

# STRESS CHRONIQUE ET DOULEURS CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL

## CHRONIC STRESS AND PAIN IN MAN AND IN ANIMALS

Par Jean-Jacques BENOLIEL<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 7 octobre 2010)

### RÉSUMÉ

L'existence de troubles anxio-dépressifs chez plus de 60% des patients présentant des symptômes douloureux pose problème aux cliniciens qui restent souvent démunis devant le manque de traitements efficaces. La modélisation chez l'animal est incontournable pour identifier les mécanismes unissant ces affections.

Pour aborder une question aussi complexe chez l'animal, il faut pouvoir mimer les troubles anxio-dépressifs. Dans ce but, nous avons utilisé un modèle de défaite sociale qui offre l'avantage de reproduire une situation « naturelle ». Il induit chez le rat, cinq jours après la dernière confrontation, des symptômes de type anxio-dépressifs. Une épreuve utilisant le formol comme agent algogène (qui classiquement permet d'établir un score de douleur objectif), imposée cinq jours après la dernière confrontation, c'est-à-dire quand les symptômes anxio-dépressifs sont présents, montre une augmentation des comportements douloureux, reflet de l'expression de la douleur, par comparaison avec les animaux témoins. Comme toutes ces observations sont prévenues par un traitement chronique administré de manière curative avec un anxiolytique, le chlordiazépoxide, l'hyperalgésie observée peut être reliée à l'état « d'anxiété pathologique » de l'animal. Parallèlement, ce protocole induit une hypersensibilité douloureuse transitoire, estimée par la mesure des seuils nociceptifs mécaniques (tests de Von Frey et de Randall Selitto) et distincte de l'hyperalgésie induite par l'anxiété. Cette dernière résulte d'une neuroinflammation spinale induite par le stress, *via* la mise en jeu des systèmes descendants facilitateurs de la nociception et est insensible au traitement anxiolytique. Ainsi, l'augmentation de la plainte douloureuse décrite chez les patients anxieux ou dépressifs repose effectivement sur des corrélats biochimiques qu'il est possible d'étudier chez l'animal.

**Mots-clés :** troubles anxio-dépressifs, stress chronique, douleur, modèles animaux, hyperalgésie induite, hypersensibilité douloureuse, corrélats biochimiques.

(1) INSERM U 975 (Équipe : Douleur), Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 91 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

## SUMMARY

*The concomitance of anxio-depressive disorders in over 60% of patients with pain syndromes presents numerous difficulties for clinicians, often faced with a lack of effective treatments. Animal modelisation is vital to identify the underlying mechanisms connecting these disorders.*

*To examine such a complex question in animals, we first had to reproduce anxio-depressive disorders. We therefore used a protocol of social defeat, which has the advantage of recreating a "natural" situation. In rats, it induces anxio-depressive symptoms five days after the last confrontation. A formalin test (typically used to establish an objective pain score) performed five days after the last confrontation, i.e. when anxio-depressive symptoms were present, showed an increase in pain-related behaviours compared to control animals. As all these observations were prevented by a chronic curative treatment with the anxiolytic agent chlordiazepoxide, the observed hyperalgesia could be related to the pathological anxiety state induced in the animals. This protocol was also associated with a transient painful hypersensitivity, estimated by the measurement of mechanical nociceptive thresholds (Von Frey and Randall Selitto tests), and distinct from the hyperalgesia induced by anxiety. The latter type of hyperalgesia is due to a stress-induced spinal neuroinflammation, involving nociception facilitating descending systems, and is insensitive to anxiolytic treatment. These findings confirmed that increased pain complaints in patients with anxiety or depression disorders do have a biochemical basis, which can be studied in animals.*

**Key words:** *anxio-depressive disorders, chronic stress, pain, animal model, induced hyperalgesia, transient painful hypersensitivity, biochemical basis.*

L'expression de la douleur est la résultante, certes de sa stricte dimension sensorielle, mais aussi de ses composantes émotionnelles et cognitives. Cette complexité se traduit par le constat que les caractéristiques physiques d'un stimulus sensoriel nociceptif et les qualités que le sujet lui attribue ou les manifestations observables qu'il induit ne sont pas univoques. La seule activation du système sensoriel nociceptif par un stimulus potentiellement ou réellement nocif n'est pas une condition suffisante pour provoquer une perception douloureuse et, encore moins, pour en définir toutes les caractéristiques.

La dimension sensorielle informe l'individu sur la nature (pression, chaud, froid...), l'intensité, la localisation, l'étendue et la durée du stimulus. La douleur s'accompagne invariablement d'une émotion désagréable qui renforce la motivation à l'action. La dimension émotionnelle-motivationnelle prend en compte le contexte présent, l'expérience passée, voire les projections dans le futur. L'ensemble de ces « traitements centraux » de l'information sensorielle et affective constitue la dimension cognitive de la perception de la douleur. La douleur ne peut donc pas être considérée comme le « simple » reflet du niveau de nociception. La réduire à cette seule dimension peut expliquer en partie les retombées limitées de nos connaissances sur l'amélioration du traitement de la douleur. En effet, si les analgésiques opioïdes restent de loin la classe pharmacologique de référence dans la prise en charge des douleurs, on sait cependant que ces molécules demeurent inefficaces pour soulager certaines douleurs chroniques, et notamment celles de type neuropathique. Depuis leur découverte, peu d'évolution, et surtout d'amélioration, ont été réalisées dans la recherche de nouveaux antalgiques.

