

## Séance de travail

Mercredi 15 juin 2005

# Physiologie et physiopathologie des douleurs orofaciales

Radhouane DALLEL \*, Daniel VOISIN\*

### RÉSUMÉ

*Le chirurgien dentiste est chaque jour confronté à des patients dont la consultation est motivée par la douleur. Ainsi les douleurs dentaires sont sans doute parmi les douleurs aiguës les plus communes. Mais il n'est pas rare de se trouver en présence d'une douleur orofaciale chronique, dont le traitement apparaît comme un objectif riche en perspectives pour notre profession. Il est donc indispensable que le chirurgien dentiste soit capable de dépister et diagnostiquer ces douleurs invalidantes qui représenteraient la septième cause d'arrêt de travail en France. Il doit aussi savoir orienter les patients afin d'assurer une prise en charge thérapeutique la plus efficace possible. Les douleurs chroniques de la sphère orofaciale sont principalement la névralgie trigéminalle essentielle, les algies orofaciales idiopathiques, l'algie vasculaire de la face, les arthromyalgies et la migraine. Elles ont en commun de survenir dans un territoire dont l'innervation somesthésique dépend du nerf trijumeau. Toutes sont aussi souvent difficiles à traiter et ces difficultés résultent en partie d'une compréhension imparfaite de leur physiopathologie. Pour mieux comprendre les mécanismes des algies orofaciales et ainsi pouvoir mieux les traiter, un préalable indispensable est l'approfondissement de nos connaissances sur les mécanismes de la nociception dans le système trigéminal.*

*La nociception concerne les mécanismes élaborés en réponse à une stimulation menaçant l'intégrité de l'organisme ou stimulation nociceptive. Une telle stimulation est détectée à la périphérie, par des nocicepteurs constitués des terminaisons libres de fibres de petit calibre, myélinisées (A) ou non (C). Les terminaisons centrales de ces fibres aboutissent dans le complexe sensitif du trijumeau. Les cellules nerveuses de second ordre qui répondent aux stimulus nociceptifs sont principalement localisées dans les couches I, II et V du sous-noyau caudal et dans le sous-noyau oral. Certains neurones répondent de façon spécifique aux stimulations nociceptives, d'autres répondent également à des stimulations indolores : on les appelle neurones à convergence. Ils sont surtout localisés dans la couche V du sous-noyau caudal et dans le sous-noyau*

\* Inserm, E216, Université Clermont 1, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000 France.

*oral. À partir du complexe sensitif du trijumeau les messages nociceptifs sont transmis, via différents relais comme le thalamus ou l'aire parabrachiale, vers des structures supérieures qui participent à l'intégration de différents aspects : sensori-discriminatif et affectivo-émotionnel, pour donner lieu à une expérience douloureuse. Dans toutes ces structures et dès l'étage segmentaire, le message nociceptif est modulé, amplifié ou inhibé en fonction de la situation physiologique, émotionnelle, cognitive du sujet et des autres messages sensoriels qu'il reçoit. De plus, la sensibilité nociceptive peut évoluer de façon complexe dans le temps en fonction de la durée ou de la répétition éventuelle de la stimulation. Cette évolution répond à la mise en jeu de phénomènes de sensibilisation, qui concernent le système nerveux périphérique comme le système nerveux central. Ils peuvent conduire dans un délai bref à des douleurs exagérées.*

## INTRODUCTION

### Qu'est-ce que la douleur ?

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage corporel réel ou potentiel ou bien décrite en de tels termes. La douleur est toujours subjective. La douleur n'est pas un stimulus et il n'existe pas de "voies spécifiques de la douleur". Qu'un stimulus donné soit perçu comme douloureux ou non, dépend de sa nature, de l'état physiologique, émotionnel et cognitif et de l'expérience du sujet qui reçoit ce stimulus (45).

La douleur peut être un phénomène aigu ou devenir chronique. Les douleurs chroniques sont habituellement divisées en douleurs nociceptives ou inflammatoires, et douleurs neuropathiques. Les premières résultent d'une lésion tissulaire associée à une inflammation, les secondes sont initiées ou causées par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux. Plus récemment les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ont été différenciées des douleurs inflammatoires, car leurs mécanismes moléculaires sont différents (39).

La douleur résulte généralement de l'activation des nocicepteurs qui constituent les terminaisons libres de fibres de petit calibre, myélinisées (A) ou non (C). Bien que les fibres myélinisées de gros calibre de type  $A\beta$  ne répondent pas aux stimulus nociceptifs, elles sont nécessaires pour percevoir normalement la douleur. En leur absence, toute douleur est ressentie indistinctement comme une sensation cuisante (5). Les terminaisons centrales de ces fibres aboutissent au niveau du complexe sensitif du trijumeau. À partir de ce complexe, 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 (29, 58). Toutes ces structures participent à l'intégration des différents aspects de la douleur : sensori-discriminatif et affectivo-émotionnel.

[Il est cependant important de noter que la douleur ne résulte pas du transfert passif d'une information nociceptive détectée à la périphérie et véhiculée jusqu'à d'éventuels centres de la douleur, mais d'un traitement actif de l'information par les système nerveux périphérique et central. Ainsi, à tous les niveaux, le message nociceptif est modulé, amplifié ou inhibé en fonction de la situation physiologique, émotionnelle, cognitive du sujet et des autres messages sensoriels qu'il reçoit. Les mécanismes de contrôle du message douloureux existent dès l'étage segmentaire comme par exemple le mécanisme de *gate control*, ou émanent de structures suprasegmentaires (46).

Finalement, la sensibilité nociceptive peut évoluer de façon complexe dans le temps en fonction de la durée ou de la répétition éventuelle de la stimulation. Cette évolution traduit la mise en jeu de phénomènes de sensibilisation, qui concernent le système nerveux périphérique comme le système nerveux central (73). Ils peuvent conduire à bref délai à des douleurs exagérées.

### **Progrès et questions soulevées par la recherche sur la douleur**

Au cours de ces dernières années, des progrès remarquables ont été accomplis dans le domaine de la recherche fondamentale sur la douleur, de l'échelon moléculaire à la maladie (33). Au niveau des nocicepteurs, les mécanismes de la transduction thermique ont été en partie élucidés grâce aux approches de la biologie moléculaire (11, 42), le rôle des canaux sodiques des fibres périphériques dans la douleur chronique souligné, ainsi que celui de récepteurs ioniques (à l'ATP) et des facteurs neurotrophiques (34), les systèmes de seconds messagers impliqués dans l'inflammation ont été identifiés (33). Au niveau du premier relais sensoriel se produisent des phénomènes complexes de plasticité fonctionnelle, qui se traduisent par une modification de l'excitabilité des neurones nociceptifs de second ordre des cornes dorsales. Les mécanismes synaptiques de cette plasticité, les voies de signalisation intracellulaires impliquées (73) et le rôle des propriétés intrinsèques des neurones post-synaptiques (17) ont été en partie révélés. À tous les niveaux, les systèmes de modulation exercent une action fondamentale. Les études en imagerie cérébrales ont permis de dévoiler la complexité des mécanismes suprasegmentaires dans le traitement de l'information douloureuse (10, 58) et l'importance des contrôles descendants exercés par le cerveau (46). L'intérêt de la recherche sur la douleur se porte également sur l'influence du terrain génétique (49), du milieu hormonal (42) et du sexe (7, 48).

