

Physiopathologie et pathogenèse des douleurs zostériennes

B. RENTIER

Institut de Pathologie B23, Université de Liège, domaine Sait Tilman, B-4000 Liège, Belgique.

ABSTRACT

PHYSIOPATHOLOGY AND PATHOGENESIS OF POST-ZOSTERIAN PAIN

The origin of post-zosterian pain appears to be multiple. It implies neuronal lesions in the central and peripheral nervous system. Young patients are less often affected than older individuals, perhaps because of damages that are caused or not to central afferences. Pain could be due to a central hyperexcitability induced and maintained by nociceptors. Antagonists of the NMDA receptor could thus prove efficient against installation of the chronic pain by interfering with neuronal discharges of the peripheral nociceptors and the induction of a hyperexcitability.

Keywords : Varicella-zoster virus - Chronic pain - Physiopathology - Nociceptors - Hyperexcitability.

RÉSUMÉ

L'origine des douleurs pos-zostériennes semble multiple, elle implique des lésions neuronales centrales et périphériques. Les patients jeunes en sont moins souvent affectés que les âgés, peut-être en raison de l'endommagement ou non différences centrales. La douleur pourrait être due à une hyperexcitabilité centrale induite et entretenue par les nocicepteurs. Des antagonistes du récepteur au NMDA pourraient donc s'avérer efficaces contre l'installation de la phase douloureuse chronique, en interférant avec les décharges neuronales des nocicepteurs périphériques et l'induction d'une hyperexcitabilité.

Mots-clés : Virus de la varicelle et du zona - Douleur chronique - Physiopathologie - Nocicepteurs - Hyperexcitabilité.

MECANISME DE LA DOULEUR NORMALE

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite en termes de telles lésions. Des lésions tissulaires stimulent les nocicepteurs cutanés, des neurones afférents primaires innervant la peau et les tissus sous-cutanés, qui sont également sensibles à des médiateurs chimiques libérés lors des processus inflammatoires. En présence de ceux-ci, on observe une activité spontanée anormale des nocicepteurs occasionnant des douleurs continues, leur seuil d'activation est abaissé et provoque une allodynie et l'amplitude de leur réponse est augmentée, ce qui résulte en une hyperesthésie (1).

MECANISME DE LA DOULEUR AIGÛ DU ZONA

Le mécanisme responsable de la perception des douleurs lors du zona n'est pas connu et fait seulement l'objet d'hypothèses (2). La pathogenèse décrite plus haut pour les douleurs "normales" dues à des lésions tissulaires et à l'inflammation intervient vraisemblablement également lors des douleurs du zona. En effet, on observe des phénomènes d'inflammation et d'ischémie lors de l'activation du VZV, ainsi que des hémorragies intraneurales et intraganglionnaires. On doit donc s'attendre à une excitation et une sensibilisation des nocicepteurs innervant la gaine nerveuse et ganglionnaire, occasionnant d'intenses douleurs, profondes et diffuses. Un tel mécanisme intervient probablement lors des douleurs précédant l'érythème ainsi que lors des rares cas de zona "sine herpète", une manifestation douloureuse de la réactivation virale en l'absence de toute éruption cutanée.

On peut cependant penser que d'autres mécanismes sont également impliqués dans l'apparition des douleurs du zona. Lorsque le virus se réplique dans les ganglions sensoriels et les nerfs périphériques, il entraîne des dommages importants dont certains altèrent directement les neurones (neurolyse) et détruisent les fibres nerveuses, provoquant des lésions primaires du nerf afférent entraînant éventuellement la mort neuronale (1, 3). A cela peuvent s'ajouter des modifications centrales : une sensibilisation et même une déafférentation et une altération du système sympathique. A l'autopsie, on observe des altérations morphologiques telles qu'une fibrose et une atrophie de la corne postérieure, une perte axonale et une démyélinisation périphérique ainsi que des atteintes physiologiques et cellulaires, inflammatoires en particulier (4).

La transmission d'influx vers la moelle épinière par les nocicepteurs des fibres de type C déclenche un état d'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle (5). Ces neurones deviennent alors spontanément actifs et ils réagissent de manière exagérée à tous les stimuli (6), ce qui pourrait expliquer l'allodynie et l'hyperesthésie observées dans les douleurs du zona. Par ailleurs, il a été démontré que la zone d'hyperexcitabilité cutanée créée dans des modèles expérimentaux chez l'animal et chez l'homme s'étend sur une large zone autour du site initial, probablement par l'intermédiaire d'interneurones (7-9).

MECANISME DE LA DOULEUR CHRONIQUE PERSISTANT APRES LE ZONA (DOULEURS POST-ZOSTERIENNES)

Les mécanismes responsables de l'installation et du maintien de douleurs chroniques après l'épisode dermatologique du zona sont encore plus conjecturels. Tout se passe comme si des nocicepteurs sensibilisés ne reviennent pas à leur état normal après l'activation. Si un tel état a été décrit dans le cas de douleurs persistantes (10), rien n'indique que le mécanisme soit le même pour les douleurs post-zostériennes, si ce n'est un ensemble de similitudes, y compris parfois une vasodilatation due à la libération de neuropeptides comme la substance P des nocicepteurs des fibres de type C, provoquant une élévation locale de la température (11). Divers auteurs indiquent que des lésions des axones sont rapidement réparées et les extensions axonales qui en résultent se trouvent rapidement piégées dans les tissus cicatriciels où la fibrose est importante, formant alors des neuromes, dans lesquels l'activité neuronale peut être anormale, présentant un seuil de stimulation beaucoup plus faible, même par des stimuli légers comme le battement d'une artère proche, une sensibilité très grande au froid et aux modifications de la concentration ionique du milieu environnant (12). La réinnervation du territoire lésé directement ou indirectement par le VZV s'effectue à partir de nerfs voisins et elle s'accompagne de sensations douloureuses anormales aussi bien chez l'animal que chez l'homme (13).