## COMORBIDITÉ ENTRE ANXIÉTÉ ET/OU DÉPRESSION ET DOULEUR

Parmi les divers aspects que peut revêtir la composante émotionnelle de la douleur, la forte comorbidité entre anxiété et/ou dépression et douleur est aujourd'hui bien admise (Bair *et al.* 2003). Elle demeure un point crucial à explorer tant la difficulté est grande pour les cliniciens pour proposer des thérapeutiques efficaces et adaptées. En effet, dans les syndromes de douleurs chroniques, l'humeur dépressive est une variable psychologique essentielle qui contribue directement à la plainte douloureuse exprimée par les patients (Gaskin *et al.* 1992). Ainsi, l'humeur négative est à l'origine de l'augmentation de la plainte douloureuse et de l'excès de douleur (Currie & Wang, 2005 ; Salovey & Birnbaum, 1989). À l'heure actuelle, les corrélats biochimiques permettant l'entretien du cercle vicieux (la douleur chronique aggrave la dépression et la dépression aggrave la douleur) commencent à être étudiés. Plusieurs études ont recherché si l'accroissement de la plainte douloureuse, décrit chez les patients anxieux et/ou dépressifs, s'accompagnait d'une augmentation de la sensibilité douloureuse rendant compte de l'augmentation de cette plainte. Les seuils nociceptifs ont été mesurés chez les patients anxieux ou dépressifs à l'aide de stimulations nociceptives électriques (Ben-Tovim & Schwartz, 1981; Adler & Gattaz, 1993), thermiques (Hall & Stride, 1954; Stengel *et al.*, 1955 ; Otto *et al.*, 1989) ou mécaniques (Stengel *et al.* 1955). Néanmoins, ces études aboutissent à des conclusions extrêmement contradictoires. Bien que certaines d'entre elles notent une diminution du seuil nociceptif et d'autres, plus rares, considèrent qu'il n'est pas affecté (pour revue, voir Lautenbacher & Krieg, 1994), curieuse-

ment, la grande majorité de ces conclusions est plutôt en faveur d'une augmentation. Ces résultats divergents sont difficiles à interpréter. Ils ne semblent pas liés à la nature du stimulus nociceptif ni à la population étudiée. Ils peuvent résulter d'aspects méthodologiques ou expérimentaux qu'il est difficile d'apprécier à la seule lecture des publications. Pour expliquer l'hyposensibilité paradoxale à la douleur expérimentale, observée chez les sujets déprimés, les auteurs proposent deux interprétations à leurs résultats. D'une part, la dépression pourrait constituer un état d'hyposensibilité perceptive généralisée, la diminution de la douleur n'en représentant qu'un aspect ; d'autre part, la dépression pourrait s'accompagner d'une indifférence affective aux stimulations aversives sans pour autant être associée à un déficit sensoriel vrai. En faveur de cette interprétation, Ben Tovim et Schwartz (1981) indiquent que dans un groupe de dix patients déprimés, seuls deux d'entre eux, qui présentaient précisément une « indifférence émotionnelle », ont un seuil de perception de la douleur (stimulation électrique) anormalement élevé. En outre, plusieurs auteurs ont montré qu'il n'existe pas de différence entre les seuils de perception d'une stimulation non-nociceptive chez les sujets déprimés et les sujets témoins, alors que le seuil nociceptif est augmenté (Lautenbacher & Krieg, 1994; Von Knorring & Espvall, 1974; Von Knorring 1978), ce qui laisse à penser que l'état dépressif affecte spécifiquement la perception de la douleur, voire les stimulations aversives, en général. Toutefois, ces conclusions ne sont pas partagées par tous les auteurs puisque soit des augmentations (Adler & Gattaz, 1993 ; Marazziti *et al.* 1998), soit des diminutions (Moroz *et al.* 1990), à la fois du seuil de perception somato-sensorielle et du seuil nociceptif, ont été mesurées chez des patients présentant, respectivement, une dépression majeure ou une dépression « endogène ».