Sur le plan de la recherche clinique, les avancées ont été moins nombreuses : elles concernent en premier l'amélioration de la prise en charge des patients (prescription d'antalgiques en fonction d'une échelle analgésique, utilisation de moyens non pharmacologiques). Mais un nombre relativement important de malades douloureux chroniques demeurent insuffisamment soulagés, malgré l'emploi optimal de traitements antalgiques. Et il est peu probable que de nouvelles découvertes pharmacologiques dévoilent l'existence d'une nouvelle molécule "magique" (8). La

deuxième avancée a donc été de constater que le choix thérapeutique en matière de douleur doit reposer sur l'analyse précise des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le syndrome douloureux. En effet, la principale cause des échecs tient aux difficultés à établir un diagnostic précis des mécanismes à l'origine de la douleur (16, 61). Ainsi, sont souvent pris en compte les seuls critères étiologiques ou symptomatiques. Or, une pathologie peut donner lieu à différents symptômes par l'intermédiaire de différents mécanismes et un même symptôme douloureux peut dépendre de plusieurs mécanismes. Des symptômes différents peuvent être également sous-tendus par le même mécanisme. Il est donc nécessaire d'utiliser devant ces douleurs réfractaires des outils qui permettront le diagnostic des mécanismes : analyse précise de la symptomatologie avec évaluation sensorielle quantitative de toutes les modalités ; identification des tissus (cutané, musculaire ou viscéral) en souffrance ; utilisation éventuelle de tests pharmacologiques comme outils diagnostiques. Aucun modèle animal ne reproduit avec fidélité la pathologie humaine. Mais on peut supposer que quelques-uns des mécanismes élémentaires observés sur les modèles animaux sont à l'œuvre quand un être humain souffre. Malgré la complexité des données fondamentales, toujours plus nombreuses, on peut donc espérer que des progrès thérapeutiques suivront notre meilleure compréhension des mécanismes de la douleur.

## **LES DOULEURS OROFACIALES**

### **Les douleurs orofaciales, douleurs fréquentes et invalidantes**

De nombreuses douleurs s'expriment dans l'aire innervée par le nerf trijumeau. Ainsi, les douleurs dentaires sont probablement les douleurs aiguës les plus communes (36) et de nombreuses douleurs chroniques existent dans l'aire innervée par le trijumeau. Névralgie trigéminalle essentielle, algies orofaciales idiopathiques, algie vasculaire de la face, arthromyalgies et migraines ont en commun d'être, dans une certaine mesure, spécifiques de la région, et sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques mal définis. À ce titre, les douleurs chroniques de l'extrémité céphalique sont parmi les plus invalidantes et les plus difficiles à traiter (65). Elles seraient responsables de plus de congés de maladie que n'importe quel autre type de douleur.

### **Spécificité des douleurs orofaciales**

Alors que des progrès remarquables ont été effectués dans la compréhension des mécanismes médullaires de la douleur, les modes de contrôle et de transmission des informations nociceptives dans les structures trigéminales du tronc cérébral restent à découvrir. Les raisons d'étudier la physiologie de la nociception trigéminalle sont donc spécifiques, mais le système trigéminal représente aussi un modèle intéressant pour l'étude de la douleur en général. Plusieurs indices soulignent l'importance de la somesthésie orale et péri-orale dans l'économie générale de l'individu. En effet, la densité des récepteurs est plus grande au niveau des lèvres ou de la langue que

partout ailleurs dans le corps (19). De même, l'étendue de la représentation thalamique ou corticale et les implications comportementales et psychologiques de la sphère orofaciale sont plus importantes que celles des autres régions corporelles (35). De plus, certaines particularités anatomiques et fonctionnelles distinguent les systèmes trigéminal et spinal. Le trijumeau possède par exemple des structures spécialisées, la pulpe dentaire, la cornée ou les méninges, qui sont essentiellement innervées par des fibres fines myélinisées ou amyéliniques. La stimulation de ces tissus permet donc de recruter un groupe homogène de fibres afférentes. La douleur est généralement considérée comme la seule sensation évoquée par la stimulation de ces tissus. La compréhension de la physiopathologie des algies céphaliques est donc un préalable à l'amélioration des thérapeutiques : elle impose un approfondissement de nos connaissances fondamentales sur le système trigéminal. Dans cette revue, nous résumons les récents développements qui permettent de mieux comprendre les mécanismes de la nociception trigéminal.

## MÉCANISMES PÉRIPHÉRIQUES

### **Nocicepteurs et sensations évoquées par la stimulation des fibres afférentes primaires**

Les messages nociceptifs prennent naissance à la périphérie, au niveau des nocicepteurs que constituent les terminaisons libres des fibres myélinisées A $\delta$  et des fibres amyéliniques C. Les fibres nerveuses C sont principalement divisées en deux contingents en fonction de leur nature neurochimique (32, 63). Les premières, dites "peptidergiques", synthétisent des peptides comme la substance P ou le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), et sont sensibles au facteur de croissance NGF (nerve growth factor) dont elles expriment les récepteurs spécifiques. Ce sont ces fibres qui sont à l'origine de l'inflammation neurogène (2, 9). Les secondes sont dites "non peptidergiques" car elles ne synthétisent ni la substance P ni le CGRP 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 (32, 63). Elles sont également définies par la présence du proto-oncogène tyrosine-kinase RET, récepteur d'une autre famille de facteurs de croissance, celle du *glial derived neurotrophic factor* (GDNF) (3), et d'une sous-classe de récepteurs purinergiques (P2X3). Elles se caractérisent en outre par une forte densité de canaux sodiques insensibles à la tétradotoxine Nav1.8 (66). Les deux contingents utilisent très probablement le glutamate comme neurotransmetteur principal (32, 63).

On trouve les nocicepteurs au niveau des tissus cutanés, pulpaire, parodontaux, musculaires, articulaires ou viscéraux. Il est à noter que certaines structures trigéminales, comme la cornée ou la pulpe dentaire, semblent contenir une grande proportion de nocicepteurs. D'autre part, l'existence de deux catégories de fibres, A $\delta$  et C, permet d'expliquer le phénomène de double douleur déclenchée chez l'homme par l'application d'un stimulus nociceptif. La première douleur, à type de piqure, est bien localisée ; elle apparaît très rapidement après le stimulus et corres-

pond à l'activation de nocicepteurs connectés aux fibres A $\delta$ . La seconde, souvent à type de brûlure, survient plus tardivement ; elle est diffuse, mal localisée et correspond quant à elle, à l'activation de nocicepteurs connectés aux fibres plus lentes, amyéliniques. Il est à noter que l'activation des fibres amyéliniques musculaires déclenche plutôt une sensation de crampe (40).

