sauf dans le cas d'épisodes douloureux - cas des récepteurs silencieux oesophagiens qui encodent les douleurs ressenties au cours du reflux oesophagien (Gebhart, 2000). L'information en provenance des récepteurs périphériques transite par la moelle (et dans certains cas par le nerf vague pour la douleur viscérale) et traitée par la suite par le système nerveux central. A tous ces étages, le signal nociceptif subit une modulation permettant de moduler l'intensité de la douleur. Cette modulation périphérique et centrale modifie également la perception des zones où est perçue la douleur. En effet, il est probable que l'hyperalgésie secondaire observée à distance de la zone douloureuse primitive provient du recrutement des neurones spinaux en relation fonctionnelle avec certains nocicepteurs cutanés (Ringkamp *et al.*, 2001).

Le papier classique de Melzack et Wall (1965) a révolutionné notre conception à propos des mécanismes impliqués dans la modulation des signaux sensoriels en provenance de la périphérie. Dans cette conception, la douleur est vue comme une activation centrale issue d'une activité somatosensorielle convergente. Cette activité est convoyée par des neurones à large réponse dynamique présentes dans la moelle épinière vers un détecteur situé dans le thalamus et le cortex somatosensoriel. Cette conception est actuellement battue en brèche (Craig, 2003 ; Craig, 2003). En effet, cette théorie de la douleur est incapable d'expliquer pourquoi ni la stimulation, ni la destruction du cortex ou du thalamus somatosensoriel n'affecte la douleur. Des données récentes suggèrent une nouvelle vision de la douleur comme une émotion homéostatique au même titre que la température, la démangeaison, la faim ou la soif. Dans cette perspective, la douleur émerge comme une sensation corporelle générée par des voies sensorielles spécifiques possédant une projection thalamocorticale directe (Craig, 2003). La douleur devient alors un aspect de l'interoception et une motivation comportementale spécifique.

La conception moderne de la douleur conduit à re-évaluer la perception de la douleur selon que l'on s'adresse aux primates (voire et à certains mammifères développés) versus les autres espèces. L'activité de la moelle (liée à la perception douloureuse) est intégrée principalement au niveau de plusieurs noyaux bulbaires chez les non-primates alors qu'il existe une voie

directe thalamocorticale vers le cortex insulaire posterodorsal chez les primates (Beckstead *et al.*, 1980), (Blomqvist *et al.*, 2000). A ce niveau, l'on démontre par imagerie et électrophysiologie, une représentation topographique et sélective de toute l'activité afférente en provenance de la moelle (et du vague via le tractus du noyau solitaire). Cette voie est primitive chez les primates non humains alors qu'elle est fortement développée chez l'homme pour lequel il existe au niveau de l'insula une métareprésentation de l'état dans lequel se trouve le corps en association avec la prise en compte de l'entité corporelle (Adolphs, 2002 ; Adolphs, 2002). La découverte d'une voie thalamocorticale en direction du cortex insulaire présente chez les primates et absente chez les autres mammifères a des répercussions directes en termes éthiques. D'une part, il ne nous est pas possible en temps qu'être humain d'estimer la douleur de l'animal à l'aune de notre propre conception de douleur. En effet, l'absence d'activation directe d'une aire cérébrale associée à la métareprésentation de l'entité corporelle chez les non primates conduit nécessairement à un concept de douleur différent du notre. D'autre part, cette différence dans la perception ultime de la douleur, ne saurait être interprétée en termes quantitatif. En effet, ce serait une grossière erreur que d'estimer la douleur perçue par un non-primate comme moindre (à stimulus nociceptif identique). Au contraire, le principe de précaution nous dicte plutôt de maximaliser la perception potentielle des stimulus nociceptifs chez le non-primate.

La douleur chronique, à la différence de la douleur aiguë, peut être assimilée à une alarme dérégulée. Elle ne peut être associée avec une pathologie intercurrente qui corrigée supprimera la douleur. Les mécanismes de la douleur chronique sont actuellement mal compris d'autant qu'elle fait le lit, chez l'homme et probablement chez certains animaux de l'anxiété et de la dépression. De plus, la dépression elle-même exacerbe la douleur au travers d'un mécanisme faisant intervenir la sérotonine intracérébrale (Briley, 2003 ; Trivedi, 2004). Enfin, la douleur chronique est souvent accompagnée d'allodynie i.e. la perception douloureuse d'un stimulus normalement non douloureux (Brooks and Tracey, 2005). Dans ce cas, la zone frappée d'allodynie est située à distance du foyer douloureux initial. Les mécanismes à l'origine de l'allodynie restent actuellement putatifs.

Douleur somatique *versus* viscérale

L'immense majorité des recherches concernant la douleur ont été concentrées sur la douleur somatique telle quelle peut être déclenchée par la stimulation thermique au niveau de la peau à tel point que durant de nombreuses années l'on ne pensait pas que les viscères étaient

capables d'encoder un signal douloureux. Cette croyance était essentiellement basée sur l'absence de réponse douloureuse à la section ou à la thermocoagulation de certains viscères dans un contexte clinique (Sarkar *et al.*, 2001). Récemment, l'imagerie cérébrale a permis d'étudier en détail la représentation corticale de la douleur viscérale (Aziz *et al.*, 2000; Hobson *et al.*, 2000; Hobson and Aziz, 2004; Hobson and Aziz, 2004). La douleur viscérale diffère de la douleur somatique par de nombreux aspects : imprécision de la localisation, augmentation tonique de l'activité musculaire, évocation de réponse intense du système nerveux autonome (modification du rythme cardiaque et de la pression artérielle).