La difficulté majeure concernant l'interprétation de ces différents travaux tient probablement au caractère complexe de la douleur. De fait, ces études font appel au jugement subjectif des patients (échelle visuelle analogique ou numérique). Or, chez les patients souffrant de troubles dépressifs, on peut constater un biais d'attitude qui leur fait surestimer la douleur (Blackburn-Munro & Blackburn-Munro, 2001). Pour pallier cet écueil, il faudrait être en mesure d'apprécier, idéalement de manière totalement indépendante, les composantes sensorielle et émotionnelle de la douleur. Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces observations laisse à penser que la plainte douloureuse est accrue chez des patients anxieux ou dépressifs sans que l'on puisse se prononcer sur une éventuelle altération du seuil nociceptif. Les mécanismes sous-jacents aux liens entre douleur et anxiété/dépression sont donc loin d'être élucidés. Les analyser chez l'Homme paraissant difficile, le recours à l'animal est indispensable, du moins pour identifier les mécanismes moléculaires biochimiques, permettant à terme de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour aborder une telle question, il est donc indispensable de disposer de modèles animaux validés et susceptibles d'avoir une réelle signification en regard de la complexité observée chez l'homme. En effet, au moins deux problèmes majeurs se posent. D'une part, être capable de reproduire

chez l'animal des situations permettant de modéliser des affections aussi complexes que l'anxiété ou la dépression. D'autre part, pouvoir mimer une éventuelle augmentation de la plainte douloureuse, sachant que cette dernière n'est évaluée chez l'homme qu'au travers de l'expression verbale.

## MODÉLISATION DES MALADIES ANXIO-DÉPRESSIVES

En ce qui concerne la modélisation des troubles anxio-dépressifs, une des difficultés premières concerne la caractérisation des symptômes. La dépression est une maladie extrêmement complexe où une multitude de symptômes sont présents. La quatrième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (ou DSM-IV pour *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) définit le trouble dépressif majeur en tenant compte de l'apparition et de l'association de certains d'entre eux. Le diagnostic de dépression est établi au cours d'un entretien entre le patient et son psychiatre lorsque le sujet présente une humeur dépressive, c'est-à-dire une perte d'estime de soi, des sentiments de désespoir, d'échec, de dévalorisation, de culpabilité ou une perte d'intérêt qui se caractérise par une perte de plaisir (anhédonie), une perte de volonté, un désintérêt et au moins quatre autres symptômes dépressifs décrits dans le DSM-IV, pendant une durée d'au moins une semaine. Parmi ces symptômes, on trouve :

- 1- une modification de l'activité psychomotrice ;
- 2- des pensées et conduites suicidaires ;
- 3- l'anxiété et/ou l'angoisse favorisant les tentatives de suicide ;
- 4- les troubles cognitifs : troubles de mémoire, de concentration ;
- 5- les signes somatiques : troubles du sommeil, comportement alimentaire perturbé, comportement sexuel altéré, plaintes douloureuses fréquentes.

Pour certains auteurs, la dépression est souvent associée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et à une modification des paramètres cardiovasculaires, en particulier une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Sur le plan anatomique, il a été observé que certains patients dépressifs présentent une diminution du volume hippocampique due à une augmentation de la mort neuronale associée à une diminution de la neurogenèse hippocampique (Sheline *et al.* 1996; Bremner *et al.* 2000).

Comme on peut le constater, la grande majorité de ces symptômes ou signes reposent donc sur des dimensions subjectives qu'il est, bien sûr, impossible d'apprécier chez l'animal, ce qui constitue l'obstacle majeur à la modélisation de la maladie. Cependant, à partir de situations expérimentales reposant sur l'application de stress chroniques, des symptômes ou signes

## COMMUNICATION

objectifs et quantifiables de la dépression peuvent apparaître. Parmi eux, on peut citer la dérégulation de l'axe HHS, l'anhédonie, les troubles de la masse corporelle et des paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque et pression artérielle), les altérations des cycles veille/sommeil ou la diminution du volume et de la neurogenèse hippocampique. À cet égard, deux remarques s'imposent. D'une part, la plupart de ces signes ou symptômes sont communs aux maladies anxieuses et d'autre part, si la mesure de l'un d'entre eux est évidemment insuffisante pour prétendre modéliser ces maladies, la survenue conjointe de plusieurs de ces signes concourt à prétendre que la situation qui les a créés est adaptée pour étudier la physiopathologie de la dépression et/ou de l'anxiété.