### Sensibilisation périphérique

Une caractéristique intéressante des nocicepteurs est leur faculté à être "sensibilisés". Ce phénomène de "sensibilisation" se traduit par un abaissement de leur seuil d'activation et par une augmentation de l'intensité de leur réponse évoquée par une stimulation nociceptive, que celle-ci soit appliquée directement sur leur champ récepteur ou dans son voisinage immédiat. Au niveau périphérique, une lésion tissulaire (extraction d'une dent de sagesse par exemple) ou nerveuse est responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires (fig. 1).

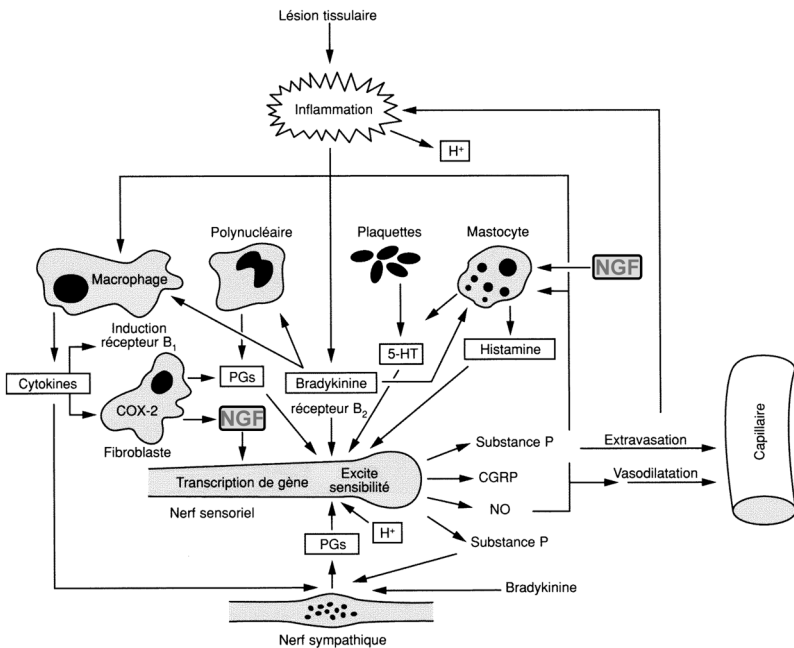


Fig. 1 – Représentation schématique des différents médiateurs périphériques impliqués dans les processus inflammatoires nociceptifs.

Des médiateurs chimiques sont libérés au niveau de la lésion, dont certains (bradykinine, histamine) sont capables d'activer directement les nocicepteurs alors que

d'autres (prostaglandines) n'ont pas d'effets activateurs directs mais sensibilisent les nocicepteurs à toute stimulation ultérieure. Ces médiateurs, en diffusant dans les tissus sains avoisinant la lésions, vont élargir la zone sensible. Des peptides [ex : substance P (SP) et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)] sont également libérés par les nocicepteurs préalablement excités et sensibilisés ; ils induisent une vasodilatation locale et une dégranulation des mastocytes, elles-mêmes à l'origine de la libération d'autres substances excitatrices, notamment l'histamine. Ce processus a été décrit sous le terme d'inflammation neurogène et permet d'expliquer l'élargissement "en tache d'huile" du phénomène d'hyperalgésie secondaire (5, 32, 63).

Récemment, a été rapportée l'existence d'une proportion relativement importante de nocicepteurs appelés "nocicepteurs silencieux" connectés aux fibres C cutanées, viscérales ou articulaires, ne répondant pas, à l'état normal, aux stimulations mécaniques et thermiques nociceptives mais devenant sensibles à ces stimulations après une inflammation ou l'application d'irritants chimiques tel que l'histamine ou la bradykinine (5, 63). Ces modifications de sensibilité des nocicepteurs sont considérées comme en partie responsable de l'hyperalgésie primaire (5, 32, 63).

### **Les facteurs de croissance**

Le facteur de croissance neuronale (NGF) semble avoir un rôle important dans les phénomènes périphériques. Cette substance est élaborée par certaines cellules comme les fibroblastes, les cellules de Schwann, ou encore les cellules immunitaires et elle a un rôle différent en fonction de l'âge de l'individu ou de son stade de développement. Chez l'embryon, le NGF a un rôle trophique. Il assure le développement et la survie des fibres nerveuses sensorielles (A $\delta$  et C) et des fibres sympathiques. En effet, l'administration d'un antagoniste du NGF chez le rat foetus entraîne une dégénérescence importante (80 %) des fibres nerveuses de petit calibre alors qu'elle n'a aucune action sur les grosses fibres (31). De plus, les animaux déficients en récepteurs NGF (appelés tyrosine kA) présentent en général une absence de réponse comportementale aux stimulations nociceptives. Enfin, récemment une équipe japonaise a montré que des patients atteints d'une insensibilité congénitale à la douleur présentaient une altération du récepteur au NGF (30).

Chez le nouveau-né, le NGF assure le maintien du phénotype des fibres nerveuses et notamment de leurs caractéristiques physiologiques. Il a été montré qu'après un traitement avec une substance anti-NGF pendant la période postnatale (0-5 semaines), les fibres nerveuses qui initialement ne répondaient qu'à des stimulations mécaniques nociceptives deviennent sensibles à des stimulations mécaniques non nociceptives comme par exemple le frôlement de la peau avec un pinceau (60).

Chez l'adulte, le NGF est nécessaire au bon fonctionnement physiologique des fibres nerveuses sensorielles. Il régule la libération par les nocicepteurs des neuropeptides comme la SP et le CGRP, et intervient dans les processus inflammatoires et

les phénomènes d'hyperalgésie (fig. 1). En effet, au cours d'une inflammation le taux de NGF libéré par les cellules (fibroblastes, les cellules de Schwann ou les cellules immunitaires) augmente fortement. D'autre part, l'administration d'une substance anti-NGF réduit massivement la libération de neuropeptides ainsi que les signes d'hyperalgésie (34).

Chez l'homme, l'administration sous-cutanée ou intraveineuse (0.03-1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) de NGF (55) provoque une douleur musculaire modérée qui intéresse surtout les muscles masticateurs (masséter). Cette douleur, que les patients décrivent comme étant similaire à celle observée après un excès de travail musculaire, est aggravée par la déglutition et la mastication, son intensité et sa durée variant également avec la dose injectée. Par exemple, après une injection sous-cutanée, certains patients rapportent des douleurs au niveau du site d'injection pendant 49 jours. Notons que les femmes semblent plus susceptibles au NGF que les hommes.

