



HAL
open science

Mécanismes impliqués dans les phénomènes allodyniques des douleurs céphaliques : migraine et névralgie du trijumeau

Nathalie Guy-Renouil

► **To cite this version:**

Nathalie Guy-Renouil. Mécanismes impliqués dans les phénomènes allodyniques des douleurs céphaliques : migraine et névralgie du trijumeau. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2012. Français. NNT : 2012CLF1MM17 . tel-02356429

HAL Id: tel-02356429

<https://theses.hal.science/tel-02356429>

Submitted on 8 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université d'Auvergne

Université Blaise Pascal
Année 2012
N° attribué par la bibliothèque
N°2012 CLF1D-17DOC

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

THESE

Présentée à l'Université d'Auvergne Pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE Spécialité : NEUROSCIENCES

PAR

Nathalie GUY- RENOUIL

Née à PARIS le 26 FEVRIER 1971

Présentée et soutenue publiquement le

30 Octobre 2012

MECANISMES IMPLIQUES DANS LES PHENOMENES ALLODINIQUES
DES DOULEURS CEPHALIQUES:
MIGRAINE ET NEVRALGIE DU TRIJUMEAU

Directeur de thèse : Professeur Pierre CLAVELOU

JURY

Monsieur le Professeur Radhouane DALLEL
Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU
Monsieur le Professeur LUIS GARCIA LARREA
Monsieur le Docteur Christian DUALE
Monsieur le Professeur Bruno BROCHET, Rapporteur
Monsieur le Docteur Michel LANTERI-MINET, Rapporteur

Inserm /UdA, UMR1107, Neuro-Dol Douleur Trigéminal et Migraine
Clermont-Ferrand

INTRODUCTION

Tout être est en relation constante avec le milieu qui l'entoure et la douleur est une fonction qui chez les mammifères, a été conservée et sélectionnée au cours de l'évolution des espèces. La douleur, au-delà d'une fonction somato-sensorielle, permet la détection de stimuli nociceptifs de forte intensité, susceptibles de porter atteinte à l'intégrité de l'organisme. Il s'agit donc d'un symptôme, qui joue un rôle à part entière dans l'homéostasie du milieu intérieur. Les informations douloureuses sont intégrées par le système nerveux central pour être déclinées sous différents aspects : composante sensori-discriminatrice et cognitivo-comportementale. Cette dernière permet de générer émotions, motivations dont naîtra un comportement adapté, permettant l'éviction du stimulus douloureux, et par la même, autorisant la survie (Bonavita et De Simone, 2011 ; Woolf, 2010).

La douleur est ainsi une condition nécessaire et inévitable au cours de la vie. Elle est définie d'après l'International Association for the Study of Pain (IASP), comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion».

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» conduisant uniquement à des adaptations comportementales. La douleur résulte d'un traitement actif de l'information par les systèmes nerveux périphérique et central. Ainsi, à tous les niveaux, le message nociceptif peut être modulé, amplifié ou inhibé en fonction de la situation physiologique, émotionnelle, cognitive du sujet et des autres messages sensoriels qu'il reçoit (Ossipov et al, 2010).

Enfin, la sensibilité nociceptive peut évoluer de façon complexe dans le temps et l'espace 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 (Woolf et Salter, 2000). Ils peuvent conduire dans un délai bref à des douleurs exagérées.

A ces éléments s'ajoutent des aspects psychologiques, culturels et sociaux de la perception et de l'expression de la douleur qui complexifient sa compréhension. De plus, si la douleur est dans la plupart des cas un moyen d'alerte nécessaire à la survie, il existe des situations où la douleur peut devenir pathologique. Le plus souvent secondaires à des lésions du système nerveux périphérique ou central (douleurs neuropathiques), elles peuvent toutefois, au contraire, survenir alors qu'aucune lésion organique n'est décelable (douleurs dites fonctionnelles). Alors plus souvent chroniques, et difficiles à traiter, elles représentent un enjeu socio-économique indéniable (Woolf, 2010).

Les douleurs de l'extrémité céphalique n'échappent pas à cette règle. Leur prévalence en population générale est estimée à 50 % (Linde et al, 2011). Parmi les céphalées, la migraine concernerait 14,7 % de la population européenne (8 % chez l'homme et 17,6 % chez la femme) avec

des variations selon les pays, selon la méthode de recueil d'information (questionnaire ou entretien) ou les critères diagnostics utilisés. Le plus souvent, l'évolution de la migraine est marquée par des crises occasionnelles et sa prise en charge ne pose alors pas véritablement de problème. Néanmoins, sa pathogénie comporte encore d'importantes zones d'ombre, et dans certains cas la fréquence des crises peut augmenter jusqu'à conduire à un état de chronicité, alors source d'un handicap individuel et socio-économique, d'autant plus grand que viennent s'associer à cet état nombre de co-morbidités (douleurs chroniques touchant d'autres organes, dépression, anxiété, surpoids) (Bigal et al, 2003 ; Meletiche et al, 2001 ; Vargas et al, 2009 ; Manack et al, 2011).

De même, la névralgie du trijumeau se caractérise par une douleur sévère à type de décharge électrique localisée dans un ou plusieurs territoires d'innervation des branches du nerf trijumeau. Plus rare (prévalence d'environ 5/100000 habitants par an) la douleur est de durée brève mais répétitive. Parfois spontanée, elle est le plus souvent déclenchée par une stimulation de faible intensité d'une zone dite « gâchette ». La physiopathologie de la névralgie du trijumeau est usuellement attribuée à une compression de la racine dans la fosse postérieure à l'origine de la genèse de potentiels d'action répétitif et/ou d'interactions éphaptiques entre fibre myélinisées et amyéliniques. Néanmoins, il en subsiste encore des zones d'ombre quant à la pathogénie de l'affection sachant que compression de la racine n'est pas toujours synonyme de névralgie trigéminal et que des traitements aux modes d'action très différents peuvent être utilisés (Love et Coakham, 2001)

Comprendre et identifier les facteurs exogènes ou endogènes qui sous-tendent cette évolution vers la chronicité représente donc un enjeu majeur pour la prévention et le traitement. Cela suppose de s'intéresser aux mécanismes qui mettent en jeu les structures vasculo-méningées et leur innervation trigéminal, ainsi qu'aux structures du système nerveux central, impliquées dans la modulation des informations douloureuses.

Les deux premières parties de cette introduction seront donc consacrées au système trigéminal et aux mécanismes de modulation des informations nociceptives. Les troisième et quatrième parties seront consacrées à la migraine et à la névralgie du trijumeau, plus particulièrement aux mécanismes physiopathologiques connus qui les sous-tendent.

I. ORGANISATION DE LA NOCICEPTION TRIGEMINALE

A. Le complexe sensitif du trijumeau

La sensibilité somatique de la face, des cavités nasales et buccale, des structures osseuses, méningées et vasculaires, est assurée pour l'essentiel par les trois branches du nerf trijumeau (V) : ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3). Les fibres nerveuses issues de l'ensemble de ces régions cutanéomuqueuses et viscérales, se projettent sur le complexe sensitif du trijumeau

(CST). Il constitue le premier relais du système nerveux central pour les informations somesthésiques oro-faciales. Ce noyau sensitif s'étend à travers le tronc cérébral, des premiers segments cervicaux de la moëlle jusqu'à la limite caudale du mésencéphale. Il a été divisé en deux noyaux : rostralement, le noyau principal et caudalement, le noyau spinal (**Figure 1**) (Waite et Tracey, 1995).

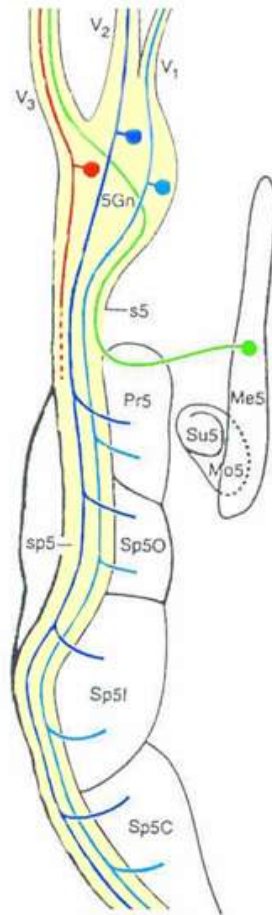


Figure 1

Représentation du complexe sensitif du trijumeau (CST).

Les protoneurones afférents, dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion de Gasser (5Gn) dirigent leurs fibres vers le CST. Après avoir cheminé dans le tract (sp5), celles-ci rejoignent le noyau principal et les trois sous-unités du noyau spinal : les sous-noyaux oral (Sp5O), intermédiaire (Sp5I) et caudal (Sp5C). Les noyaux moteur (Mo5) et mésencéphalique (Me5) du trijumeau sont représentés. D'après Waite & Tracey (1995).

