

Les douleurs viscérales :  
actualités **physiopathologiques**  
et perspectives thérapeutiques

**Lionel Bueno**

*Unité de neurogastroentérologie, INRA (Toulouse)*

## Introduction

---

---

Les douleurs viscérales peuvent être d'origine traumatique ou postopératoire, organique (inflammation, cancer) ou d'origine dite « fonctionnelle » (syndrome de l'intestin irritable – SII). L'approche thérapeutique sera donc différente à visée physiopathologique, symptomatique ou palliative centrale ou périphérique. Dans tous les cas cependant, l'activation périphérique de fibres nociceptives projetant au niveau de la moelle stimule la transmission spino-thalamique de messages sensoriels douloureux. Même si les projections spinales n'aboutissent pas au même niveau médullaire, il y a convergence des signaux d'origine viscérale et somatique à ce niveau et les médicaments à action antinociceptive centrale ont pour la majorité également un effet antalgique viscéral.

Néanmoins les acquisitions récentes concernant les mécanismes de sensibilisation viscérale en particulier dans le cadre du SII permettent d'avoir une approche thérapeutique périphérique plus spécifiquement viscérale sans effet somatiques ou centraux.

## 1. Origine des douleurs viscérales – sensibilisation des terminaisons nerveuses

---

Trois types de neurones sensitifs peuvent participer à la transmission des messages nociceptifs dont la mise en jeu respective dépend essentiellement de leur environnement immunologique ou de leur sensibilisation par des médiateurs de l'inflammation. Dans le contexte du SII, la chronicité favorise l'apparition d'une neuroplasticité modulée essentiellement par la présence de cellules spécifiques en étroite apposition comme les mastocytes sous-muqueux dans le cas d'une inflammation aiguë, des molécules très spécifiques (tachykinines, acide glutamique, prostaglandines, H<sup>+</sup>, bradykinine...) sensibilisent directement les terminaisons mécanosensibles en activant des récepteurs spécifiques.

## 1.1. Rôle du mastocyte

Le mastocyte joue un rôle majeur dans cette sensibilisation « périphérique ». En effet, les mastocytes résidant dans la muqueuse intestinale à proximité des terminaisons nerveuses libèrent des médiateurs (tryptase, NGF, 5-HT...) activant les terminaisons nerveuses. Dans le SII, il a été montré, non seulement une augmentation de la densité mastocytaire à ce niveau quel que soit le sous-type de SII mais également, une relation étroite entre le nombre de mastocytes situés à une distance inférieure à 5  $\mu\text{m}$  des terminaisons nerveuses et l'intensité et la fréquence des épisodes douloureux. De plus, le mastocyte exerce un effet prolifératif sur les terminaisons nerveuses, cette action étant associée à la libération de NGF. Présente chez le sujet SII, elle est identifiable à long terme sur des modèles animaux de stress en période néonatale [1]. En outre, le mastocyte stimulé libère un cortège de cytokines (IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) favorisant le recrutement d'immunocytes (neutrophiles et lymphocytes T) et en conséquence la libération de médiateurs activant en relais les mécanorécepteurs pariétaux. L'IFN $\gamma$  tout comme la tryptase mastocytaire activent leurs récepteurs au pôle baso-latéral des entérocytes pour contracter leur cytosquelette, ce qui a pour conséquence un étirement des protéines des jonctions serrées intercellulaires et une augmentation de la perméabilité paracellulaire.

## 1.2. Perméabilité intestinale et douleur viscérale

L'équilibre immunitaire de la muqueuse intestinale et surtout colique par rapport à la flore commensale et certains pathogènes peut être altérée par des anomalies de la perméabilité intercellulaire, voie essentielle de pénétration des toxines, allergènes et bactéries. Cette perméabilité accrue favorise l'activation du système immunitaire sous-muqueux. Le mastocyte active les voies nociceptives ascendantes mais également assure la migration vers le site de lymphocytes T et de polynucléaires neutrophiles.

Deux travaux récents ont permis de corréler cette augmentation de perméabilité de la muqueuse colique à l'intensité du symptôme « douleur

abdominale » chez le sujet SII [2] mais également à l'hypersensibilité viscérale à la distension [3].

De nombreux facteurs endogènes et luminaux ont pour effet d'augmenter la perméabilité et partant de provoquer des douleurs abdominales. Des facteurs associés à une « dysbiose » intestinale ont été identifiés dans le SII. Ainsi, les sujets présentant un SII avec diarrhée (SII-D) ont dans leur selles un niveau élevé de protéases en particulier de sérine-protéases capables d'activer les récepteurs PAR-2 au pôle apical des cellules épithéliales et donc par un mécanisme dépendant de ce récepteur d'augmenter la perméabilité colique et d'entraîner ainsi une sensibilisation des mécanorécepteurs de la paroi et des douleurs abdominales. La perfusion intracolique de surnageant de selles de SII-D à des souris entraîne en effet une hypersensibilité à la distension supprimée par les inhibiteurs de protéases. D'autres métabolites bactériens protéasiques sont impliqués dans la genèse de l'augmentation de perméabilité colique chez le sujet constipé (SII-C). En effet, on trouve chez ces patients des selles à forte teneur en cystéine-protéases, enzyme capable de « digérer » les protéines des jonctions serrées en particulier l'occludine. Cette action se traduit également par une augmentation de perméabilité colique. Chez ce sous-type de patients constipés douloureux, il a été montré une relation directe entre l'intensité des douleurs et le niveau d'activité cystéine-protéasique des selles (4).