Ces données suggèrent que les facteurs de croissance pourraient jouer un rôle important dans les douleurs musculaires orofaciales et qu'ils constituent de ce fait une voie de recherche assez intéressante.

## MÉCANISMES CENTRAUX

### Mécanismes physiologiques segmentaires des douleurs orofaciales

La sensibilité somatique de la face, des cavités buccale, nasales et des méninges est assurée pour l'essentiel, par les trois branches du nerf trijumeau (fig. 2) : les nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. 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. Ils se distribuent ensuite au niveau du complexe sensitif du trijumeau qui constitue le premier relais central des informations somesthésiques orofaciales. 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 (fig. 2). Ce dernier possède trois subdivisions qui sont de la plus rostrale à la plus caudale, le sous-noyau oral (Sp5O), le sous-noyau interpolaire et le sous-noyau caudal (Sp5C), dont la structure laminaire prolonge celle de la corne dorsale de la moelle épinière.

### Le sous-noyau caudal

Le Sp5C prolonge rostralement, sans interruption, la corne dorsale de la moelle. Sa limite caudale se situe entre les segments cervicaux C2 et C3 de la moelle chez le rat. Il présente une organisation laminaire en 5 couches (fig. 5B). Les cellules nerveuses qui répondent aux stimulus nociceptifs sont principalement localisées au niveau des couches I, II et V du Sp5C (28, 56). Certains neurones répondent de façon spécifique aux stimulations nociceptives, on les appelle nociceptifs spécifiques, et ils sont

essentiellement localisés dans les couches superficielles (I-II) du Sp5C. D'autres répondent également à des stimulations indolores : on les appelle neurones à convergence et ils sont surtout localisés au niveau de la couche V du Sp5C.

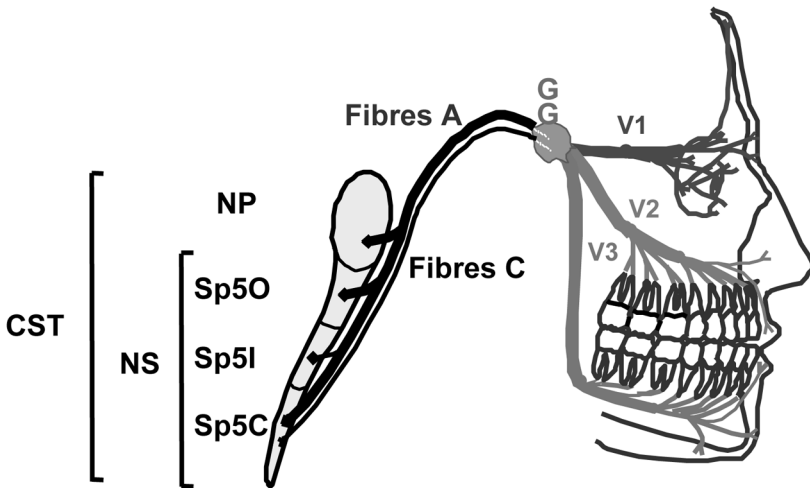


Fig. 2 – Schéma illustrant l'organisation du complexe sensitif du trijumeau et de ses afférences.

Abréviations – CST : complexe sensitif du trijumeau ; GG : ganglion de Gasser ; NP : noyau principal ; NS : noyau spinal ; Sp5O : sous-noyau oral ; Sp5I : sous-noyau interpolaire ; Sp5C : sous-noyau caudal ; V1 : nerf ophtalmique ; V2 : nerf maxillaire ; V3 : nerf mandibulaire.

Classiquement, le Sp5C est considéré comme la principale structure impliquée dans le traitement et le transfert des informations nociceptives et thermiques. En effet, dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les premières observations anatomo-cliniques ont amené à suggérer 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 (21). De plus, chez l'homme comme chez l'animal, la section chirurgicale de la racine descendante du trijumeau entraînant la désafférentation du seul Sp5C (tractotomie à l'obex) est également capable de produire une anesthésie thermo-algique du côté lésé sans

modification notable de la sensation tactile (62). Ces données ont permis d'attribuer au seul Sp5C 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 (74). Seules des sections plus rostrales ou la destruction du sous-noyau oral sont efficaces (22). 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 (12, 14). Par exemple, une tractotomie à l'obex n'abolissait ni les comportements algiques oraux chez le rat (52), ni la réponse des neurones du thalamus ventrobasal à la stimulation douloureuse orofaciale (57). Par ailleurs, il a été mis en évidence, dans le sous-noyau oral, l'existence de deux types de neurones nociceptifs dont les champs récepteurs sont localisés dans (ou autour de) la cavité buccale (12, 14). 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 (fig. 3). 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 électriques ou mécaniques appliquées sur leur champ récepteur (12). De plus, leurs réponses sont facilitées par l'inflammation (25), par une désafférentation (27) ou encore lors du phénomène de *windup* (14). 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 (fig. 3C). À l'opposé, ces réponses sont sous l'influence de contrôles inhibiteurs descendants (14). Sur le plan pharmacologique, elles sont inhibées de façon réversible par la naloxone, par l'injection intraveineuse de morphine (14), et majorées par le blocage des récepteurs glycinergiques (59). Enfin, le *windup* des neurones à convergence du sous-noyau oral dépend en partie de l'activation des récepteurs du glutamate de type NMDA (54) et des récepteurs de la substance P de type NK1 (69).

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 (15, 23). 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 (1). 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.

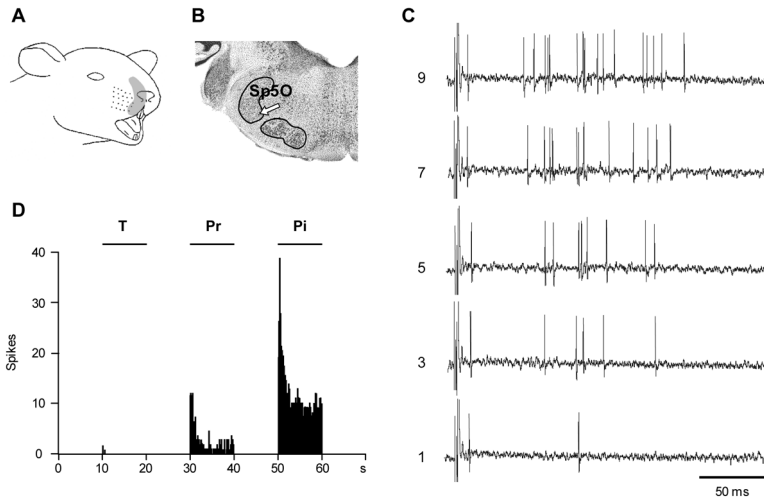


Fig. 3 – Caractéristiques électrophysiologiques d'un neurone à convergence du sous-noyau oral.

