

Mécanismes de la douleur chez le nouveau-né et le nourrisson¹

Pr Maria Fitzgerald

BA PhD FMedSci FRCA, Professor of Developmental Neurobiology, Dept. Neuroscience,
Physiology & Pharmacology, University College London
m.fitzgerald@ucl.ac.uk

Propriétés des nocicepteurs du nouveau-né

Les nocicepteurs (récepteurs nociceptifs) des organes périphériques, qui peuvent détecter des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques, sont présents et fonctionnels chez le nouveau-né et le petit nourrisson. Mais en raison de leur immaturité, la transduction et la conduction du signal douloureux sont moins efficaces et plus lents que chez l'adulte [1].

Chez le raton et le nouveau-né humain, une blessure entraîne une hyperalgésie locale (augmentation de la sensibilité à la douleur) [2-4]. Chez l'animal, les nocicepteurs se sensibilisent à la suite d'un stimulus douloureux répété ou de la présence locale de médiateurs de l'inflammation, entraînant une réponse exagérée à un stimulus donné. De plus, une lésion tissulaire entraîne, dans la région lésée, le relargage de nombreux médiateurs, dont les neurotrophines, qui jouent un rôle clé dans la sensibilisation des nocicepteurs. Leurs concentrations sont particulièrement élevées chez le nouveau-né et le nourrisson, ce qui entraîne une augmentation de la densité nerveuse dans la région lésée et contribue à l'hypersensibilité [5].

Réflexes nociceptifs et circuits médullaires chez le nouveau-né (expériences animales – raton)

Les stimuli nociceptifs provoquent des réflexes de protection particulièrement importants chez le nouveau-né. Des stimuli moins intenses entraînent également des réactions de retrait chez le prématuré qui a un seuil de sensibilité plus bas. De plus, chez ces enfants, l'organisation spatiale de ces réflexes est immature et ils sont souvent accompagnés de mouvements désorganisés des membres [6, 7].

La corne dorsale de la moelle épinière, lieu du premier relais du traitement et de l'intégration de l'influx nerveux nociceptif, subit de nombreux changements durant la 1^{re} année de vie. En particulier, les terminaisons des fibres A (sensibilité tactile) et celles des fibres C (sensibilité thermique et douloureuse) se superposent et ne sont pas séparées au niveau de la moelle épinière, contrairement à l'adulte [8, 9]. Ceci peut expliquer que le raton discrimine moins bien un stimulus tactile non douloureux d'un stimulus douloureux. De plus, les neurones excitateurs de la corne dorsale de la moelle épinière ont un champ récepteur plus large à la naissance qu'à l'âge adulte, et un seuil de stimulation plus bas [8]. Les neurones inhibiteurs sont moins nombreux et moins matures que les neurones excitateurs à la naissance. Ceci explique les réponses exagérées et

¹ Traduction d'un extrait de *Encyclopaedia of Pain Gebhart 2nd ed.*, Gerald F, Schmidt, Robert F. (Eds.) 2013, Springer.

désordonnées après un stimulus nociceptif chez le jeune animal [9].

Sensibilisation centrale et hyperalgésie chez le nourrisson

Suite à une lésion tissulaire, une hyperalgésie et une allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux) peuvent apparaître. Les voies centrales responsables de cette « sensibilisation centrale » sont fonctionnelles chez le nouveau-né mais diffèrent en amplitude et au cours du temps par rapport à l'adulte [9]. Une lésion tissulaire (incision chirurgicale par exemple) et une inflammation chez le jeune animal entraînent une activation du circuit médullaire synaptique excitateur, sans altérer le circuit synaptique inhibiteur, ce qui n'est pas observé chez l'animal plus âgé [10]. Cependant, l'hyperalgésie secondaire (douleur autour de la lésion et douleur à distance de la région lésée) est faible chez le très jeune enfant et augmente avec l'âge postnatal [11]. De même, une lésion nerveuse chez le raton ou le nouveau-né n'entraîne pas d'allodynie, contrairement à l'adulte, bien que la douleur prolongée existe chez le nouveau-né et le petit nourrisson. Cette différence avec l'adulte est probablement due à une réponse anti-inflammatoire différente entre le nouveau-né et l'adulte mais la recherche doit se poursuivre afin de comprendre ces phénomènes.

Système opioïde endogène : circuits inhibiteurs descendants chez le nourrisson

Un stimulus nociceptif excite le réseau neuronal de la moelle épinière et du système trigéminal mais active aussi le système inhibiteur et excitateur diffus nociceptif situé au niveau du tronc cérébral, permettant un rétrocontrôle négatif ou positif sur l'influx nociceptif. Ce système endogène de modulation de la douleur est un des mécanismes expliquant que des facteurs tels que la distraction, la suggestion, mais aussi le stress ou l'anxiété, le contexte et l'expérience antérieure, influencent la réponse à la douleur.

À la naissance, ce système endogène est principalement excitateur, et subit une maturation au cours du temps, devenant inhibiteur après quelques mois de vie. Ceci peut expliquer pourquoi la distraction est moins efficace chez le nouveau-né et le petit nourrisson [12].

Crainte de la douleur et perception douloureuse dans l'enfance – réseau cortical de la douleur chez le nourrisson

Certains neurones situés dans la lamina I et V de la moelle épinière envoient des projections neuronales vers plusieurs noyaux du tronc cérébral et vers le thalamus. Les neurones thalamiques envoient à leur tour des projections vers le cortex somatosensoriel, cingulaire, l'amygdale et l'insula, qui forment une part de la « matrice de la douleur », dont l'activité sous-tend la crainte et l'expérience de la douleur. On sait peu de choses sur la maturation de cette matrice durant l'enfance, que ce soit chez l'homme ou l'animal de laboratoire. Mais des expériences récentes chez le nouveau-né humain même très prématuré ont montré qu'un signal douloureux était traité au niveau cortical, avec une réponse hémodynamique spécifique [13, 14]. De même, après un stimulus nociceptif, des nouveau-nés prématurés hospitalisés 40 jours en unité de soins intensifs ont des potentiels évoqués cérébraux plus marqués que des enfants bien portants de même âge postnatal [13].