Le deuxième point crucial concernant la modélisation des maladies anxio-dépressives concerne le choix de la situation expérimentale capable de générer l'apparition de ces signes ou symptômes. Dans la littérature, des modèles expérimentaux, considérés comme des tests de « dépression », génèrent des comportements dits de « résignation » (test de la nage forcée, test d'immobilisation conditionnée). Cependant, ces tests ne miment en aucune façon la pathologie dépressive. Les stress chroniques constituent sûrement les modèles expérimentaux les mieux appropriés des troubles anxio-dépressifs. Ils induisent des modifications durables (quelques jours, voire plusieurs semaines) du comportement et de la physiologie de l'animal, comme on l'observe dans la dépression chez l'homme (Tornatsky & Miczek, 1993 ; Willner *et al.* 1995). Seuls quelques modèles répondent aux critères de validation en terme de symptomatologie, d'étiologie et de traitement de la dépression. Par exemple, la procédure de résignation acquise (Seligman & Beagley, 1975), consistant en une série de chocs électriques incontrôlables, induit, chez l'animal, un état de « désespoir ». Toutefois, bien que ce modèle soit couramment utilisé pour mimer la dépression, il ne paraît pas adapté à l'étude des relations entre douleur et dépression, en raison de l'application de chocs électriques qui provoque un stress douloureux. Aussi, les protocoles utilisant des stress « psychologiques » semblent-ils mieux adaptés. Parmi eux, on peut citer les modèles de stress chroniques légers (SCL). Ils sont fondés sur l'observation que la fréquence et la variété de stress légers sont des facteurs essentiels dans le développement des maladies dépressives (Muscat & Willner, 1992). Les procédures expérimentales modélisent chez le rongeur les stress inattendus de la vie quotidienne. Ils exposent l'animal à une variété de stress légers appliqués de façon chronique et imprévisible (Willner 1997 ; voir Palanza 2001). Ces procédures engendrent des altérations physiologiques et comportementales laissant à penser qu'elles peuvent être proposées comme modèle de dépression (Katz *et al.* 1981 ; Willner *et al.* 1992). Les modèles de stress pré- ou post-nataux génèrent également des symptômes anxio-dépressifs. Le stress subi précocement chez l'animal induit des modifications comportementales profondes incluant des déficits cognitifs durables (Liu *et al.* 2000), une accentuation du sentiment de peur (Sackett 1969) et une susceptibilité particulière aux dépendances à l'alcool et la drogue à l'âge adulte (Duncan 1977 ;

Kosten *et al.* 2000). À l'âge adulte, les rats soumis au stress néonatal présentent une diminution du rythme respiratoire et de la fréquence cardiaque et une activation de l'activité de l'axe HHS qui se traduit par une élévation des taux plasmatiques de corticostérone et d'ACTH (Levine *et al.* 1991 ; Shoemaker & Kehoe, 1995). Enfin, les procédures de stress social qui consistent à provoquer un conflit entre un rat expérimental et un rat résident peuvent conduire à l'apparition de signes ou symptômes anxio-dépressifs. De fait, les comportements de soumission adoptés par les rats face à un congénère dominant peuvent être interprétés dans le sens d'une dévalorisation de soi (Willner *et al.* 1995). Si cette interprétation est fondée, des batailles répétées pendant plusieurs jours devraient engendrer un état de type dépressif chez le rat.

Ainsi nous avons validé, au laboratoire, un protocole qui consiste à mettre en conflit un rat Sprague-Dawley (SD) avec un rat Long Evans (LE) une fois par jour pendant plusieurs jours. Cette phase de conflit, qui dure 15 minutes, est précédée d'une phase d'anticipation de 30 minutes, durant laquelle le rat SD est dans la cage du rat LE, protégé de tout contact physique par un grillage. Ce protocole induit des signes d'anxiété (immobilité, émission d'ultra-sons, postures de défense...) durant la phase d'anticipation (Becker *et al.* 2001) et surtout provoque, cinq jours après la fin de l'application du protocole, des signes ou symptômes anxio-dépressifs (hyperactivité de l'axe corticotrope, perte de poids, anhédonie, diminution du volume de l'hippocampe et de la neurogenèse hippocampique...) lorsque le protocole est appliqué pendant quatre jours (André *et al.* 2005) ou un mois (Becker *et al.* 2007).

Ainsi, afin d'étudier les relations entre maladies anxio-dépressives et douleur et de mimer l'augmentation de la plainte douloureuse exprimée par les patients anxieux et/ou dépressifs souffrant de douleurs chroniques, il convient de rechercher comment les animaux, soumis à des stress chroniques, réagissent face à la douleur. Jusqu'à présent, très peu d'études ont recherché les effets d'un stress chronique sur la sensibilité douloureuse et, encore moins, sur l'expression douloureuse. À notre connaissance, seuls les effets de stress de contrainte chroniques provoquent une augmentation de la sensibilité douloureuse mais dans les études réalisées, les conséquences de l'application de ce protocole sur l'apparition de signes ou symptômes anxio-dépressifs n'ont pas été évaluées (Gamero *et al.* 1998 ; da Silva Torres *et al.* 2003). Plus proche de la question posée, deux autres études utilisant des procédures de séparation maternelle ou de nage forcée ont recherché les conséquences de ces protocoles sur des index de douleur, plutôt que sur les seuils nociceptifs. Toutes deux concluent à une augmentation des scores de douleur induite par l'injection de formol chez les animaux soumis à ces stress chroniques (Quintero *et al.* 2000 ; Butkevich & Vershinina, 2003). Néanmoins, dans ces études, l'état anxio-dépressif des animaux n'a pas été évalué, empêchant toutes corrélations formelles entre douleur et état anxio-dépressif. En revanche, au laboratoire, nous avons montré que des animaux soumis au modèle de stress social présentent, cinq jours après

la dernière confrontation, c'est-à-dire lorsque l'axe HHS est hyperactivé, l'anhédonie avérée, la neurogenèse hippocampique diminuée en l'absence de tout stress, des scores de douleur après l'injection de formol, de plus de 30 p.cent plus élevés que chez des rats témoins. En outre, un traitement par une benzodiazépine (le chlórdiazépoxyde) administrée en continu dès la fin de l'épreuve de stress social prévient totalement l'excès de douleur, suggérant fortement que ce dernier est effectivement lié à « l'état d'anxiété » des animaux. Même à doses élevées, la morphine est incapable de réduire complètement les scores de douleur chez les animaux stressés, alors qu'elle est parfaitement efficace chez les rats témoins. En réalité, tout se passe comme si l'excès de douleur induit par l'anxiété demeurait insensible aux analgésiques, pouvant ainsi modéliser la plainte douloureuse des patients anxio-dépressifs.