1. Le noyau principal

Dans le plan transversal, il est réniforme à sa partie médiane, le noyau moteur du trijumeau (Mo5) s'inscrivant dans sa concavité. Il est bordé latéralement par les racines ascendante et descendante du trijumeau. Caudalement, il forme une limite oblique avec le noyau spinal (Sp5). Ce dernier prolonge rostralement la corne dorsale de la moëlle épinière, traverse toute la hauteur du bulbe et pénètre dans la protubérance.

2. Le noyau spinal

Il a été subdivisé chez l'homme et le singe en trois sous-noyaux : oral (Sp5O), interpolaire (Sp5I) et caudal (Sp5C) (Olszewski, 1950). Cette nomenclature est d'une part plus commune et, de plus, elle individualise anatomiquement des structures qui ont été distinguées physiologiquement.

Le sous-noyau oral (Sp5O) constitue la division la plus rostrale du noyau spinal du complexe sensitif du trijumeau. Il s'étend à peu près sur toute la hauteur du noyau moteur du facial.

Le sous-noyau interpolaire (Sp5I) est grossièrement semi-circulaire dans un plan frontal, il est bordé latéralement par la racine descendante du trijumeau et médialement par la formation réticulée parvocellulaire. L'extension rostrocaudale du Sp5I correspond environ à celle de l'olive inférieure. Il est généralement décrit comme la structure la plus homogène du CST (Olszewski, 1950 ; Brodal et al, 1956 ; Berman, 1968).

Le sous-noyau caudal (Sp5C) quant à lui prolonge rostralement, sans interruption, la corne dorsale de la moëlle. Sa limite caudale se situe entre les segments cervicaux C2 et C3 de la moëlle chez le rat. Il présente une structure laminaire :

- la zone marginale [pars marginalis], la plus externe, est située au contact de la racine descendante et prolonge la couche I de Rexed de la corne dorsale de la moëlle (Torvik, 1956 ; Darian-Smith, 1966 ; Kerr, 1970 ; Bates et Killackey, 1985).

- la substance gélatineuse [pars ou substantia gelatinosa] prolonge rostralement la substance gélatineuse de Rolando. Elle est identifiée selon les auteurs, soit à la couche II, soit aux couches II et III de Rexed (Kerr, 1970).

- la zone magnocellulaire [pars magnocellularis, nucleus proprius] forme le corps du Sp5C. De structure à peu près homogène, les neurones de sa partie profonde, sont de plus grande taille. Elle correspondrait aux couches IV et V de Rexed (Fukushima et Kerr, 1979). Ses limites médiales avec la formation réticulée parvocellulaire sont indistinctes.

B. Les afférences trigéminales

1. Organisation générale

Les deux racines, motrice et sensitive, du nerf trijumeau pénètrent dans le tronc cérébral dans la partie moyenne de la protubérance : La racine motrice est médiale alors que la racine sensitive, de

plus grande taille, est latérale. Les corps cellulaires des afférences primaires trigéminales sont localisés dans le ganglion de Gasser ou dans le noyau mésencéphalique. La racine sensitive se sépare en une racine ascendante (qui se rend au noyau principal) et une racine descendante (appelée tractus spinal). Ce dernier émet des collatérales médialement, en direction du noyau spinal.

Il existe une répartition particulière des projections afférentes sur le complexe sensitif du trijumeau. D'une part, il existe une organisation somatotopique des afférences primaires sur le complexe sensitif du trijumeau selon un axe de répartition dorso-ventral. D'autre part, les afférences se répartissent, selon le type de fibres, sur les différents sous-noyaux, leur attribuant ainsi des fonctionnalités différentes. En effet, les fibres A β se projettent sur le noyau principal (Sessle, 2000), et la partie la plus rostrale du noyau spinal (sous noyau orale et interpolaire) où convergent aussi en plus grande part les fibres A δ (Pajot et al, 2000). Inversement, les fibres C suivent préférentiellement un trajet descendant pour projeter majoritairement sur la partie caudale du noyau spinal (Pajot et al, 2000 ; Sessle, 2000). Il existe ainsi un gradient rostro-caudal décroissant du rapport entre fibres A et C (DaSilva et al, 2011).

Dans le sous noyau caudal, on distingue classiquement, deux types de neurones de deuxième ordre impliqués dans la transmission des messages nociceptifs trigéminaux : Les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones nociceptifs non-spécifiques. Les neurones nociceptifs spécifiques sont exclusivement activés par des stimulations nociceptives mettant en jeu des fibres A δ ou C. Ils sont essentiellement localisés dans les couches superficielles du sous-noyau caudal (Burstein et al, 1998). Les neurones nociceptifs non-spécifiques appelés neurones à convergence ou neurones à large gamme dynamique (WDR) sont présents au niveau des couches profondes du sous-noyau caudal (Raboisson et al, 1995 ; Sessle, 2000 ; Davis et Dostrovsky, 1986 ; Ebersberger et al, 1997 ; Burstein et al, 1998 ; Schepelmann et al, 1999 ; Ellrich et al, 1999). Ils répondent à la fois aux stimulations nociceptives et aux stimulations non nociceptives. Ils sont activés par des afférences de petit diamètre (A δ et C) et de gros diamètre (A β) d'origines diverses viscérales ou somatiques et constituent donc un lieu de convergence viscéro-somatique.

Les fibres A δ et C modulent cependant aussi, via des interneurones ascendants, des neurones à convergence présents dans le sous-noyau oral (dont les propriétés sont très similaires à celles des neurones à convergence des couches profondes du sous noyau caudal) (Dallel et al, 1990, 1998 ; Woda et al, 2001 ; Dallel et al, 2003). Ces connexions intra-trigéminales conservent l'organisation somatotopique des afférences primaires. Sur le plan fonctionnel, le Sp5C est essentiel pour les sensations thermiques et algiques comme en témoignent les résultats des expériences de tractotomie de cette structure (Sjöqvist, 1938) et le Pr5 pour les sensations tactiles (Spiller, 1915).

2. Particularités des afférences méningées

Si les méninges et les vaisseaux dure-mériens sont innervés par un contingent efférent sympathique et parasympathique, ils sont à l'origine d'une innervation afférente trigéminal plus spécifiquement impliqué dans la transmission des messages nociceptifs (Arbab et al, 1986 ; Keller et al, 1991). Les afférences méningées et les efférences neurovégétatives, sont connectés entre elles, via le noyau salivaire supérieur (May et Goadsby, 1999). Les messages périphériques issus des structures méningées prennent naissance au niveau des nocicepteurs que constituent les terminaisons libres de fibres faiblement myélinisées A δ et des fibres amyéliniques C. La majorité des nocicepteurs méningés sont polymodaux et répondent ainsi à des stimuli nociceptifs de nature variée (Strassman 1996 ; Bove et Moskowitz, 1997). Après leurs trajets dans la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1), les fibres A δ et C nociceptives issues des méninges, en respectant une organisation somatotopique, se projettent majoritairement au niveau du sous-noyau caudal (Sessle, 2000 ; Waite et Tracey, 1995). A ce titre, la branche V1 est constituée d'une plus grande concentration en fibres amyéliniques, son ratio A δ /C étant ainsi plus faible que dans les branches V2 et V3 (Sugimoto et al, 1986, 1988).

Les mécanismes de transmission des messages nociceptifs issus des structures méningées ressemblent à ceux de la nociception d'origine viscérale. Les fibres afférentes innervant les méninges sont majoritairement peptidergiques (Keller 1991, Ebersberger et al, 2001). Elles font, pour la plupart, relais dans les couches I et V du sous noyau caudal dans sa partie ventro-médiale (Davies and Dostrovsky, 1986 ; Strassman et al, 1994 ; Ebersberger et al, 1997 ; Burstein et al, 1998 ; Schepelmann et al, 1999 ; Ellrich et al, 1999).

C. Les projections centrales

Nombres d'études anatomiques, électrophysiologiques, et d'imagerie fonctionnelle chez l'animal ou l'homme, ont étudié les régions cérébrales activées par les stimulations nociceptives spinales ou trigéminales (Brooks et al, 2002 ; Coghill et al, 1994; Iwata et al, 2005 ; Rainville et al, 1997 ; Talbot et al, 1991 ; Burstein et al, 1998). (*Figure 2*)

1. Chez l'animal

Les études anatomiques et électrophysiologique chez l'animal ont permis d'identifier que, les neurones des couches I et V du sous-noyau caudal (notamment lorsqu'ils sont activés par une stimulation méningée) envoient des projections directes sur le thalamus ventro-postéro-médian (VPM) et postérieur (Po), ainsi que sur l'hypothalamus et l'aire pré-optique (Iwata et al, 1992 ; Renehan et al, 1986 ; Hirata et al, 1999 ; Burstein et al, 1998 ; Guy et al, 2005). Au-delà de leur rôle majeur dans la nociception, les neurones des couches I participent également, notamment de par

leurs projections, au maintien de l'homéostasie (Craig, 1996). À titre d'exemple, ils établissent des connexions proprio-spinales avec le système sympathique thoraco-lombaire, ce qui permet probablement de déclencher des réflexes nociceptifs somato-sympathiques. Au niveau bulbaire, les neurones de la couche I envoient des messages au noyau du faisceau solitaire qui participe à la régulation cardio-respiratoire. Cependant, la projection la plus dense issue des neurones de la couche I se trouve au niveau ponto-mésencéphalique, dans la région parabrachiale latérale et, dans une moindre mesure, dans la substance grise périaqueducule ventro-latérale (PAG) (Bernard et al, 1995). La région parabrachiale latérale projette entre autre sur des structures impliquées dans des réactions de peur et d'anxiété, ainsi que sur le noyau ventromédian de l'hypothalamus impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique et dans des comportements de défense, d'agressivité. La PAG, quant à elle, de part des connexions avec la région bulbaire rostro-ventrale (Depaulis et al, 1992) est impliquée dans des réactions cardiovasculaires et défensives bien définies, telles qu'une diminution de la pression artérielle, une hyporéactivité motrice, des réactions d'évitement, des vocalisations. Ainsi, le faisceau spino-PAG pourrait participer à des mécanismes de contrôle de la nociception.