À la différence de la douleur somatique dont la projection sur le cortex somatosensoriel primaire suit une présentation homunculaire, la douleur viscérale est essentiellement projetée sur le cortex somatosensoriel secondaire où la représentation spatiale est diffuse. Cette différence explique pourquoi la localisation de la douleur viscérale est diffuse. L'activation du cortex somatosensoriel secondaire au cours des épisodes de douleur chronique suscite également la mise en œuvre des structures limbiques ce qui explique l'intensité des épisodes neurovégétatifs observés au cours de ce type de douleur ainsi que l'importance de l'affect dans la perception de la douleur viscérale (Hobson and Aziz, 2003 ; Phillips *et al.*, 2003).

Conclusions

Une meilleure compréhension de la genèse et de l'interprétation des phénomènes douloureux est essentiel pour l'expérimentateur. Supposer qu'il suffit de bloquer la douleur avec des antalgiques opiacées pour rentrer dans les critères éthiques de l'expérimentation animale est une **erreur**. En effet, la douleur viscérale est quasiment insensible aux opiacées. De même il n'existe pas de substance pharmacologique capable actuellement de supprimer les douleurs neuropathiques. C'est pourquoi, il importe que l'expérimentateur se conforme aussi fidèlement que possible à la règle des 3R (Remplacement, Réduction et Raffinement) et qu'il suive les conditions de terminaison de l'expérience qu'il aura fixés lui-même a priori. Indépendamment de ces garde-fous, il devra **avant tout faire appel à son sens clinique** pour estimer, avec toutes les imperfections de cette évaluation, l'opportunité de mettre fin à l'expérience pour éviter une douleur non maîtrisable par des moyens pharmacologiques.

Glossaire

Thalamus : Une partie du cerveau situé sous les hémisphères cérébraux et près du troisième ventricule. Il est conçu comme une station de relais et d'association avec le cortex. Les boucles ainsi constituées sont impliquées dans la conscience.

Aires Limbiques : les aires limbiques comprennent différentes structures (amygdale, hippocampe gyrus cingulaire) et sont impliquées dans le traitement de la réponse émotionnelle à une situation donnée.

Afférents : apportent l'information de la périphérie au système nerveux central

Somatique : se rapporte à la peau et au muscle

Bibliographie

Adolphs, R., 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol*, 12(2) : 169-77.

Adolphs, R., 2002. Trust in the brain. *Nat Neurosci*, 5(3) : 192-3.

Aziz, Q. *et al.*, 2000. Cortical processing of human somatic and visceral sensation. *J. Neurosci*, 20 : 2657-2663.

Bateson, P., 1992. Do animals feel pain?, *New Sci*, 134(1818) : 30-3.

Beckstead, R. M. *et al.*, 1980. The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J Comp Neurol*, 190(2) : 259-82.

Blomqvist, A. *et al.*, 2000. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain*, 123 Pt 3 : 601-19.

Briley, M., 2003. New hope in the treatment of painful symptoms in depression. *Curr Opin Investig Drugs*, 4(1) : 42-5.

Brooks, J. and Tracey I., 2005. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *Journal Of Anatomy*, 207(1) : 19-33.

Cervero, F. and Laird J. M., 1999. Visceral pain. *Lancet*, 353(9170) : 2145-8.

Craig, A. D., 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*, 13(4) : 500-5.

Craig, A. D., 2003. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*, 26(6) : 303-7.

Craig, A. D., 2003. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*, 26 : 1-30.

Gebhart, G. F., 2000. J.J. Bonica Lecture--2000: Physiology, pathophysiology, and pharmacology of visceral pain. *Reg Anesth Pain Med*, 25(6) : 632-8.

Hobson, A. R. and Aziz Q., 2003. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. *News Physiol Sci*, 18 : 109-14.

Hobson, A. R. and Aziz Q., 2004. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: Has it helped our understanding?, *Gut*, 53(8) : 1198-1206.

Hobson, A. R. and Aziz Q., 2004. Brain processing of esophageal sensation in health and disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, 33(1) : 69-+.

Hobson, A. R. *et al.*, 2000. A cortical evoked potential study of afferents mediating human esophageal sensation. *Amer J Physiol Gastrointest L*, 279(1) : G139-G147.

Melzack, R. and Wall P. D., 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150 : 971-979.

Monamy, V., 1996. *Animal experimentation: A student guide to balancing the issues*, Australian and New Zealand council for the care of animals in research and teaching.

Phillips, M. L. *et al.*, 2003. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain*, 126(Pt 3) : 669-84.

Ringkamp, M. *et al.*, 2001. Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive A-fiber nociceptors. *J Neurosci*, 21(12) : 4460-4468.

Sarkar, S. *et al.*, 2001. Central neural mechanisms mediating human visceral hypersensitivity. *Amer J Physiol Gastrointest L*, 281(5) : G1196-G1202.

Siddall, P. J. and Cousins M. J., 1995. Pain mechanisms and management: an update. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*, 22(10) : 679-88.

Trivedi, M. H.,2004. The link between depression and physical symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6(Suppl 1) : 12-6.

Veissier, I., 1999. Expérimentation animale: biologie, éthique, réglementation. *INRA Prod. Anim.* 12(5) : 365-375.

Yasui, Y. *et al.*, 1991. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol*, 303(3) : 355-74.