A : champ récepteur du neurone. B : Coupe histologique du tronc cérébral indiquant le site d'enregistrement. C : Réponse du neurone à des stimulations mécaniques d'intensité croissante (T : tact, Pr : Pression, Pi : pincement). D : exemple de sommation temporelle (*windup*) du neurone induite par l'application de stimulations électriques répétitives du champ récepteur du neurone (0,66 Hz, 0,2 ms,  $3 \times$  seuil d'activation des fibres C).

Abréviation – Sp5O : sous-noyau oral.

### 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. Sous-noyau oral et couche V présentent également d'autres points communs, tant anatomiques [absence de récepteurs opioïdes, présence d'un très faible nombre de terminaisons de fibres C (13)] que fonctionnels. Alors que la morphine n'a pas

d'effet direct sur les réponses des neurones du sous-noyau oral (13) ou de la couche V (20) lors de la stimulation des fibres C, elle inhibe ces mêmes réponses lorsqu'elle est injectée dans les couches superficielles correspondantes du Sp5C ou de la corne dorsale de la moelle épinière (fig. 4). En accord avec ces données, l'inhibition pharmacologique (37) ou la lésion (52) du Sp5C 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. 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 Sp5C et sous-noyau oral et répondant aux stimulations nociceptives sont localisés dans les couches superficielles du Sp5C (fig. 5), où se terminent les fibres trigéminales de type C (67). 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 Sp5C.

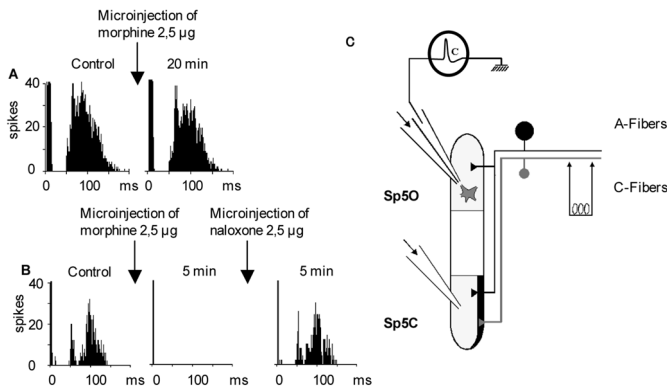


Fig. 4 – Effet de micro-injections de morphine dans le Sp5O (A) ou dans le Sp5C (B) sur les réponses d'un neurone à convergence du sous-noyau oral induites par l'application de stimulation électrique répétitive.

On note que la micro-injection de morphine dans le Sp5O (A) n'a aucun effet sur les réponses du neurone enregistré. En revanche, la micro-injection de morphine dans le Sp5C (B) entraîne une abolition rapide et totale des réponses du neurone ; les effets de la morphine sont renversés par la micro-injection de naloxone dans le Sp5C.

Abréviations – Sp5O : sous-noyau oral ; Sp5C : sous-noyau caudal

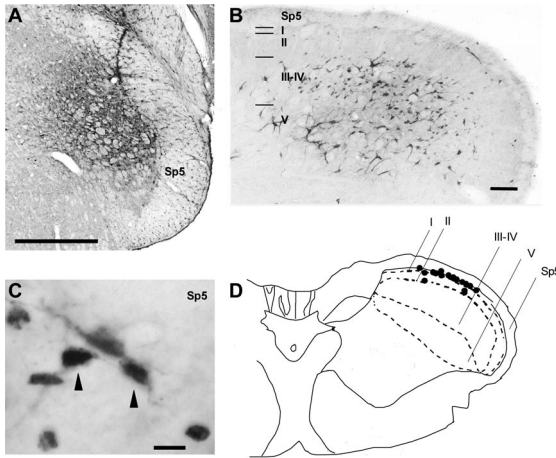


Fig. 5 – Des connexions intratrigéminales relient les messages nociceptifs de type C des couches superficielles du Sp5C vers le sous-noyau oral.

A : Exemple de site d'injection de traceur rétrograde (fluorogold) localisé dans la partie ventrale du sous-noyau oral (barre de calibration = 500  $\mu\text{m}$ ). B : Image illustrant la distribution des neurones immuno-positifs pour le fluorogold dans le Sp5C (barre de calibration = 100  $\mu\text{m}$ ). C : Image à fort grossissement de neurones immuno-positifs pour le fluorogold et exprimant la protéine Fos (têtes de flèches) dans la couche I du Sp5C (barre de calibration = 10  $\mu\text{m}$ ). D : Distribution des neurones doublement marqués (immunopositifs pour Fos et le fluorogold) au niveau du Sp5C. L'expression de la protéine Fos a été induite par une stimulation chimique nociceptive orofaciale.

Abréviation – Sp5 : racine descendante du trijumeau.

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. À la différence de la moelle épinière, 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 Sp5C (fig. 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 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 (71). Cependant, le message nociceptif active simultanément des récepteurs NMDA localisés dans les couches superficielles du Sp5C, 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 (71). Le modèle trigéminal permet donc de montrer qu'il existe, dès le niveau segmentaire, un ajustement permanent de l'amplification du message douloureux.

### **MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES SEGMENTAIRES DES DOULEURS OROFACIALES**

Lorsque les messages nociceptifs sont très intenses, suite à une lésion tissulaire ou nerveuse par exemple, ils peuvent provoquer des changements plus ou moins durables de l'excitabilité des neurones centraux, responsables de la persistance d'une sensation douloureuse même après la guérison de la lésion périphérique. Deux types de modifications ont été décrits : une hyperexcitabilité de neurones centraux et des remaniements histologiques centraux.

#### **Hyperexcitabilité centrale**

Ces phénomènes peuvent être déclenchés expérimentalement par une stimulation électrique, chimique ou une lésion tissulaire périphérique. L'activation des fibres afférentes non myélinisées C est particulièrement efficace pour déclencher de tels effets. Ainsi, une stimulation électrique de haute intensité des afférences musculaires fines, par exemple du nerf grand hypoglosse (XII) pendant une minute, augmente l'excitabilité des neurones nociceptifs du Sp5C du rat et ceci pendant environ 15 à 30 minutes (26). Pour des raisons inconnues, les messages nociceptifs venant des fibres C musculaires ou articulaires sont beaucoup plus efficaces que les messages nociceptifs cutanés pour induire des changements prolongés, aussi bien au niveau de la corne dorsale de la moelle que du Sp5C (70, 72). Cette différence a été attribuée à une différence dans la quantité de neuropeptides (par exemple la SP) libérés par les fibres C musculaires et cutanées (43).

L'hyperexcitabilité centrale peut intéresser les différentes composantes fonctionnelles des neurones, qu'elles soient temporelles ou spatiales. On note principalement une augmentation ou l'apparition d'une activité spontanée, une extension des champs récepteurs des neurones, une augmentation de l'amplitude et de la durée de la décharge des neurones ou une baisse du seuil. Dans cette revue nous décrirons quelques situations expérimentales illustrant ces modifications de l'excitabilité neuronale.