### CORRÉLATS BIOCHIMIQUES

Afin de rechercher les mécanismes biochimiques sous-tendant ces observations, nous avons mesuré la libération d'un neuropeptide, la cholécystokinine (CCK), par la technique de microdialyse, la sonde étant implantée dans le cortex frontal. Ainsi, la libération corticale de CCK est-elle activée durant la phase douloureuse induite par le formol, uniquement chez les animaux présentant des signes anxio-dépressifs. En d'autres termes, l'excès de douleur induit par l'anxiété est sous-tendu par une activation des systèmes CCKergiques centraux. De fait, l'administration d'un antagoniste des récepteurs de la CCK, le composé CI-988, abolit complètement cet excès de douleur, laissant à penser que ce type de composé pourrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques (André *et al.* 2005, Becker *et al.* 2007).

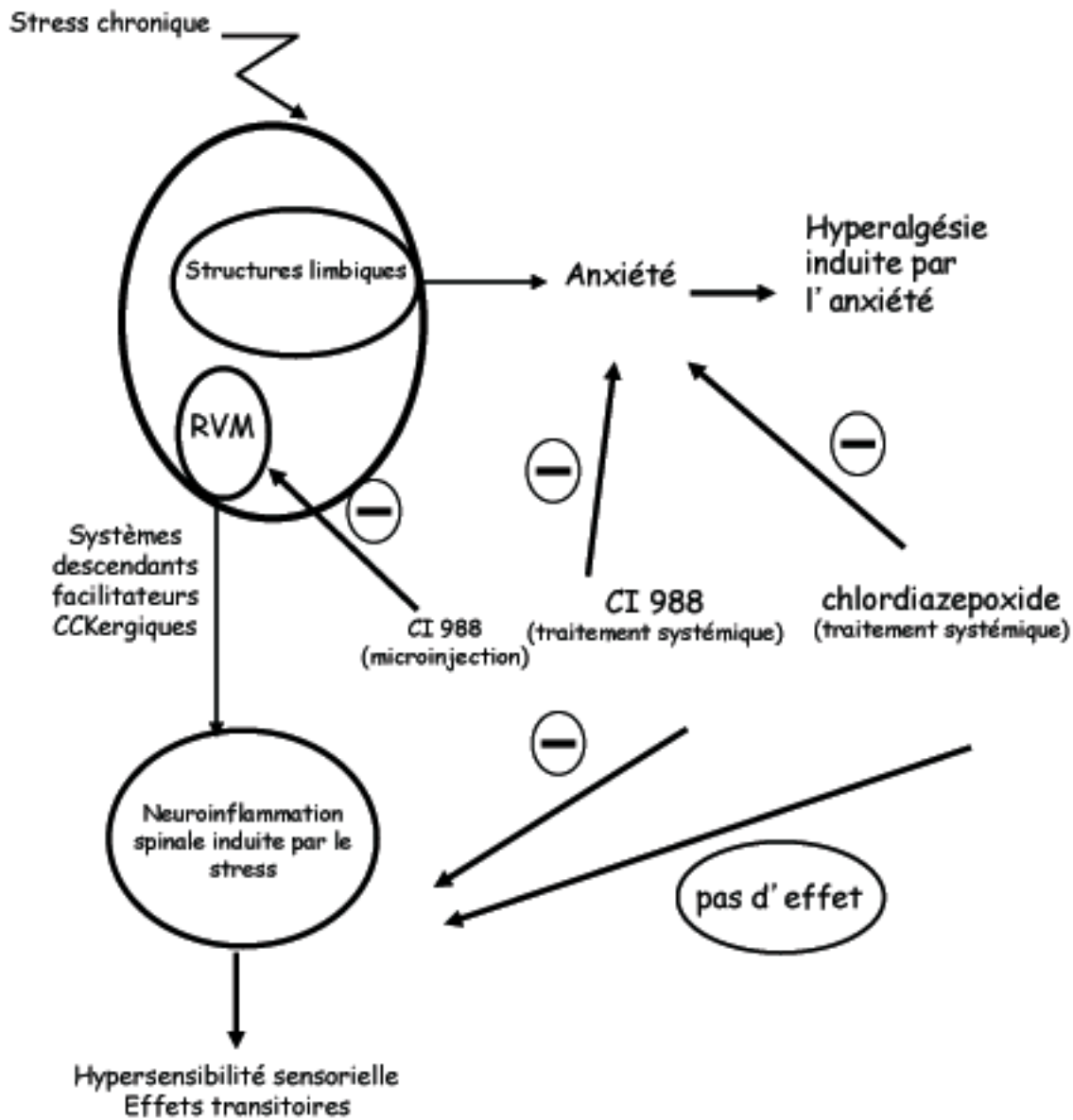
Afin d'étudier si cet excès de douleur est corrélé à une diminution de la sensibilité douloureuse, les seuils nociceptifs à des stimulus mécaniques (test de Randall-Selitto et test Von Frey) ont été mesurés. Les seuils diminuent dès le lendemain de la première confrontation, restent à des valeurs basses durant une dizaine de jours pour revenir au niveau des rats témoins 15 jours après la fin de l'épreuve de stress social, alors que les animaux présentent toujours des signes anxieux, comme une hyperactivité de l'axe corticotrope et un profil de type « anxieux » dans le test du labyrinthe en croix surélevé, par exemple. En outre, un traitement par le chlórdiazépoxyde n'est pas capable de prévenir l' hypersensibilité douloureuse comme si cette dernière résultait plutôt du stress induit par le protocole de défaite sociale plutôt que de l'anxiété qu'il génère. Selon cette hypothèse, le stress entraînerait une neuroinflammation spinale responsable de la diminution des seuils nociceptifs. De fait, chez les animaux soumis au stress social, une augmentation de l'ARNm codant pour deux marqueurs de l'inflammation, iNOS et Cox2, dans la corne dorsale de la moelle épinière est observé à la fin du protocole de défaite sociale et cinq jours plus tard. En revanche, quand la sensibilité douloureuse revient à un seuil normal, i.e. 15 jours après la dernière confrontation, la neuroinflammation spinale disparaît. Comme l'antagoniste des récepteurs de la CCK