Les neurones nociceptifs des couches profondes (couches V-VI), quant à eux, projettent sur la formation réticulée bulbaire et le noyau parabrachial latéral interne. Certaines régions de la formation réticulée bulbaire, notamment le Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) (Villanueva et al, 1996) qui contient des neurones capables d'être activés depuis n'importe quel territoire corporel par la stimulation des fibres A δ et C, projettent ensuite sur des régions thalamiques médianes, lesquelles envoient des projections vers le striatum et les régions corticales antérieures, incluant les aires pré-motrices et associatives. Ainsi, à la différence des neurones des couches I, qui jouent un rôle important dans le traitement des informations végétatives et émotionnelles, les neurones des couches profondes sont capables de saisir une grande variété d'influx issus, soit de l'environnement externe (à travers la peau), soit des organes internes (Craig, 1996). Ils redistribuent ces informations, vers différentes régions impliquées dans le traitement des aspects somato-sensoriels et moteurs, pouvant engendrer ainsi des réactions d'éveil, d'attention et motivationnelles lors de stimulations nociceptives (Cervero et Laird, 1999 ; Camilleri et al, 2001 ; Hunt et Mantyh, 2001).

Enfin, les neurones thalamiques, relayant les informations trigéminales (notamment méningées), projettent non seulement sur les cortex somesthésiques primaire, secondaire, mais également, pour les neurones issus du VPM, sur le cortex insulaire, et, pour les neurones issus du thalamus postérieur et dorso-latéral sur les cortex ectorhinal, rétrosplénial, auditif, visuel, moteur. (Noseda et al, 2011)

2. Chez l'homme

Les études en imagerie fonctionnelle chez l'homme, bien que pouvant objectiver des résultats variables d'une étude à une autre (selon le type, la topographie du stimulus nociceptif ou selon le contexte clinique), rejoignent les données des études anatomiques effectuées chez l'animal et témoignent de l'activation constante de certaines régions qualifiant ainsi une «matrice douleur». Ainsi, il est communément admis que les informations nociceptives, sont traitées par un système latéral et un système médian qui participent tout deux à l'élaboration de la perception douloureuse (Treede et al, 1999).

Le système latéral, via le thalamus latéral (souvent activé de façon bilatérale) et ses projections sur le cortex somesthésique secondaire, est davantage impliqué dans la sensori-discrimination et le codage de l'intensité du stimulus. Le cortex somesthésique secondaire, tout comme le cortex insulaire adjacent, fait l'objet d'une activation bilatérale dans la plupart des études (Peyron, 2000). Le cortex somesthésique primaire serait, quand à lui, plutôt à même de coder la surface de peau activée par unité de temps, et donc plutôt mis en jeu lors de phénomènes de sommation spatio-temporelle (Greenspan et al, 1997).

Le système médian, via les noyaux, parabrachiaux, parafasciculaires, et thalamiques médians, se projette sur le cortex insulaire, et cingulaire antérieur, traitant ainsi plutôt les aspects affectivo-motivationnels, attentionnels et mnésiques des informations nociceptives (Monconduit et al, 1999 ; Gauriau et Bernard, 2004).

Au sein de ce système, le cortex insulaire postérieur et operculaire pariétal médial (SII) adjacent semble jouer un rôle clé dans la construction de l'expérience douloureuse. Située au cœur du réseau que constitue la matrice douleur, cette région est en effet la seule qui, stimulée, est à même de générer une douleur (Isnard et al, 2011)

De plus, les avancées faites en imagerie fonctionnelle ont permis, chez l'homme, de visualiser comment les informations douloureuses peuvent être influencées et modulées par l'attention, l'anticipation, la suggestion, l'humeur, la distraction. Ainsi, par exemple, il a pu être montré que l'attention au stimulus s'accompagne d'une activation du cortex pariétal postérieur et préfrontal dorsolatéral majoritairement droit (Peyron, 2000). Ces avancées ont permis de soulever à quel point la douleur, notamment lorsqu'elle est chronique, peut être associée à des modifications apparentes du fonctionnement cérébral. (Tracey, 2011 ; Schweinhard et Busnell, 2010 ; Apkarian, 2005 ; Peyron, 2000)

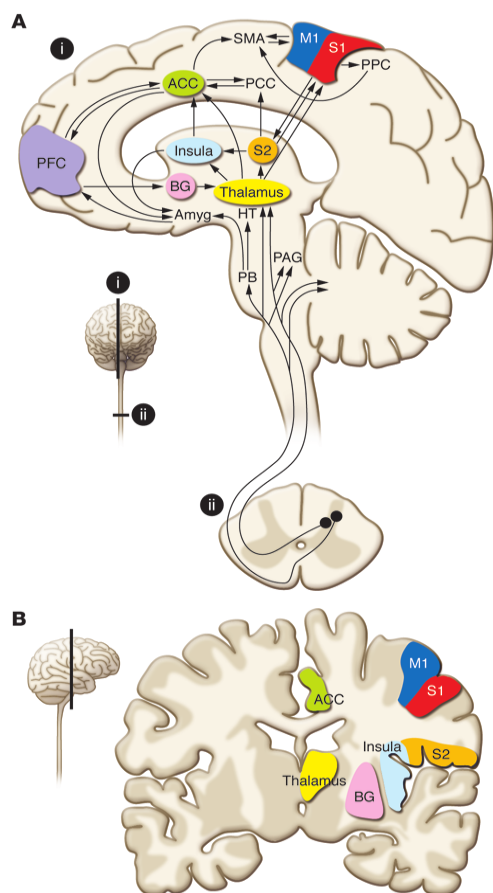


Figure 2 : projections centrales des structures impliquées dans la nociception
D'après Schweinherdt et Bushnell, 2010

Ascending pain pathways in the human brain. (A) Schematic representation of ascending pain pathways and brain regions involved in pain processing. (B) The color-coded regions superimposed on an anatomical MRI (coronal slice). Red, S1; orange, S2; green, ACC; light blue, insula; yellow, thalamus; purple, PFC; dark blue, primary motor cortex (M1). SMA, supplemental motor area; PCC, posterior cingulate cortex; BG, basal ganglia; HT, hypothalamus; Amyg, amygdala, PB, parabrachial nuclei. Adapted from *European Journal of Pain* (7).

II. MODULATION DES MESSAGES NOCICEPTIFS

La modulation des messages nociceptifs fait intervenir, à tous les niveaux du névraxe (segmentaires et supra-segmentaires), des mécanismes à la fois facilitateurs et inhibiteurs, étroitement liés entre eux dans une relation d'équilibre respectif. L'un ou l'autre mécanisme de modulation peut être favorisé dans certaines situations expérimentales ou cliniques (attentes, douleur, maladie, troubles d'ordre psychologique, médicaments). En dépit de leurs liens étroits, ces différents mécanismes de modulation seront artificiellement abordés de façon séparée dans ce travail, au sein de chapitres différents.