### Composantes temporelles

Lorsqu'une stimulation électrique intense est répétée à une intensité constante et à une fréquence de 0,3-2 Hz, on observe que la réponse du neurone liée à la mise en jeu des fibres C augmente d'un stimulus au suivant (fig. 3C). Ce phénomène, appelé *windup*, illustre l'existence de mécanismes de sommation temporelle, qui modulent, dès le niveau médullaire, la transmission des messages nociceptifs (13). Il est maintenant considéré comme une manifestation élémentaire de la sensibilisation centrale à la douleur, à la base du développement et de la maintenance des phénomènes hyperalgésiques (4). Bien qu'il mette en jeu des mécanismes synaptiques impliquant les récepteurs NMDA, le *windup* dépend de façon cruciale de l'expression des propriétés de plateau endogènes des neurones spinaux (51)

### Composantes spatiales

Deux observations illustrent les changements de la composante spatiale des neurones nociceptifs trigéminaux. La première observation est relative à la modification de l'excitabilité des neurones nociceptifs trigéminaux ayant un champ récepteur purement cutané, c'est-à-dire non activé par la stimulation des tissus profonds (25) à la suite d'une inflammation musculaire (dans le masséter) induite par l'injection d'huile de moutarde (irritant spécifique des fibres C). Il a été montré que l'inflammation musculaire entraîne une extension du champ récepteur cutané, une augmentation de la réponse spontanée et/ou évoquée du neurone. Ces données montrent la sensibilité des neurones nociceptifs cutanés aux influences facilitatrices transmises par les afférences musculaires nociceptives. Ainsi, une lésion tissulaire musculaire est capable de provoquer une hyperalgésie cutanée à distance. Ces modifications pourraient contribuer aux douleurs référées observées après lésion des tissus cranio-faciaux profonds.

La seconde observation concerne les effets d'une inflammation (induite par l'injection d'huile de moutarde) sur les caractéristiques des neurones nociceptifs du Sp5C ayant un champ récepteur mixte musculaire et cutané (fig. 6). L'injection d'huile de moutarde dans le champ récepteur musculaire d'un neurone induit une augmentation de la taille des composantes cutanée et musculaire, alors que l'application de l'irritant chimique dans le champ récepteur est incapable d'induire une modification de la composante musculaire du champ récepteur mais entraîne une augmentation de la taille de la composante cutanée (75). Ceci suggère que les désordres sensoriels sont plus marqués pour la douleur musculaire que pour celle des tissus cutanés, ce qui est en accord avec les données cliniques. Ces phénomènes pourraient expliquer le caractère diffus et mal localisé des douleurs musculaires.

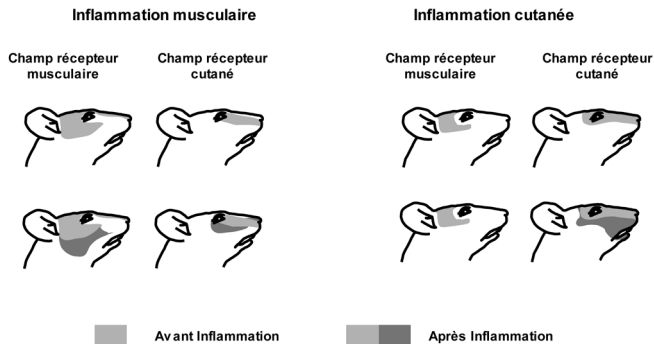


Fig. 6 – Modifications de la taille des champs récepteurs mixtes (musculaire et cutané) des neurones nociceptifs trigéminaux correspondants, consécutives à une inflammation induite par l'injection d'huile de moutarde dans ce champ récepteur du neurone. Noter que l'inflammation musculaire provoque une extension de la composante cutanée et musculaire du champ récepteur du neurone, alors que l'inflammation cutanée ne modifie que la composante cutanée du champ récepteur (modifiée d'après Yu *et al.*, 1993).

### Remaniements histologiques

Les lésions nerveuses induisent également des remaniements de l'organisation topographique des terminaisons centrales des afférences primaires et des neurones du complexe sensitif du trijumeau. Ainsi, après section d'un nerf périphérique, les afférences de gros diamètre A $\beta$  qui véhiculent les messages non nociceptifs et se terminent dans les couches III-IV, envoient des ramifications vers la couche II du Sp5C (38). Cette réorganisation pourrait être responsable de certains symptômes douloureux tels que l'allodynie, dans la mesure où les neurones de la couche II activés normalement et exclusivement par des stimulations nociceptives pourraient dans ces conditions l'être aussi par des stimulations non nociceptives. Par ailleurs, la stimulation excessive des récepteurs NMDA liée à une activation permanente des fibres de petit diamètre (décharges ectopiques) pourrait induire des effets excitotoxiques entraînant la destruction d'interneurones inhibiteurs locaux et donc une altération des systèmes de contrôle, responsable en conséquence d'une augmentation de l'excitabilité des neurones. Dans ces phénomènes, le NGF joue également un rôle important puisque l'administration de NGF empêche ces remaniements histologiques (6).

### Mécanismes neurochimiques

Ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires susceptibles de conduire à une sensibilisation centrale des neurones trigéminaux ont fait l'objet de multiples investigations (fig. 7). Une large part est attribuée aux acides aminés

excitateurs (AAE) dans les mécanismes sous-tendant l'augmentation de l'excitabilité des neurones. Les AAE (glutamate et aspartate) libérés par les afférences primaires excitent les neurones nociceptif trigéminaux qui transmettent les informations vers les centres supérieurs. Leurs effets sont médiés par deux types de récepteurs présents au niveau des neurones nociceptifs : des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et des récepteurs non NMDA. L'activation des récepteurs NMDA induit des modifications durables de l'excitabilité des neurones nociceptifs trigéminaux (26). En effet, l'application par microélectrophorèse de glutamate sur la membrane d'un neurone induit un accroissement considérable de la taille de son champ récepteur. Le rôle des récepteurs NMDA a été également étudié en évaluant l'effet des antagonistes NMDA sur les réponses des neurones nociceptifs. Par exemple, l'administration de kétamine (64) ou de MK-801 (24, 26) réduit la facilitation des réponses de neurones nociceptifs.