bloque l' hypersensibilité douloureuse et que des voies descendantes CCK-ergiques facilitatrices de la douleur ont été décrites, nous avons recherché si ces dernières étaient responsables de l'effet bénéfique du traitement par le CI-988. Ainsi, l'administration locale du CI-988 dans le bulbe rostro-ventromédian (RVM), la structure d'où sont issues les fibres descendantes CCKergiques, bloquent complètement l' hypersensibilité douloureuse, démontrant leur implication en réponse à la situation de stress chronique (Rivat *et al.* 2010).

Comme l' hypersensibilité douloureuse disparaît alors que les animaux présentent toujours un profil anxieux (voir plus haut), la question se pose de savoir ce qu'il en est de l'excès de douleur. En fait, 15 jours après la dernière confrontation, les scores de douleur en réponse à l'injection de formol sont toujours augmentés chez les animaux soumis au protocole de défaite sociale. On observe donc qu'à distance du dernier stress, l'excès de douleur est toujours présent, alors que les seuils nociceptifs sont revenus à la normale. Il existe donc une dissociation entre expression de la douleur et sensibilité douloureuse, rendant ainsi compte des observations réalisées chez l'homme où l'augmentation de la plainte douloureuse n'est pas nécessairement corrélée à une hypersensibilité douloureuse. Cette étude montre qu'en réalité, les stress répétés vont avoir des effets distincts selon les structures centrales mises en jeu. Le stress induit une neuroinflammation spinale transitoire responsable d'une hypersensibilité douloureuse, *via* la mise en jeu des voies descendantes CCK-ergiques facilitatrices de la douleur. Parallèlement, les stress chroniques provoquent un état d'anxiété en agissant sur les structures limbiques du cerveau. L'anxiété ainsi générée induit une exagération de la douleur expliquant l'augmentation de la plainte douloureuse. Sur le plan pharmacologique, les anxiolytiques de type benzodiazépines inhibent l'excès de douleur en réduisant l'anxiété. En revanche, ils n'exercent aucune influence sur la neuroinflammation spinale et donc, sur l' hypersensibilité douloureuse, qui sont indépendantes de l'état d'anxiété. Les antagonistes des récepteurs de la CCK ont, quant à eux, une double action, d'une part sur l'excès de douleur grâce à leur action anxiolytique et d'autre part, sur l' hypersensibilité douloureuse *via* le blocage des voies descendantes facilitatrices de la douleur (*figure 1*).

L'élaboration de tels modèles animaux, qui s'avère complexe et nécessite de longs mois de développement et de validation, paraît indispensable pour faire progresser la recherche dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques concourant à l'expression de la douleur. À l'appui de cette affirmation, il convient de souligner que, quelques mois après la publication des résultats obtenus par André *et al.* (2005) chez le rat, une étude réalisée chez l'homme a confirmé l'implication de la CCK dans l'hyperalgésie induite par l'anxiété (Benedetti *et al.* 2006). Ainsi, peut-on considérer que les observations réalisées chez l'homme, confirmant celles effectuées chez l'animal, constituent une validation *a posteriori* du modèle animal et, par conséquent, renforce la pertinence d'élaborer de tels modèles.