Des recherches ont aussi montré que le cerveau du nouveau-né humain pouvait distinguer un

stimulus douloureux d'un stimulus non douloureux (tact par exemple). Cette maturation s'effectue progressivement entre 28 et 45 semaines de gestation. À partir de 35-37 semaines de gestation, les circuits neuronaux permettant de discriminer le tact de la nociception sont en place [14].

La douleur en période néonatale entraîne-t-elle une altération de la perception douloureuse ultérieure ?

Le développement des voies de la douleur, comme d'autres systèmes sensoriels cérébraux, nécessite un équilibre pour se développer normalement. En cas de stimulation nociceptive excessive durant le développement, l'excès d'activité des fibres C altère le développement du système somatosensoriel et du traitement de la douleur, avec des conséquences qui apparaissent plus tard dans la vie.

Chez l'animal, une incision cutanée à une période clé du développement entraîne une hyperalgésie ultérieure. La même incision réalisée chez un animal plus âgé n'a pas cet effet. La réalisation d'une anesthésie locale évite ce phénomène ultérieur.

Deux facteurs peuvent expliquer cette hyperalgésie :

- le fait qu'une lésion en période néonatale entraîne une réponse exagérée de la microglie spinale après une blessure chez l'adulte (augmentation de l'intensité, de la durée et de la distribution spatiale de la réponse douloureuse) ;
- une hyperinnervation au niveau de la peau lésée, due au relarguage de neurotrophines, normalement non exprimées en peau saine, mais uniquement après une lésion cutanée. Longtemps après la guérison, les neurones de la corne dorsale ont donc des champs récepteurs très larges au niveau de la peau précédemment lésée [15].

L'hypothèse a été soulevée que la douleur en période néonatale pouvait faire le lit de la douleur chronique à l'âge adulte, et bien qu'aucune preuve biologique ne la supporte, cela demeure une possibilité. La lésion d'un nerf périphérique durant la période néonatale ou la petite enfance n'entraîne pas de douleur neuropathique mais peut générer une douleur retardée, qui survient très longtemps après la lésion nerveuse. Un récent modèle animal a montré qu'une lésion nerveuse en période néonatale entraînait une hypersensibilité mécanique ultérieure [16]. Cette sensibilité à la douleur survenant à l'adolescence est accompagnée d'une activation neuro-immune et d'une sensibilisation centrale NMDA-dépendante. De plus, la lésion en période néonatale entraîne une modification du comportement « motivationnel » chez le rat adulte [16, 17].

Ces découvertes peuvent apporter des clés à la compréhension des effets à long terme de la douleur subie en période néonatale et la survenue de syndrome douloureux chroniques à l'âge adulte.

Références

- [1] Fitzgerald M. Cutaneous primary afferent properties in the hindlimb of the neonatal rat. *J Physiol* 1987 ; 383 : 79-92.
- [2] Andrews KA, Fitzgerald M. Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants. *Pain* 2002 ; 99 : 185-95.
- [3] Torsney C, Fitzgerald M. Age-dependent effects of peripheral inflammation on the electrophysiological properties of neonatal rat dorsal horn neurons. *J Neurophysiol* 2002 ; 87 : 1311-7.

- [4] Ririe D, Bremner L, Fitzgerald M. Comparison of the immediate effects of surgical incision on dorsal horn neuronal receptive field size and responses during postnatal development. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 698-706.
- [5] Beggs S, Alvares D, Moss A *et al.* A role for NT-3 in the hyperinnervation of neonatally wounded skin. *Pain* 2012 ; 153 (10) : 2133-9.
- [6] Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 507-20.
- [7] Waldenstrom A, Thelin J, Thimansson E *et al.* Developmental learning in a pain-related system: evidence for a cross-modality mechanism. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 7719-25.
- [8] Beggs S, Torsney C, Drew LJ *et al.* The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. *Eur J Neurosci* 2002 ; 16 : 1249-58.
- [9] Granmo M, Petersson P, Schouenborg J. Action-based body maps in the spinal cord emerge from a transitory floating organization. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 5494-503.
- [10] Koch S, Hirschberg S, Tochiki K *et al.* C-fibre activity-dependent maturation of glycinergic inhibition in the spinal dorsal horn of the postnatal rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 ; 109 (30) : 12201-06.
- [11] Fitzgerald M, Walker S. Infant pain management : a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 2009 ; 5 : 35-50.
- [12] Costigan M, Moss A, Latremoliere A *et al.* T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 14415-22.
- [13] Hathway G, Koch S, Low L *et al.* The changing balance of brainstem-spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life. *J Physiol* 2009 ; 587 : 2927-35.
- [14] Hathway G, Vega-Avelaira D *et al.* A critical period in the supraspinal control of pain: opioid-dependent changes in brainstem RVM function in preadolescence. *Pain* 2012 ; 153 : 775-83.
- [15] Beggs S, Currie G, Salter MW *et al.* Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain* 2012 ; 135 : 404-17.
- [16] Walker SM, Tochiki KK, Fitzgerald M. Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: critical period and dependence on initial afferent activity. *Pain* 2009 ; 147 : 99-106.
- [17] Low LA, Fitzgerald M. Acute pain and a motivational pathway in adult rats: influence of early life pain experience. *PLoS One* 2012 ; 7 : e34316.