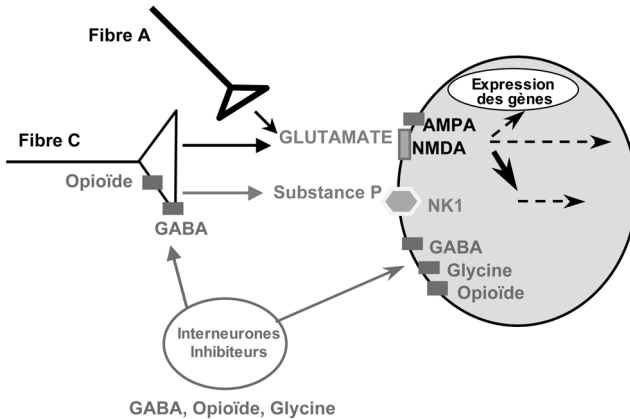


Fig. 7 – Schéma illustrant les mécanismes cellulaires sous-tendant la sensibilisation des neurones nociceptifs trigéminaux.

Abréviations – AMPA : Ga-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isolaxone propionate ; NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate ; NK1 : Neurokinine 1.

Les modifications de l'excitabilité des neurones centraux dépendent également de neuropeptides comme la substance P (SP) qui agit préférentiellement sur les récepteurs à la neurokinine de type NK1 (44). La substance P est libérée en abondance dans les couches superficielles de Sp5C à la suite de stimulations nociceptives intenses ou d'une inflammation. Lorsqu'elle est appliquée par microélectrophorèse ou par voie intrathécale, la SP ne modifie pas l'activité spontanée des neurones mais agit plutôt en renforçant les réponses évoquées par une stimulation nociceptive. Ceci suggère que la SP se comporte comme un neuromodulateur des messages nociceptifs (68). C'est ainsi que des antagonistes de la SP bloquent la facilitation des

réponses des neurones induites par une inflammation alors qu'ils n'ont aucun effet sur les réponses nociceptives induites chez l'animal sain (24, 54).

Par conséquent, l'activation combinée des récepteurs de la SP et des récepteurs NMDA pourrait constituer un mécanisme de sensibilisation participant au développement de l'hyperalgésie chez certains patients (18).

Dans le noyau spinal du trijumeau, de puissants mécanismes inhibiteurs permettent de focaliser les messages nociceptifs provenant de la périphérie afin de produire une réponse adaptée aux conditions physiologiques (fig. 7). Ils dépendent de la présence de nombreux interneurons inhibiteurs locaux qui synthétisent et libèrent des acides aminés inhibiteurs comme l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), la glycine ou encore des peptides inhibiteurs comme les peptides opioïdes (46). Des influences inhibitrices s'exercent également à l'étage segmentaire ; elles utilisent comme médiateurs la noradrénaline ou la sérotonine (46). Le rôle fondamental de ces mécanismes inhibiteurs est suggéré par la survenue de manifestations douloureuses intenses chez l'animal après blocage pharmacologique des récepteurs inhibiteurs de la glycine ou du GABA (47). De plus, chez l'homme, une réduction de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs par perte neuronale, diminution de la libération de neurotransmetteur ou altération des contrôles descendants pourrait participer à la genèse des douleurs chroniques (50).

## CONCLUSION

Les données présentées ci-dessus montrent la diversité et la multiplicité des voies et relais nociceptifs qui modulent, dès la périphérie 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 données fondamentales montrent que les mécanismes possibles des douleurs sont multiples et parfois intriqués. 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.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ahissar E, Sosnik R, Haidarliu S. Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* 406 : 302-306, 2000.
2. Amann R, Schuligoi R, Holzer P, Donnerer J. The non-peptide NK1 receptor antagonist SR140333 produces long-lasting inhibition of neurogenic inflammation, but does not influence acute chemo- or thermnociception in rats. *Naunyn Schmied Arch Pharmacol* 352 : 201-205, 1995.

3. Baloh RH, Enomoto H, Johnson EM, Milbrandt J. The GDNF family ligands and receptors implications for neural development. *Curr Opin Neurobiol* 10 : 103-110, 2000.
4. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord : cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 54 : 349-365, 1998.
5. Basbaum AI, Jessell T. The perception of pain. In *Principles of Neuroscience*, E. R. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell, eds. (New york : Appleton and Lange), 472-491, 2000.
6. Bennett DLH, French J, Priestley JV, McMahon SB. NGF but not NT-3 or BDNF prevents the A fiber sprouting into lamina II of the spinal cord that occurs following axotomy. *Mol Cel Neurosci* 8 : 211-220, 1996.
7. Berkley KJ, Zalcman SS, Simon VR. Sex and gender differences in pain and inflammation : a rapidly maturing field. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291 : R241-4, 2006.
8. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 353 : 1610-1615, 1999.
9. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 392 : 390-394, 1998.
10. Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, Minoshima S. Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain : analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 85 : 951-959, 2001.
11. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor : A molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci* 24 : 487-517, 2001.
12. Dallel R, Duale C, Luccarini P, Molat JL. Stimulus-function, *windup* and modulation by diffuse noxious inhibitory controls of responses of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis. *Eur J Neurosci* 11 : 31-40, 1999.
13. 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* 18 : 3529-36, 1998.
14. Dallel R, Raboisson P, Woda A, Sessle BJ. Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat. *Brain Res* 521 : 95-106, 1990.
15. 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* 470 : 181-191, 2004.
16. Dallel R, Voisin D. Towards a pain treatment based on the identification of the pain-generating mechanisms ? *Eur Neurol* 45 : 126-132, 2001.
17. Derjean D, Bertrand S, Le Masson G, Landry M, Morisset V, Nagy F. Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. *Nat Neurosci* 6 : 274-281, 2003.

18. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain* 47 : 85-93, 1991.
19. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Ann Rev Neurosci.* 6 : 381-418, 1983.
20. Duggan AW, Hall JG, Headley PM. Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine : selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Br J Pharmacol* 61 : 65-76, 1977.
21. Gerard MW. Afferent impulses of the trigeminal nerve. The intramedullary course of the painful thermal and tactile impulses. *Arch Neurol Psychiat* 9 : 306-338, 1923.
22. Graham SH, Sharp FR, Dillon W. Intraoral sensation in patient with brain stem lesions : role of the rostral spinal trigeminal nuclei in pons. *Neurology* 38 : 1529-1533, 1988.
23. Guy N, Chalus M, Dallel R, Voisin D. Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat. *Eur J Neurosci* 21 : 741-754, 2005.
24. Hoheisel U, Sander B, Mense S. Myositis-induced functional reorganization of the rat dorsal horn : effects of spinal superfusion with antagonists to neurokinin and glutamate receptors. *Pain* 69 : 219-230, 1997.
25. 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* 48 : 53-60, 1992.
26. Hu JW, Tsai CM, Bakke M, Seo K, Tambeli CH, Vernon H, Bereiter DA, Sessle BJ. Deep craniofacial pain : involvement of trigeminal subnucleus caudalis and its modulation. In : *Proceedings of the 8th congress on pain.* Edited by Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z. IASP Press, Seattle : p. 497-506, 1998.
27. 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* 44 : 287-293, 1999.
28. Hu JW. Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain* 41 : 331-345, 1990.
29. Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci* 2 : 83-91, 2001.
30. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y. Mutations in the TrkA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13 : 485-488, 1996.
31. Johnson E.M, Gorin PD, Brandeis L, Pearson J. Dorsal root ganglion neurons are destroyed by exposure in utero to maternal antibody to nerve growth factor. *Science* 210 : 916-918, 1980.

32. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413 : 203-210, 2001.
33. Levine JD. New directions in pain research : molecules to maladies. *Neuron* 20, 649-654, 1998.
34. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 16 : 353-359, 1993.
35. Light AR, Shults RC, Jones SL. Nociceptive neural organization in the trigeminal nuclei. In : Gildenberg PL ed. *The initial processing of pain and its descending control : spinal and trigeminal systems*. Houston : Karger, 178-202, 1992.
36. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 124 : 115-21, 1993.
37. 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* 24 : 79-85, 1998.
38. Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE, Wool, CJ. Collateral sprouting of uninjured primary afferent A-fibers into the superficial dorsal horn of the adult rat spinal cord after topical capsaicin treatment to the sciatic nerve. *J Neurosci* 16 : 5189-5195, 1996.
39. Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci* 7 : 797-809, 2006.
40. Marchettini P, Simone DA, Caputi G, Ochoa JL. Pain from excitation of identified muscle nociceptors in humans. *Brain Res* 740 : 109-116, 1996.
41. Marcus DA. Pregnancy and chronic headache. *Expert Opin Pharmacother* 3 : 389-393, 2002.
42. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416 : 52-58, 2002.
43. McMahon SB, Syková E, Wall PD, Woolf CJ, Gibson SJ. Neurogenic extravation and substance P levels are low in muscle as compared to skin in the rat hindlimb. *Neurosci Lett* 52 : 235-240, 1984.
44. Mense, S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 54 : 241-289, 1993.
45. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain : description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, 1994.
46. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66 : 355-474, 2002.
47. Miraucourt L, Moisset X, Molat JL, Dalle R, Voisin D. Disinhibition of a quiescent circuit in the dorsal horn of the spinal cord turns touch into pain. 5<sup>th</sup> Forum of the Federation of European Neuroscience Societies, Vienna, 2006.
48. Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska JM, Sternberg WF. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 24 : 375-389, 2000.

49. Mogil JS, Yu L, Basbaum AI. Pain genes : Natural variation and transgenic mutants. *Ann Rev Neurosci* 23 : 777-811, 2000.
50. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 22 : 6724-6731, 2002.
51. Morisset V, Nagy F. Plateau potential-dependent *windup* of the response to primary afferent stimuli in rat dorsal horn neurons. *Eur J Neurosci* 12 : 3087-3095, 2000.
52. Pajot J, Pelissier T, Sierralta F, Raboisson P, Dallel R. Differential effects of trigeminal tractotomy on A $\delta$ - and C-fiber-mediated nociceptive responses. *Brain Res* 86 : 289-292, 2000.
53. Parada CA, Luccarini P, Woda A. Effect of an NMDA receptor antagonist on the windup of neurons in the trigeminal oralis subnucleus. *Brain Res* 761 : 313-320, 1997.
54. Parsons AM, Honda CN, Jia YP, Budai D, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Seybold VS. Spinal NK<sub>1</sub> receptors contribute to the increased excitability of the nociceptive flexor reflex during persistent peripheral inflammation. *Brain Res* 739 : 263-275, 1996.
55. Petty BG, Cornblath DR, Adornato BT, Chaudhry V, Flexner C, Wachsman M, Sinicropi D, Burton LE, Peroutka J. The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann Neurol* 36 : 244-246, 1994.
56. Raboisson P, Dallel R, Clavelou P, Sessle BJ, Woda A. Effects of subcutaneous formalin on the activity of trigeminal brain stem nociceptive neurones in the rat. *J Neurophysiol* 73 : 496-505, 1995.
57. Raboisson P, Dallel R, Woda A. Responses of neurones in the ventrobasal complex of the thalamus to orofacial noxious stimulation after large trigeminal tractotomy. *Exp Brain Res* 77 : 569-576, 1989.
58. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Op Neurobiol* 12 : 195-204, 2002.
59. Resson C, Collado V, Molat JL, Dallel R. Strychnine alters response properties of trigeminal nociceptive neurons in the rat. *J Neurophysiol* 86 : 3069-3072, 2001.
60. Ritter AM, Lewin GR, Kremer NE, Mendell LM. Requirement for nerve growth factor in the development of myelinated nociceptors in vivo. *Nature* 350 : 500-502, 1991.
61. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain ? *Nat Neurosci* 5 : 1062-1067, 2002.
62. Sjöqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve contribution to surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiatr Scand* 17 : 1-139, 1939.
63. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source : new ideas about nociceptors. *Neuron* 20 : 629-632, 1998.
64. Song XJ, Zhao ZQ. Differential effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on spinal cutaneous vs muscular nociception in the cat. *Neuroreport* 4 : 17-20, 1993.

65. Stohler CS. Chronic orofacial pain : is the puzzle unraveling ? J Dent Educ 65 : 1383-1392, 2001.
66. Stucky CL, Lewin GR. Isolectin (4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct. J Neurosci 19 : 6497-6505, 1999.
67. Sugimoto T, Fujiyoshi Y, Xiao C, He YF, Ichikawa H. Central projection of calcitonin gene-related peptide (CGRP)- and substance P (SP)-immunoreactive trigeminal primary neurons in the rat. J Comp Neurol 378 : 425-442, 1997.
68. Urban L, Thompson SWN, Dray A. Modulation of spinal excitability : Co-operation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. Trends Neurosci 17 : 432-438, 1994.
69. 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, 32<sup>th</sup> annual meeting, Orlando, 2002.
70. Wall PD, Woolf CJ. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. J Physiol (Lond.) 356 : 443-458, 1984.
71. Woda A, Blanc O, Voisin DL, Coste J, Molat JL, Luccarini P. Bidirectional modulation of windup by NMDA receptors in the rat spinal trigeminal nucleus. Eur J Neurosci 19 : 2009-2016, 2004.
72. Woolf CJ, Wall, P.D. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. J Neurosci 6 : 1433-1442, 1986.
73. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity : increasing the gain in pain. Science 288 : 1765-1769, 2000.
74. Young RF. Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. J Neurosurg 56 : 812-818, 1982.
75. Yu XM, Sessle BJ, Hu JW. Differential effects of cutaneous and deep application of inflammatory irritant on mechanoreceptive field properties of trigeminal brain stem nociceptive neurons. J Neurophysiol 70 : 1704-1707, 1993.

**Remerciements.** Les travaux provenant de notre équipe sont soutenus par la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation dentaire, la Direction générale de l'Armement, la Fondation Benoit, l'Institut UPSA de la douleur, l'Université d'Auvergne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Conseil régional d'Auvergne et l'INSERM.