## COMMUNICATION



**Figure 1:** Une situation de stress chronique induit une neuroinflammation spinale responsable d'une hypersensibilité sensorielle via la mise en jeu des systèmes descendants CCK-ergiques facilitateurs de la douleur. Le blocage des voies descendantes par l'antagoniste des récepteurs de la CCK (le composé CI-988) directement dans le bulbe rostro-ventromédian (RVM) inhibe l'hypersensibilité douloureuse. Parallèlement, la situation de stress chronique est responsable d'un état anxieux en agissant au niveau des structures limbiques du cerveau. Un traitement systémique anxiolytique par une benzodiazépine (chlordiazépoxyde) prévient l'hyperalgésie induite et mais elle est sans effet sur l'hypersensibilité, laissant à penser que cette dernière résulte directement de l'effet du stress plutôt que de l'anxiété qu'il génère. En revanche, le traitement systémique avec le CI-988 est capable d'inhiber les deux effets par son action anxiolytique d'une part et d'autre part, en bloquant les voies descendantes CCK-ergiques. Ces résultats montrent que l'hyperalgésie induite par l'anxiété est distincte de l'hypersensibilité douloureuse, soulignant ainsi la complexité de la douleur et les limites des études réalisées chez l'animal se focalisant uniquement sur la mesure des seuils nociceptifs.

## CONCLUSION

Il est, bien sûr, évident que nous devons rester humbles quand il s'agit de prétendre modéliser chez l'animal des troubles comme les maladies psychiatriques (anxiété, dépression...) et/ou des symptômes, tels ceux de la douleur prise dans toute sa complexité, décrits essentiellement à partir de l'expression verbale et donc considérés comme spécifiquement humains. Cependant, la démarche qui consiste à élaborer des modèles pertinents et de mesurer et/ou estimer un faisceau de données objectives ne

constituent pas simplement une approche anthropomorphique si ces données sont multiples et convergent toutes dans la même direction. Il est temps pour faire progresser les recherches fondamentales dans le domaine de la douleur de considérer ce symptôme dans sa globalité et ne plus limiter les études à la recherche de la mesure d'un simple seuil nociceptif. Les approches de ce type, durant ces 50 dernières années, ont fait la preuve de leurs limites et force est de reconnaître qu'elles n'ont eu qu'un impact très limité dans l'élaboration de nouvelles stratégies de lutte contre la douleur.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adler, G. & Gattaz, W.F. 1993. Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry* 34: 687–689.
- André, J., Zeau, B., Pohl, M., Cesselin, E., Benohiel, J.J., Becker, C. 2005. Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *J Neurosci*. 25: 7896–7904.
- Bair, M.J., Robinson, R.L., Katon, W., Kroenke, K. 2003. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 163: 2433–2445.
- Becker, C., Thiébot, M.H., Touitou, Y., Hamon, M., Cesselin, F., Benohiel, J.J. 2001. Enhanced cortical extracellular levels of cholecystokin-like material in a model of anticipation of social defeat. *J Neurosci*. 21: 262–269.
- Becker, C., Zeau, B., Benohiel, J.J. 2007. Dépression, anxiété et douleurs: de nouvelles cibles thérapeutiques ? *Douleurs* 8: 152–157.
- Becker, C., Zeau, B., Rivat, C., Blugeot, A., Hamon, M., Benohiel, J.J. 2008. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: involvement of cholecystokin. *Mol Psychiatry* (sous presse) 2007 Sep 25. [Epub ahead of print] PMID: 17893702
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., Asteggiano, G. 2006. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 26(46):12014–12022.
- Ben-Tovim, D.I. & Schwartz, M.S. 1981. Hypoalgesia in depressive illness. *Br J Psychiatry* 138: 37–39.
- Blackburn-Munro, G. & Blackburn-Munro, R.E. 2001. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol*. 13: 1009–1023.
- Buchsbaum, M.S. & Henkin, R.I. 1980. Perceptual abnormalities in patients with chromatin negative gonadal dysgenesis and hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Neurosci*. 11/ 201–209.
- Buchsbaum, M.S., Davis, G.C., Coppola, R., Naber, D. 1981. Opiate pharmacology and individual differences. I. Psychophysical pain measurements. *Pain* 10: 357.
- Butkevich, I.P. & Vershinina, E.A. 2003. Maternal stress differently alters nociceptive behaviors in the formalin test in adult female and male rats. *Brain Res*. 961: 159–165.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., Charney, D.S. 2000. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157: 115–118.
- Clark, W.C., Yang, J.C., Janal, M.N. 1986. Altered pain and visual sensitivity in humans: the effects of acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*. 467: 116–129.
- Currie, S.R. & Wang, J. 2005. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med*. 35: 1275–1282.
- Da Silva Torres, I.L., Cucco, S.N., Bassani, M., Duarte, M.S., Siveira, P.P., Vasconcellos, A.P., Tabajara, A.S., Dantas, G., Fontella, F.U., Dalmaz, C. and Ferreira, M.B. 2003. Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats - effect of morphine administration. *Neurosci Res*. 45: 277–283.
- Davis, G.C., Buchsbaum, M.S., Bunney, W.E. Jr. 1979. Analgesia to painful stimuli in affective illness. *Am J Psychiatry* 136: 1148–1151.
- Davis, G.C. & Buchsbaum, M.S. 1981. Pain sensitivity and endorphins in functional psychoses. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 17: 97–108.
- Davis, G.C., Buchsbaum, M.S., Naber, D., Pickar, D., Post, R., van Kammen, D., Bunney, W.E. Jr. 1982. Altered pain perception and cerebrospinal endorphins in psychiatric illness. *Ann N Y Acad Sci*. 398: 366–373.
- Duncan, D.F. 1977. Life stress as a precursor to adolescent drug dependence. *Int J Addict*. 12: 1047–1056.
- Dworkin, R.H., Clark, W.C., Lipsitz, J.D. 1995. Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 56: 173–181.
- Dworkin, R.H. & Gitlin, M.J. 1991. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain* 7: 79–94.
- Gamaro, G.D., Xavier, M.H., Denardin, J.D., Pilger, J.A., Ely, D.R., Ferreira, M.B., Dalmaz, C. 1998. The effects of acute and repeated or restraint stress on the nociceptive response in rats. *Physiol Behav*. 63: 693–697.
- Gaskin, M.E., Greene, A.F., Robinson, M.E., Geisser, M.E. 1992. Negative affect and the experience of chronic pain. *J Psychosom Res*. 36: 707–713.
- Hall, K.R. & Stride, E. 1954. The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. *Br J Med Psychol*. 27: 48–60.
- Katz, R.J., Roth, K.A., Carroll, B.J. 1981. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 5: 247–251.
- Kosten, T.A., Miserendino, M.J., Kehoe, P. 2000. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Res*. 875: 44–50.
- Lautenbacher, S. and Krieg, J.C. 1994. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res*. 28: 109–122.
- Levine, S., Huchton, D.M., Wiener, S.G., Rosenfeld, P. 1991. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol*. 24: 547–558.
- Liu, D., Caldji, C., Sharma, S., Plotsky, P.M., Meaney, M.J. 2000. Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*. 12: 5–12.
- Marazziti, D., Castrogiovanni, P., Rossi, A., Rosa, C., Ghione, S., Di Muro, A., Panattoni,