A. Modulation spinale

1. Amplification

a) Sensibilisation Périphérique

La sensibilisation périphérique représente la diminution de seuil de la réponse des nocicepteurs périphériques (voire le recrutement de nocicepteurs dit silencieux car insensibles aux stimuli nociceptifs en situation physiologique) lorsqu'ils sont exposés à certains neuropeptides (CGRP, Substance P, NKA), des prostaglandines, ou du monoxyde d'azote. Le plus souvent, cette sensibilisation périphérique apparaît en cas de lésions tissulaires. Les substances, alors libérées, provoquent vasodilatation locale, extravasation plasmatique, transmigration leucocytaire à travers la paroi vasculaire, puis dégranulation des mastocytes du tissu conjonctif qui, à leur tour, participent à l'amplification des phénomènes inflammatoires locaux, en libérant des substances pro-inflammatoires et algogènes (Buzzi, 1995). Une multitude de molécules se retrouvent alors localement, et agissent de façon synergique, pour abaisser le seuil de réponse des nocicepteurs aux stimuli mécaniques et thermiques (Strassman, 1996). Cette sensibilisation périphérique contribue à des phénomènes de douleurs exagérées, qualifiées «hyperalgésie». Dite «Primaire», elle reste circonscrite dans l'espace et le temps, étroitement liée à la persistance de la zone lésée et inflammatoire (Campbell et al, 1988).

b) Sensibilisation Centrale et Wind up

-Sensibilisation centrale

Le phénomène de sensibilisation centrale, correspond à une modification plus durable bien que réversible des propriétés intrinsèques, temporelles ou spatiales, des neurones centraux WDR au niveau de la corne dorsale mais aussi, au niveau des sous noyaux oraux et caudaux du complexe sensitif du trijumeau. Ces modifications ont pour conséquences : l'apparition ou l'augmentation d'une activité spontanée, une extension des champs récepteurs des neurones, une augmentation de l'amplitude et de la durée de décharge des neurones et enfin une baisse du seuil de réponse. Ce phénomène rend compte de «l'hyperalgésie secondaire» (Latremolière et Woolf, 2010 ; Roch et al, 2007). Cette dernière, peut être décrite comme une douleur excessive déclenchée par une stimulation nociceptive mécanique (statique ou dynamique) appliquée au niveau de la périphérie de la lésion, même lorsque celle-ci est cicatrisée. La sensibilisation centrale sous-tend également l'allodynie (douleur générée par une stimulation non nociceptive) (Treede et al, 1992). Chez l'animal, après une craniotomie, une stimulation mécanique de faible intensité dans le territoire trigéminal, à distance du site chirurgical, est susceptible d'évoquer une activité des neurones WDR, dans les sous noyaux caudal et oral. Cet effet n'est pas bloqué par l'application périphérique de lidocaïne ni sur la

méninge, ni au niveau du site chirurgical. En revanche, la micro-injection de lidocaïne, directement dans le ganglion trigéminal est à même de diminuer cette activité évoquée. Ces éléments soulignent que si la sensibilisation des neurones WDR, est sous la dépendance de l'activité des afférences primaires, elle ne dépend pas de l'activité des nocicepteurs périphériques activés par la chirurgie (Roch et al, 2007). De même chez l'homme, Torebjork en 1992, a pu montrer qu'une injection intradermique de capsaïcine (activant les nocicepteurs liés aux fibres C) était susceptible d'engendrer dans le territoire cutané concerné, chez le volontaire sain, une douleur après une stimulation électrique intra-neurale de fibre A β , dont l'intensité n'est pas susceptible en condition normale de générer une douleur. Ce phénomène n'était pas bloqué par une anesthésie à la lidocaïne de ce même territoire, confortant l'origine centrale de la douleur générée (Torebjork et al, 1992).

Ainsi, la sensibilisation centrale représente une condition ou une stimulation nociceptive, va être capable d'engendrer une amplification des réponses, à des stimulations nociceptives appliquées au niveau du site lésé (hyperalgésie secondaire), ou à des stimulations non nociceptive, appliquées à distance du site initial (allodynie) (Woolf, 2011).

-Wind up

Le Wind-Up, lui, prend naissance au niveau des neurones WDR des couches profondes de la corne dorsale (Mendell et Wall, 1965 ; Schouenborg et Sjölund, 1983), en réponse à l'activation des fibres amyéliniques de type C, et pour des fréquences de stimulation supérieures ou égales à 0,3Hz (Wagman et Price, 1969 ; Chung et al, 1979). Dans toutes les études chez l'animal, le Wind-Up est obtenu pour des stimulations cutanées ou de nerfs mixtes somatiques, mais pas pour la stimulation des viscères (Alarcon et Cervero, 1990). A l'étage trigéminal, il a été décrit au niveau des neurones WDR du Sp5C, ainsi qu'au niveau du Sp5O après stimulation cutanée (Hu, 1990 ; Bolton et al, 2005 ; Dalle et al, 1990 ; Coste et al, 2008). Mais là encore, la stimulation des fibres nociceptives méningées n'est pas capable de déclencher le phénomène de Wind-Up au niveau des neurones WDR du Sp5C (Bolton et al, 2005).

Chez l'homme, il a été montré que des stimuli répétitifs thermiques (Price et al, 1977), électriques (Lundberg et al, 1992) ou mécaniques (Magerl et al, 1998), produisent, une sommation temporelle de la sensation douloureuse. Ainsi, le Wind-Up a été proposé comme un mécanisme pouvant sous-tendre chez l'homme, le phénomène de sommation temporelle (Price et al, 1977). Le Wind-Up est donc une forme de mécanisme d'amplification, fréquence dépendant et à court terme (car lorsque la stimulation augmente en revanche à de très hautes fréquences, la vitesse de conduction des fibres afférentes diminue jusqu'à un blocage (Schouenborg, 1984)). Sa signification fonctionnelle pourrait être de permettre le codage de stimulations nociceptives de courte durée (Coste et al, 2008).

- *Mécanismes*

Dans une approche mécanistique cela revient à considérer la sensibilisation centrale comme le fruit d'une facilitation hétéro-synaptique (**Figure 3**) à la différence du Wind-Up (augmentation progressive, fréquence dépendante, de la réponse d'un neurone lors de l'application répétitive de stimuli nociceptifs identiques sur un même territoire) qui lui correspond à une facilitation homo-synaptique (Mendell et Wall, 1965). Chez l'animal, l'hyperalgésie secondaire déclenchée par une inflammation méningée, peut exister sans Wind-Up (Bartsch et Goadsby, 2003). Chez l'homme sain, une stimulation nociceptive répétée à une fréquence susceptible d'induire une sommation temporelle (perception de Wind-Up), ne permet pas de mettre en évidence de modification du «gain» de douleur entre le début et la fin du train de stimulation, en présence ou en absence d'injection de capsaïcine. Seuls les seuils de perception sont modifiés par la capsaïcine, dans le sens d'une diminution (générant hyperalgésie/allodynie).

Ces données soulignent ainsi qu'hyperalgésie secondaire et/ou allodynie liées à la sensibilisation centrale, et, sommation temporelle résultant de la sensation de Wind-Up sont sous tendus par des mécanismes différents (Magerl et al, 1998). Dans le cas de la sensibilisation centrale, les propriétés fonctionnelles des neurones concernés sont l'objet de modifications profondes et durables (Woolf, 1994). Ces modifications peuvent résulter d'une augmentation de relargage de neurotransmetteurs excitateurs pré-synaptiques ou d'une augmentation de la réponse post-synaptique au neurotransmetteur libéré (Chen et al, 2010, Kawasaki et al, 2004 ; Lee, 2010 ; Wang et al, 2005 ; Woolf et al, 1990 et 1991), tout comme de la diminution des afférences inhibitrices (Baba et al, 2003 ; Moore et al, 2002 ; Miraucourt et al, 2007 ; Sivilotti et Woolf, 1994 ; Takazawa et al, 2010), ou d'une augmentation de l'excitabilité de la membrane post-synaptique devenant alors capable de recruter des potentiels afférents infraliminaire (Woolf, 1994, 2011).

Toutefois, en dépit des différences mécanistiques susceptibles de sous tendre sommation temporelle ou sensibilisation centrale, les études effectuées chez l'homme ont pu mettre en évidence que la kétamine tout comme le dextrométorphan sont capables d'inhiber, non seulement la sommation temporelle (Arendt-Nielsen, 1995) et l'hyperalgésie mécanique induite par une stimulation nociceptive électrique répétitive (Koppert et al, 2001), mais aussi l'hyperalgésie thermique induite par la capsaïcine (Andersen et al, 1996 ; Sethna et al, 1998). Ces données cliniques expérimentales soulignent ainsi le rôle clé des récepteurs NMDA dans les modifications phénotypiques des neurones centraux.

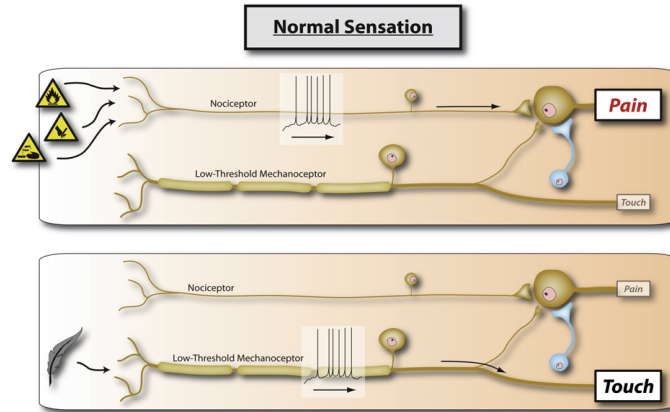


Fig. 1. Normal sensation. The somatosensory system is organized such that the highly specialized primary sensory neurons that encode low intensity stimuli only activate those central pathways that lead to innocuous sensations, while high intensity stimuli that activate nociceptors only activate the central pathways that lead to pain and the two parallel pathways do not functionally intersect. This is mediated by the strong synaptic inputs between the particular sensory inputs and pathways and inhibitory neurons that focus activity to these dedicated circuits.