L'augmentation de perméabilité colique peut également être générée par des facteurs endogènes comme dans le cas du stress. Ainsi, chez l'animal comme chez l'homme, un stress aigu ou chronique génère une augmentation mastocyte-dépendante de la perméabilité à l'origine d'une hypersensibilité viscérale [5]. En outre, le traitement préventif par un stabilisateur des mastocytes prévient la douleur abdominale induite par un stress.

## **2. Sensibilisation des voies ascendantes - Rôle de la microglie spinale**

---

---

Le phénomène de l'amplification spinale des messages nociceptifs lorsqu'ils sont réitérés a fait l'objet d'études tant cliniques que précliniques mais cette

“facilitation“ spinale ou “Wind-up“ dépend largement de la nature, l’intensité et la chronicité de la pathologie en particulier pour la douleur viscérale. L’étude du reflexe RIII utilisant une contre-irritation somatique démontre sa présence dans le SII surtout lorsque celui-ci est chronique et les crises fréquentes [6]. Dans les douleurs neuropathiques expérimentales chroniques, on assiste à une réponse inflammatoire au niveau spinal ayant pour conséquence une sur-expression des récepteurs post-synaptiques à la substance P et NMDA au niveau de la corne dorsale en relation avec l’état inflammatoire. Les traitements prolongés par la morphine sont quelquefois associés à l’apparition de symptômes douloureux digestifs assimilables au SII et on parle souvent de SII-NBS pour “Narcotic Bowel Syndrome [7]. Récemment, il a été montré sur un modèle animal de NBS que cette amplification spinale était liée au développement et à une activation de la microglie spinale. Il est alors possible de réduire l’hyperalgésie viscérale chez les animaux traités par la morphine à forte dose en administrant aux animaux un inhibiteur de la microglie spinale.

### 3. Altérations spino-thalamo-corticales

---

Ces altérations ont été principalement étudiées dans le cadre du SII par imagerie cérébrale et concernent principalement les réponses à la stimulation des mécanorécepteurs colorectaux. La comparaison avec des sujets sains a permis de montrer une augmentation de l’activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) et médian (CCM) pour le même stimulus de distension colique chez les sujets SII par rapport à des volontaires sains [8]. Il existe également des altérations de la transmission thalamo-corticale mise en évidence par PET Scan en association avec la présence d’une anticipation du signal nociceptif d’origine amygdalienne chez le SII [8].

## 4. Altération des voies antinociceptives descendantes

Il existe peu de données concernant des altérations fonctionnelles des voies antinociceptives descendantes dans le SII. Toutefois il a été montré des différences liées au sexe dans le contrôle descendant par les voies antinociceptives de stimuli viscéraux douloureux chez le sujet SII par rapport au sujet sain [9].

## 5. Perspectives thérapeutiques

---

A l'heure actuelle, les molécules les plus utilisées dans le traitement des douleurs viscérales associées au SII ont longtemps été considérées comme des spasmolytiques musculotropes ou neurotropes, le spasme étant la forme la plus aiguë de la douleur viscérale et associée à une contraction violente de la paroi intestinale ou colique. Les modèles animaux d'hypersensibilité viscérale et de douleur viscérale basée sur la réponse « pseudoaffective » à la distension colique ou rectale a permis récemment l'identification de récepteurs impliqués dans la sensibilisation des terminaisons nerveuses. Notons l'intérêt tout particulier pour les antagonistes des récepteurs à la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>), aux tachykinines (récepteurs NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> et NK<sub>3</sub>) actuellement en essai clinique pour le traitement du SII ainsi que des activateurs de la guanylate cyclase C (GCC), qui agissent par voie luminale pour libérer du GMP cyclique dans la muqueuse hautement antinociceptif, comme le linaclotide récemment mis sur le marché aux USA et en Europe dans le traitement du SII-C [10].

## Bibliographie

---

---

- [1] Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome : contribution of neonatal stress models. *Pediatr Res.* 2007 ; 62 :240-5. Review.
- [2] Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome : involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009 ; 58 :196-201.
- [3] Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009 ; 146:41-6.
- [4] Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, Lévêque M, Eutamène H, Ait-Belgnaoui A, et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol.* 2013 ; 108 : 1322-31.
- [5] Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain.* 2005 ; 113 :141-7
- [6] Bouhassira D, Moisset X, Jouet P, Duboc H, Coffin B, Sabate JM. Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 ; 25 : 623-e468.
- [7] Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 ; 5 : 1126-39
- [8] Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011 ; 140 : 91-100.
- [9] Naliboff BD, Berman S, Chang L, Derbyshire SW, Suyenobu B, Vogt BA, Mandelkern M et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology.* 2003 ; 124 : 1738-47.
- [10] Silos-Santiago I, Hannig G, Eutamene H, Ustinova EE, Bernier SG, Ge P, et al. Gastrointestinal pain: Unraveling a novel endogenous pathway through uroguanylin/guanylate cyclase-C/cGMP activation. *Pain.* 2013 ; 154 :1820-30