## COMMUNICATION

- E., Cassano, G.B. 1998. Pain threshold is reduced in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1: 45–48.
- Moroz, B.T., Nuller, IuL., Ustimova, I.N., Andreev, B.V. 1990. Study of pain sensitivity based on the indicators of electro-odontometry in patients with depersonalization and depressive disorders. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 90: 81–82.
  - Muscat, R. and Willner, P. 1992. Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress : a methodological analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 16: 507–517.
  - Otto, M.W., Dougher, M.J., Yeo, R.A. 1989. Depression, pain, and hemispheric activation. *J Nerv Ment Dis.* 177: 210–218.
  - Palanza, P. 2001. Animal models of anxiety and depression: how are females different ? *Neurosci Biobehav Rev.* 25: 219–233.
  - Quintero, L., Moreno, M., Avila, C., Arcaya, J., Maixner, W., Suarez-Roca, H. 2000. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. *Pharmacol Bichem Behav.* 67: 449–458.
  - Rivat, C., Becker, C., Blugeot, A., Zeau B., Mauborgne, A., Pohl, M., Benohiel, J.J. 2010. Chronic stress induces transient spinal neuroinflammation, triggering sensory hypersensitivity and long lasting anxiety-induced hyperalgesia. *Pain* 150: 358–368.
  - Sackett, G.P. 1969. The persistence of abnormal behaviour in monkeys following isolation rearing. *Int Psychiatry Clin.* 6: 3–37.
  - Salovey, P. and Birnbaum, D. 1989. Influence of mood on health-relevant cognitions. *J Pers Soc Psychol.* 57: 539–551.
  - Seligman, M.E. and Beagley, G. 1975. Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 88: 534–541.
  - Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., Vannier, M.W. 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci.U S A* 93: 3908–3913.
  - Shoemaker, W.J. & Kehoe, P. 1995. Effect of isolation conditions on brain regional enkephalin and beta-endorphin levels and vocalizations in 10-days-old rats pups. *Behav Neurosci.* 109: 117–122.
  - Stengel, E., Oldham, A.J., Ehrenberg, A.S. 1955. Reactions to pain in various abnormal mental states. *J Ment Sci.* 101: 52–69.
  - Tomatzky, W. & Miczek, K.A. 1993. Long-term impairment of autonomic circadian rhythms after brief intermittent social stress. *Physiol Behav.* 53: 983–993.
  - Willner, P. 1997. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology* 134: 319–329.
  - Willner, P., D'Aquila, P.S., Coventry, T., Brain, P. 1995. Loss of social status: preliminary evaluation of a novel animal model of depression. *J Psychopharmacol.* 9: 207–213.
  - Willner, P., Muscat, R., Papp, M. 1992. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 16: 525–534.