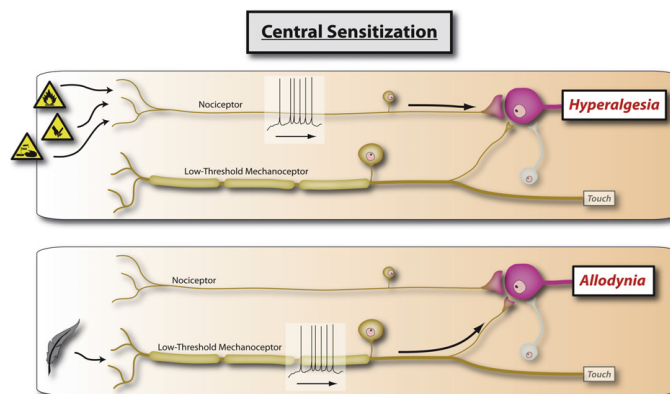


Fig. 2. Central sensitization. With the induction of central sensitization in somatosensory pathways with increases in synaptic efficacy and reductions in inhibition, a central amplification occurs enhancing the pain response to noxious stimuli in amplitude, duration and spatial extent, while the strengthening of normally ineffective synapses recruits subliminal inputs such that inputs in low threshold sensory inputs can now activate the pain circuit. The two parallel sensory pathways converge.

Figure 3 : Sensibilisation centrale d'après Woolf JC, 2011

2. Inhibition

Les mécanismes inhibiteurs à l'étage segmentaire ne seront pas spécifiquement détaillés mais ils reposent principalement sur la théorie du «Gate-Control» formulée en 1965 par Melzack et Wall. Cette théorie fait intervenir les fibres myélinisées de gros diamètre $A\beta$, véhiculant des informations non nociceptives, dont les projections sont susceptibles d'inhiber de façon indirecte (via des interneurons inhibiteurs situés dans la couche II de la corne dorsale de la moelle), les messages nociceptifs véhiculés par les fibres de petit calibre $A\delta$ et C. Il s'agit de phénomènes liés à la convergence de l'innervation nociceptive et non nociceptive sur les mêmes segments de la moelle.

Le schéma de Wall, met en jeu deux familles d'interneurones : l'une inhibitrice des neurones a convergence, activés par les fibres myélinisées de gros diamètre et l'autre activatrice mise en jeu par les fibres $A\delta$ et C. Ces deux familles d'interneurone sont eux même sous contrôle de la modulation

supraspinale (Wall, 1978) Ce modèle est utilisé en pratique clinique pour soulager une douleur segmentaire, via une stimulation à faible intensité et haute fréquence délivrée par des électrodes de contact dans le territoire douloureux.

B. Modulation supra-spinale

La substance grise périacqueducale (PAG) et le noyau rostroventromédial (RVM) (qui comprend le noyau médian du raphé magnus et les noyaux adjacents réticulé gigantocellulaire (NGC) dont la sous partie α (NGC α)), ont été identifiés en premier lieu comme les structures clés de la modulation supra-spinale. La PAG, envoie majoritairement des projections sur le RVM, dont les neurones envoient leurs axones sur la corne dorsale de la moelle et le Sp5C. (Fiels et al, 2006). Ces structures, tout en étant au cœur de la modulation descendante, ne sont pas les seules en jeu. Une collaboration s'opère en effet avec les autres noyaux du tronc cérébral comme par exemple le locus coeruleus (LC), le subnucleus reticularis dorsalis (SRD), le noyau parabrachial (PB), le noyau cunéiforme (NCF). A titre d'exemple, les études anatomiques chez le rat ont montré : d'une part que le NCF envoie sur le RVM des projections cholinergiques et glutamatergiques conduisant à la co-activation de ces structures (Behbehani et al, 1986 ; Richter et al, 1991) ; et d'autre part que ce noyau peut assurer en cas de lésion du RVM une activité modulatrice compensatoire, bien que plus réduite (Haghparast A et al, 2008). Enfin le NCF peut être également mis en jeu par les attentes (Keltner et al, 2006).

1. Contrôles Endogènes Facilitateurs Descendants

Peut-être parce qu'il est difficile d'envisager l'avantage physiologique de l'existence d'un système pro-nociceptif, l'existence d'influences facilitatrices descendantes n'a été révélée qu'à partir des années 1980.

En effet, la stimulation électrique du RVM chez le rat est susceptible d'engendrer un contrôle bi-phasique de la nociception, selon l'intensité de courant délivré. Plus spécifiquement, l'effet de la stimulation du RVM sur le réflexe de retrait de la queue (Tail Flick) et l'activité des neurones de la corne dorsale de la moelle, apparaît anti nociceptif à forte intensité (50-100 μ A), pro-nociceptif à faible intensité (5-25 μ A) (Zhuo et Gebhart, 1990, 1992, 1997). (**Figure 4a**). Les mêmes effets, dans les mêmes conditions, ont pu être mis en évidence sur la contraction abdominale réflexe après distension colorectale (Urban et al 1999a ; Coutinho, 1998). La micro-injection de glutamate, au niveau des sites stimulés reproduit, selon la dose administrée, les effets de la stimulation (effet facilitateur à faibles concentrations (5nM)) (Zhuo et Gebhart, 1990, 1991, 1997). (**Figure 4b**)

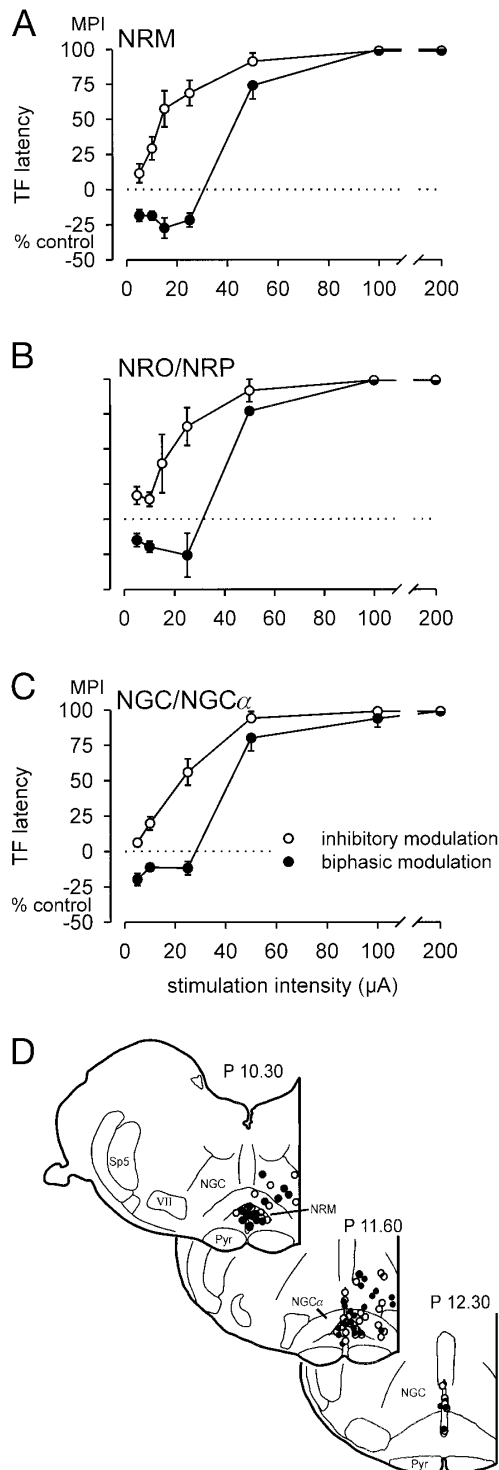


Figure 4a : effet biphasique de la stimulation électrique du RVM, chez le rat, sur la latence du test de « tail flick »
D'après zhuo et Gebhart, 1997

FIG. 1. Summary of descending modulation of tail-flick (TF) reflex from rostral ventromedial medulla (RVM). A: TF latency presented as maximum possible inhibition (MPI; inhibitory effect) or % of control (facilitatory effect) against intensity of electrical stimulation in nucleus raphe magnus (NRM) for inhibitory modulation (○) and biphasic modulation (●). B and C: data from nucleus raphe obscurus (NRO)/nucleus raphe pallidus (NRP) and nucleus reticularis gigantocellularis (NGC)/nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha (NGC α) presented as in A. D: sites of stimulation illustrated on representative coronal brain sections (Paxinos and Watson 1986). Pyr, pyramidal tract; Sp5, spinal trigeminal tract; VII, facial nucleus.