Une des questions importantes concernant la pathogenèse des douleurs zostériennes est l'implication du système nerveux central dans lequel le virus pénètre lors de la réactivation. Les essais de résection chirurgicale des nerfs affectés se sont avérés inutiles et d'autre part, la sensation douloureuse chez les patients atteints de douleurs post-zostériennes chroniques est généralement perçue comme provenant d'une zone plus étendue que la zone lésée (3, 11). La perception douloureuse pourrait être due à une hyperexcitabilité centrale induite et entretenue par les nocicepteurs (14). Cette hyperexcitabilité serait entretenue par des influx provenant des nocicepteurs qui s'avèreraient insuffisants pour évoquer une sensation douloureuse directe (15). Toutefois, il faut garder à l'esprit que les dommages occasionnés par le VZV dans le ganglion peuvent priver les neurones afférents d'une bonne partie de leurs synapses, phénomène connu pour déclencher dans les neurones de rat des décharges spontanées et épileptiformes (16). Plusieurs travaux indiquent que la transmission douloureuse dans le système nerveux central passerait par des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et pourrait être contrecarrée par les antagonistes du récepteur au NMDA (4, 17, 18).

CONCLUSION

Tous ces éléments indiquent que l'origine des douleurs post-zostériennes est probablement multiple, qu'elle implique des lésions neuronales dans le système nerveux périphérique comme dans le central. La différence entre les patients (souvent jeunes) dont l'épisode de zona n'est pas suivi par une phase de douleur chronique et ceux qui sont affectés par les douleurs post-zostérienne (généralement plus âgés) pourrait être liée à l'endommagement des afférences centrales. L'utilisation d'antagonistes du récepteur au NMDA pourrait s'avérer un bon moyen d'empêcher l'installation de la phase douloureuse chronique, en interférant avec les décharges neuronales des nocicepteurs périphériques et l'induction d'hyper-excitabilité qui s'ensuit.

REFERENCES

1. BENNETT G.J. - Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol.* 1994; 35 Suppl : S38-41.
2. WALL P.D. - An essay on the mechanisms which may contribute to the state of postherpetic neuralgia. *In* Watson C.P.N., ed. "Herpes zoster and postherpetic neuralgia". Amsterdam, Elsevier, 1993 : 123-38.
3. WATSON C.P.N., DECK J.H. - The neuropathology of herpes zoster with particular reference to postherpetic neuralgia and its pathogenesis. *In* Watson C.P.N., ed. "Herpes zoster and postherpetic neuralgia". Amsterdam, Elsevier, 1993 : 139-57.
4. JOHNSON R.W. - Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Optimal treatment. *Drugs Aging.* 1997; 10 : 80-94.
5. WOOLF C.J. - Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.* 1989; 63 : 139-46.
6. LAMOTTE R.H., SHAIN C.N., SIMONE D.A., TSAI E.F.P. - Neuro-genic hyperalgesia; psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol.* 1991; 66 : 190-211.
7. SIMONE D.A., BAUMANN T.K., LAMOTTE R.H. - Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain.* 1989; 38 : 99-107.
8. LAIRD J.M.A., BENNETT G.J. - Dorsal root potentials and afferent input to the spinal cord in rats with an experimental peripheral neuro-pathy. *Brain Res.* 1992; 584 : 181-90.
9. TONEBJÖRK H.E., LUNDBERG L.E.R., LAMOTTE R.H. - Central changes in processing of mechanoreceptive input of capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol (London).* 1992; 448 : 765-80.
10. CLINE M.A., OCHOA J., TOREBJÖRK H.E. - Chronic hyperalgesia and skin wanning caused by sensitized C nociceptors. *Brain.* 1989; 112:621-47.
11. ROWBOTHAM M.C., FIELDS H.L. - Postherpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance, and skin temperature. *Pain.* 1989; 39 : 129-44.
12. DEVOR M. - The pathophysiology of damaged peripheral nerves. *In* Wall P.D., Melzack R., eds. "Textbook of pain". 3rd ed. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1994 :79-100.
13. KINGERY W.S., VALIN J.A. - The development of chronic mechanical hyperalgesia, autotomy and collateral sprouting following sciatic nerve section in rat. *Pain.* 1989; 38 : 321-32.
14. GRACELY R.H., LYNCH S.A., BENNETT G.J. - Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain.* 1992; 51 : 175-94.
15. CERVERO F., GILBERT R., HAMMOND R.G.E., TANNER J. -Development of secondary hyperalgesia following non painful thermal stimulation of the psychophysical study in man. *Pain.* 54 : 181-9.
16. LOMBARD M.-C, BESSON J.-M. - Behavioral and physiopharmacological aspects of the deafferentation syndrome due to dorsal rhizotomy in the rat. *In* Besson J.-M., Guilbaud G., eds. "Lesions of primary afferent fibres as a tool for the study of clinical pain". Amsterdam, Elsevier, 1991 : 83-99.
17. WOOLF C.J., THOMPSON S.W.N. - The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991; 44 : 293-9.
18. SOSNOWSKI M. - Pain management: physiopathology, future research and endpoints. *Support Care Cancer.* 1993; 1 : 79-88.