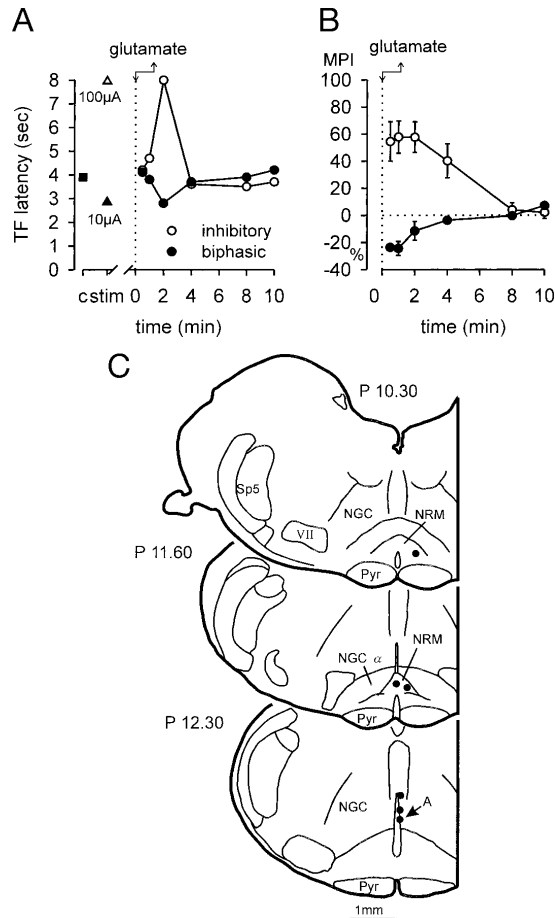


Figure 4b: effet biphase de la microinjection de Glutamate au niveau du RVM sur la latence du test de « tail flick » D'après Zhuo et Gebhart, 1997

FIG. 2. Biphasic modulatory effects of glutamate microinjection into RVM on TF reflex. *A*: examples of glutamate-produced facilitation (5 nmol, ●) and inhibition (50 nmol, ○) of TF reflex from same site in RVM (identified in *C*). points above "c": control, baseline TF latency. Points above "stim": electrical stimulation at same site produced facilitation (▲) or inhibition (△) of TF reflex at different intensities of stimulation (10 and 100 µA, respectively). *B*: summary of data ($n = 6$) for glutamate-produced facilitation (●) and inhibition (○). TF latency is presented as MPI (inhibitory effect) or % of control (facilitatory effect) against time after injection of glutamate (50 nmol, ○; 5 nmol, ●). *C*: brain stem sites for stimulation and glutamate microinjection illustrated on representative coronal brain sections (Paxinos and Watson 1986). Abbreviations as in Fig. 1.

Les mêmes effets, bi-phasiques doses, dépendants sont aussi obtenus après injection de NMDA et de NO. (Urban et al, 1999b).

Toutefois, bien que le RVM soit un relais important, voire final, des influences facilitatrices descendantes, d'autres structures entrent probablement en jeu. La stimulation chimique ou électrique du cortex cingulaire antérieur (CCA) chez le rat, est susceptible d'engendrer une facilitation du réflexe de retrait de la queue (Calejesan et al, 2000). Le CCA envoie des projections sur la PAG, qui elle-même communique avec le RVM. Cette facilitation induite par le CCA est, du reste, bloquée par l'injection de lidocaïne ou d'un antagoniste des récepteurs AMPA / Kainate, dans le RVM (Calejesan et al, 2000). Le RVM est également en interaction avec le système nerveux végétatif et reçoit des afférences issues de l'amygdale, de l'hypothalamus (principalement le noyau pré-optique), et du noyau parabrachial (Mason, 2001).

De plus, il existe une boucle spino-bulbo-spinale, qui fait intervenir au sein du RVM, des types cellulaires différents selon leur profil électrophysiologique d'activation, mis en évidence lors du test du réflexe de retrait de la queue évoquée par une stimulation thermique nociceptive (Fields, 1983 ; Basbaum et Fields, 1984). Les cellules «OFF» sont toniques et marquent une pause juste avant le retrait de la queue. Leur activation est corrélée à une augmentation de la latence du retrait. Elles sont ainsi considérées comme inhibitrices des informations nociceptives au niveau spinal. Elles sont ainsi considérées comme inhibitrices des informations nociceptives au niveau spinal.

Les cellules «ON», quant à elles, interagissent avec les autres neurones du RVM et envoient des projections descendantes sur la corne dorsale de la moelle (Vanegas et Schaible, 2004). Elles ont un profil d'activation opposé, corrélé à une diminution de la latence du retrait. Quand les cellules «OFF» sont activées par l'administration systémique de morphine, les cellules «ON», elles, sont inhibées (Barbaro, 1986). (Figure 5)

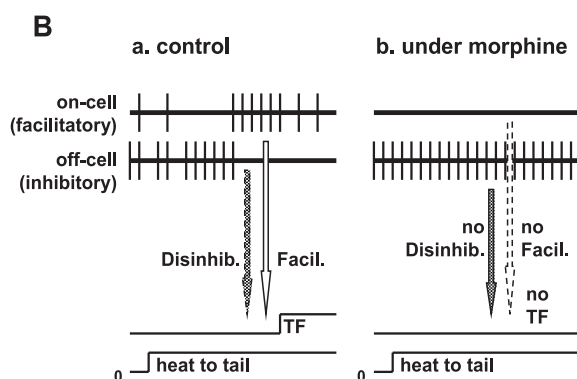


Figure 5: Effet de la morphine sur les réponses des cellules ON et OFF
Vanegas et Schaible, 2004

Les cellules «ON» jouent donc un rôle facilitateur de la transmission des messages nociceptifs spinaux et trigéminaux (Heinricher et al, 1989 ; Barbaro et al, 1989 ; Mason, 2001 ; Edelmayer et al, 2009). Les données histologiques (par techniques de traçage antérograde et rétrograde), et électrophysiologiques, supportent le fait qu'il existe au niveau trigéminal, les même interactions modulatrices avec le RVM (Sugiyo et al, 2005 ; Hoskin et al, 2001 ; Edelmayer et al, 2009).

Les données expérimentales chez l'animal ont permis de préciser, que les projections descendantes facilitatrices empruntent le funiculus dorso et ventrolateral ipsilatéral (Porreca et al, 2002). Elles se terminent dans les couches I, II V, VII, X de la corne dorsale de la moëlle (Mason, 2001). Ce système facilitateur est en équilibre avec les systèmes inhibiteurs.

Toutefois, en condition pathologique, l'augmentation de la facilitation pourrait être un facteur de pérennisation de douleurs chroniques, via notamment une up-régulation des récepteurs NMDA au niveau du RVM, induite par les informations afférentes nociceptives (Terayama et al, 2000).

Plus spécifiquement, il apparaît que l'action facilitatrice descendante issue du RVM, est déterminante pour la sensibilisation centrale, et l'hyperalgésie secondaire qui en découle. En effet, la destruction de cette région empêche le développement de l'hyperalgésie thermique (objectivée par la diminution de la latence du Tail Flick) après injection intra-articulaire de carragénine/kaolin, ou application de moutarde azotée sur la patte arrière (Urban et al, 1999c). De même au niveau des méninges, l'allodynie mécanique statique au niveau de la face et de la patte, induite par l'injection de substances pro-inflammatoires au niveau des méninges, est réduite non seulement par l'injection de lidocaïne dans le RVM, mais aussi par la destruction des cellules facilitatrices $\mu +$ par la demorphin-saporine (Edelmayer et al, 2009). Cet effet sur l'hyperalgésie secondaire ferait intervenir, entre autre, une action du glutamate via des récepteurs NMDA, l'APV micro-injecté dans le RVM, étant lui aussi susceptible de bloquer l'hyperalgésie secondaire (Urban et al, 1999b).

Dans le cas de douleurs neuropathiques, ce système facilitateur jouerait également un rôle dans le maintien à long terme de l'hyperalgésie ou de l'allodynie qui en résulte. (Porreca et al, 2002 ; Vera-Portocarrero et al, 2006).

Ainsi l'amplification du message douloureux peut passer par des mécanismes très différents. La sensibilisation centrale notamment peut naître de mécanismes multiples d'origine segmentaire et suprasegmentaires. A ce titre, une stimulation nociceptive périphérique susceptible d'induire une sensibilisation périphérique, n'est pas un facteur qui à lui seul, est nécessaire ou même obligatoire. Le système nerveux central apparaît capable de moduler et amplifier une douleur en augmentant sa durée, son intensité, sa surface. La facilitation de la douleur est utile, protectrice, permettant la réparation tissulaire. Néanmoins, au-delà, les mécanismes amplificateurs endogènes, laissent supposer également que des phénomènes douloureux peuvent naître en l'absence de stimuli nociceptifs, perdant alors leur rôle d'alerte. (Edwards, 2005 ; Woolf, 2011)

2. Contrôles Endogènes Inhibiteurs Descendants

Comme pour les contrôles facilitateurs, l'inhibition supra-segmentaire fait intervenir des projections du RVM (structure commune finale des influences descendantes issues des régions

cérébrales plus rostrales) sur la corne dorsale de la moelle épinière et le complexe sensitif du trijumeau.

Chez le rat, la stimulation électrique du RVM à forte intensité ($\geq 50 \mu\text{A}$) et l'injection de fortes concentrations de glutamate, produisent une inhibition de la nociception (augmentation de la latence au test de retrait de la queue) (Zhuo et Gebhart, 1990, 1991, 1992, 1997) (*figures 4a et 4b*).

L'inhibition descendante met en jeu le système opioïde endogène. La micro-injection de morphine dans la PAG ou le RVM induit tout comme l'administration systémique de morphine chez l'animal, une inhibition des réflexes nociceptifs spinaux et de l'activité neuronale au niveau de la corne dorsale, via une activation des cellules «OFF» et une inhibition des cellules «ON» (Barbaro, 1986 ; Fields et al, 2006). L'inhibition descendante via les cellules «OFF» est prépondérante et les projections sur la corne dorsale empruntent le funiculus dorso-lateral ipsilatéral. La latence courte qui existe entre stimulation nociceptive et inhibition ($< 100\text{ms}$), est en faveur de projections directes sur la corne dorsale (Gebhart, 2004).

Via la PAG qui le contrôle, le RVM reçoit des projections, issues de l'hypothalamus, mais aussi du cortex pré frontal, du cortex cingulaire et de l'amygdale. (Fields et al, 2006). La PAG, elle, serait subdivisée en différentes régions impliquées dans différentes fonctions : Sa portion dorso-latérale serait impliquée dans les phénomènes d'analgésie liés au stress, sous contrôle monoaminergique, endocannabinoïdrique, tandis que sa portion ventrolatérale serait, elle, impliquée dans l'analgésie opioïde. (Butler et Finn, 2009 ; Suplita et al, 2005 ; Fields, 2004)

A l'instar de l'administration systémique de morphine ; le sommeil, l'ingestion d'aliments, et la vidange vésicale, sont susceptibles d'activer l'activité des cellules «OFF» et de bloquer celle des cellules «ON» (Baez, 2005 ; Foo et Mason, 2005, Leung et al, 1999) modulant ainsi la nociception. Si l'administration d'une douleur bloque la prise d'aliment, inversement un animal en situation de recherche alimentaire a des seuils de douleur plus élevés, et ce phénomène est bloqué par la naloxone (Fields, 2007). Ainsi il existe des liens entre analgésie et récompense.

De fait, l'injection d'agonistes μ (mais aussi de cocaïne), dans le noyau accumbens active l'hypothalamus et les régions adjacentes dopaminergiques, notamment l'aire tegmentale ventrale. Cela engendre une analgésie, une augmentation de la prise alimentaire et une activation en retour du circuit de la récompense. Les neurones dopaminergiques des régions mésostriales sont ainsi probablement impliqués dans les phénomènes d'attente de la récompense que peut constituer l'analgésie (Gear et al, 1999 ; Altier et al, 1999 ; Yun et al, 2004 ; Fields, 2007). Des liens étroits existent donc entre inhibition suprasegmentaire de la nociception, et les structures impliquées dans les processus de récompense et de prise de décision, via le noyau accumbens et les régions dopaminergiques méso-striales.

Ainsi la modulation de la nociception se trouve en interaction étroite avec le système nerveux végétatif, les affects et les émotions, la motricité et sa motivation. Ces liens sous-tendent d'une part,

la mise en jeu d'une anti-nociception cruciale en situation de peur, de stress, de fuite, mais aussi l'implication des choix que les êtres vivants doivent faire pour leur survie (notamment en situation de conflit, par exemple : manger ou fuir) (Fields, 2007).

La modulation descendante n'implique cependant pas que le couple PAG-RVM, mais est sous-tendue par une collaboration entre les différents noyaux du tronc cérébral. Les structures mises en jeu sont brièvement décrites, par l'intermédiaire du chapitre suivant ayant trait aux neurotransmetteurs potentiellement mis en jeu.

3. Pharmacologie de la modulation endogène descendante

a) Opioides

Les opioïdes endogènes sont représentés par les endomorphines 1 et 2, les enképhalines, les dynorphines, la β endorphine. Leur mode d'action s'exerce respectivement sur les récepteurs μ , δ , κ , ξ . (Tseng, 2001)

Par l'étude de l'effet sur le réflexe de retrait de la queue, de micro-injections avec différents opiacés chez le rat, il a pu être mis en évidence un effet anti-nociceptif de la β endorphine lors de son injection dans la partie caudale du bulbe (raphe obscurus, raphé pallidus et formation réticulée adjacente) alors que l'effet anti-nociceptif de micro-injection de morphine s'exerce sur la partie plus rostrale du bulbe (RVM) (Tseng, 2001). A l'étage diencephalique, morphine et β endorphine, sont susceptibles d'agir sur l'hypothalamus (noyaux pré-optiques et arqués), ainsi que sur l'amygdale. Sur le noyau accumbens (médian et postérieur) en revanche, seule la β endorphine exerce un effet anti-nociceptif (Tseng et Wang, 1992 ; Bodnar, 2000).

Morphine et β endorphine au niveau du tronc cérébral, mettent en jeu différents neurotransmetteurs via des voies descendantes de projections spinales. Le locus coeruleus et la partie ventro-laterale de la PAG répondent, à la fois à la morphine et à la β endorphine pour produire un effet antinociceptif (Tseng et al, 1990).

La β endorphine induit la libération de Met-enkephaline dont l'effet s'exerce au niveau de la moëlle via des récepteurs δ_2 . La morphine met en jeu, elle, les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques. L'effet anti-nociceptif de la morphine injectée à l'étage supra-spinal est susceptible d'être bloquée par la yohimbine (antagoniste α_2 adrénergique) et le methysergique (antagoniste 5HT) administré en intrathécal (Tseng, 2001)

Cette répartition suggère un mode d'action anti-nociceptif à la fois différentiel et synergique de ces 2 types d'opioïdes. Cette synergie d'action a pu notamment être montrée par l'induction d'un effet anti-nociceptif en réponse à l'injection au niveau de l'amygdale, de faibles doses de morphine et de β endorphine, incapables à elles seules d'induire un effet anti-nociceptif (Pavlovic et Bodnar, 1998).

b) Noradrénaline

La noradrénaline agit sur une large gamme de récepteurs : α_1 , α_2 et β dont il existe des sous-types. Les sources de noradrénaline sont le locus coeruleus et la région pontine A7 (noyau subcoeruleus). Les projections descendantes se font sur les couches I/II, IV/V et X de la corne dorsale de la moelle. Elles sont pré et post-synaptique, bien que majoritairement post-synaptiques. (Millan, 1997 ; Yaksh, 1999 ; Millan, 2002).

Cette voie est impliquée entre autre dans le contrôle inhibiteur de la nociception et les mécanismes de l'analgésie au stress. Le locus coeruleus et le noyau A7, peuvent être mis en jeu par l'intermédiaire d'autres structures, notamment opioïdiques issues de la PAG, via (ou non) le RVM, et l'hypothalamus (Millan, 2002). Ainsi, une stimulation nociceptive persistante est susceptible d'augmenter la libération de noradrénaline dans la corne dorsale (Millan, 1997) dans le but de moduler les informations nociceptives afférentes. Par exemple, chez le rat, il a pu être mis en évidence que le locus coeruleus pouvait exercer une inhibition de l'activité des neurones spinaux évoquée par une distension rectale (Liu et al, 2008). Ce noyau est donc à même d'inhiber les informations nociceptives afférentes, d'origine viscérale.

Il apparaît en tout cas que l'effet anti-nociceptif s'exerce via un effet sur les récepteurs α_2 au niveau de la corne dorsale. L'action sur les récepteurs α_2 est pré et post-synaptique. Elle induit une hyperpolarisation, et, diminue la libération de glutamate et de substance P par les afférences primaires (Millan, 1997). La noradrénaline peut cependant être pro-nociceptive via une action à ce niveau sur les récepteurs α_1 (Fields et al, 1991 ; Millan, 1997). Il a ainsi été évoqué, de façon spéculative, que l'effet bidirectionnel de la noradrénaline issue de la région A7 pouvait émaner de 2 sous régions différentes (Holden et al, 1998).

Au-delà d'un effet direct sur la corne dorsale, cette voie noradrénergique contribue à faire fluctuer l'intensité de la modulation descendante. Il existe, en effet, une collaboration entre la modulation noradrénergique et les autres voies. Ainsi, via une innervation ascendante à partir de la corne dorsale, la noradrénaline exercerait un contrôle sur des structures supra-spinales, envoyant à leur tour des projections descendantes modulatrices, sur cette même corne dorsale (hypothalamus, cortex, noyau du tractus solitaire, noyau parabrachial, RVM). Par exemple, la noradrénaline est susceptible via les récepteurs α_2 , d'inhiber les voies histaminergiques issues de l'hypothalamus. Via des connections entre locus coeruleus, noyau A7 et RVM, la noradrénaline va être également susceptible de moduler les influences descendantes facilitatrices et inhibitrices. Par exemple, l'activation des récepteurs α_1 au niveau du RVM, augmentent l'activité des cellules ON (Heinricher et al, 1999). De même, la noradrénaline pourra exercer une action inhibitrice ou facilitatrice sur la modulation sérotoninergique issue du noyau du raphé, riche en récepteur α_1 et 2.

Au niveau spinal enfin, il existe aussi, une coopération via de complexes connections réciproques, entre la noradrénaline et les autres neurotransmetteurs (NO, les enképhalines, l'acétylcholine et l'adénosine).

c) Dopamine

Les récepteurs à la dopamine sont répartis en 2 grandes familles de récepteurs métabotropiques (Vallone et al, 2000) :

-la famille «D2-like» qui comprend les récepteurs D2, D3, D4. Ils ont un effet inhibiteur de l'activité neuronale via un effet inhibiteur de l'adénylcyclase. Les récepteurs D2-like sont portés par les neurones des couches superficielles (I) et profondes (II-V) et la couche X. Il existe également des récepteurs D2-like (notamment de type D3) portés par les afférences primaires.

-la famille des récepteurs «D1-like» qui comprend les récepteurs D1 et D5. Ils ont un effet excitateur de l'activité neuronale via un effet activateur de l'adénylcyclase. Ils sont ubiquitaires dans la moëlle, plus densément présents que les récepteurs de type D2 et sont également portés par les terminaisons des afférences primaires. (Levant et McCaeson, 2001)

La principale source descendante de dopamine est issue du noyau hypothalamique périventriculaire et postérieur A11, dont la stimulation électrique est susceptible de diminuer les réponses à des stimulations nociceptives (Charbit, 2009 ; Fleetwood-Walker, 1988).

Hormis un effet potentialisateur de la dopamine sur les voies descendantes opioïdiques (Rooney et Sewell, 1989), sérotoninergiques et/ou adrénergiques descendantes (Munro, 2007), la dopamine exerce une action inhibitrice de la transmission d'information nociceptive au niveau de la corne dorsale et du Sp5C. Par exemple, l'administration locale de dopamine ou d'agoniste D2-like diminue la sensibilité au chaud et augmente les seuils de perception à la douleur pour les modalités mécaniques. (Barasi et al, 1985 ; Gao et al 2001 ; Jensen et al, 1984 ; Liu et al, 1992 ; Lapirot et al, 2011 ; Charbit et al, 2011). De même, l'application locale de dopamine au niveau de la corne dorsale diminue les réponses des neurones activés par une stimulation nociceptive mécanique ou électrique (Fleetwood-Walker et al, 1988). Cette inhibition serait tonique via un effet sur les récepteurs D2. (Lapirot et al, 2011). A l'inverse, l'action de la dopamine sur les récepteurs D1 pourrait être pronociceptive en situation pathologique, lui conférant un rôle dans la facilitation descendante. (Gao et al, 2001a)

d) Sérotonine

Les récepteurs à la sérotonine sont nombreux : 5HT1 à 5HT7 et chacun comporte des sous-types.

Les études de traçage rétrograde identifient l'origine des projections descendantes sérotoninergiques sur le complexe sensitif du trijumeau et la corne dorsale, comme se situant au niveau du RVM, plus particulièrement au niveau du noyau du raphé (Kwiat et Basbaum, 1992 ; Mason, 1999). La stimulation de la PAG ou du RVM entraîne la libération de sérotonine dans la corne dorsale de la moëlle (Cui et al, 1999) et l'administration d'agoniste sérotoninergique intrathécale entraîne une inhibition de la nociception (Yaksh, 1979). Les projections se font sur les couches superficielles et profondes de la corne dorsale.

L'exposition aiguë et chronique à des stimuli nociceptifs, active les neurones sérotoninergiques du RVM et accélère le turn-over de la sérotonine dans la corne dorsale (Mason, 1999). Les neurones sérotoninergiques du RVM ne sont ni des cellules OFF, ni des cellules ON. Considérées comme neutres, elles sont à même de moduler ces deux types cellulaires. (Mason, 1999) Des mécanismes opioïdiques (via des récepteurs κ , μ , δ) sont impliqués dans la mise en jeu de la voie sérotoninergique descendante, en réponse à une stimulation nociceptive (Millan, 2002). Néanmoins, il apparaît que la sérotonine issue du RVM, joue un rôle également facilitateur de la nociception (Zhuo et Gebhart, 1990, 1991, 1992, 1997). L'effet inhibiteur ou facilitateur dépend du sous-type de récepteur 5HT activé au niveau de la corne dorsale. Par exemple, l'application spinale d'un antagoniste du récepteur inhibiteur 5-HT7, bloque l'effet anti-nociceptif de la morphine micro-injectée dans le RVM, alors que dans le cas d'un antagoniste du récepteur facilitateur 5-HT3, il y a blocage de l'hyperalgésie induite par l'injection de CCK dans le RVM (Dogrul et al, 2009). De même, l'administration systémique d'agoniste 5-HT7 est susceptible de bloquer chez la souris l'hyperalgésie induite par l'injection de capsaïcine, alors que l'administration d'antagoniste est susceptible d'induire une hyperalgésie mécanique (Brenchat et al, 2009). Les récepteurs 5HT7, ont été identifiés au niveau des terminaisons des afférences primaires, ainsi que sur des interneurons gabaergiques dans la corne dorsale (Doly, 2005). La complexité qui existe dans la répartition des récepteurs sérotoninergiques, confère à l'organisation de la modulation sérotoninergique, ici encore, des inconnues.

e) Cholecystokinine

La cholécystokinine (CCK) est un octapeptide qui exerce un effet pro-nociceptif et anti-opioïde, à tous les niveaux du névraxe, via un effet sur deux récepteurs CCK1 et 2. Les terminaisons CCKergiques spinales sont issues de neurones de la PAG et du RVM, ainsi que de neurones spinaux, localisés dans les couches II et III. Les effets anti-analgésiques de la CCK, sont mis en jeu dans diverses conditions (lésion nerveuse, inflammation, stress), surtout via une action sur les récepteurs CCK2 (Millan, 2002). Le blocage de la voie CCKergique, potentialiserait les propriétés anti-nociceptives de la morphine, et retarderait le développement de la tolérance induite par la répétition de l'administration de cette dernière (McNally, 1999). Hormis un effet segmentaire, la CCK,

administrée en intracérébroventriculaire, atténue les effets antinociceptifs des agonistes μ microinjectés dans le RVM (Wiesenfeld-Hallin et al, 1999). Au niveau de la PAG, l'injection d'antagoniste CCK est susceptible de potentialiser l'analgésie opioïde (Jurna et Zelter, 1981) alors que l'injection d'un agoniste CCK à faible dose, aura l'effet inverse (Itoh et al, 1982). De même dans le cas de lésions expérimentales des afférences primaires, l'application d'antagoniste CCK2 dans le RVM, reverse l'allodynie induite et restaure l'efficacité de la morphine microinjectée dans la PAG. Heinricher et al. (2001a) ont ainsi postulés que la CCK pouvait prévenir l'activation des cellules OFF du RVM par la morphine, possiblement par un mécanisme pré-synaptique. (Heinricher et al, 2001)

4. Modulation par les influences cognitives

a) Modulation par les attentes

-Chez l'homme

L'expérience douloureuse (pro-nociception) et / ou (anti-nociception) est sous contrôle des émotions conscientes ou non, mais aussi de processus attentionnels et cognitifs, au sein desquels intervient la notion de récompense. Par des approches comportementales, pharmacologiques et d'imagerie fonctionnelle, il a pu être mis en évidence que les régions frontales et limbiques, en connexion avec les structures mésencéphaliques, exercent leurs effets modulateurs sur la nociception (Wiech et Tracey, 2009 ; Tracey, 2010 ; Valet, 2004 ; Seifert et al, 2009).

Les données en IRMf révèlent que le cortex préfrontal droit (incluant le cortex préfrontal dorso latéral et le cortex cingulaire antérieur) est susceptible de modifier l'expérience douloureuse (Lui et al, 2010). Par exemple, via une action sur le noyau accumbens, il est susceptible d'inhiber l'activité de l'amygdale, permettant un contrôle des réactions émotionnelles et de peur liées à la douleur. Il exerce ainsi un effet anti-nociceptif.

Le cortex orbito-frontal lui est davantage impliqué dans l'évaluation d'une douleur et dans l'anticipation qui en résulte. A ce titre, il est aussi impliqué dans la perception de la notion de récompense que peut constituer un soulagement et donc dans l'attente qui en résulte (Tracey, 2010).

Ces voies sous-tendent, en tout cas, la notion d'effet «placebo» et son effet opposé, l'effet «nocebo». Différentes études supportent l'idée que ces effets sont, en partie, liés à des phénomènes d'apprentissage, résultant d'un conditionnement. Si un seul conditionnement est suffisant pour induire un effet placebo ou nocebo, la durée de l'effet produit est corrélé au nombre d'épreuves conditionnantes (Colloca et al, 2010). De même, la qualité ou l'intensité du conditionnement est susceptible de moduler l'importance de l'effet. Ainsi, par exemple, dans le cas du traitement d'une douleur neuropathique par rTMS (stimulation magnétique transcranienne répétitive), il a pu être montré qu'une séance de rTMS «fantôme» va être à même de diminuer la

douleur de 11 %, seulement si elle est précédée d'une séance de rTMS active et efficace, seule à même de générer des attentes. Lorsque la séance «fantôme» est administrée en premier, aucun effet n'est observé. Lorsqu'elle a été précédée d'une séance active non efficace, il est même observé une augmentation des scores de douleur de 6 %. ([André-Obadia et al, 2011](#))

Différentes études utilisant des techniques combinées d'imagerie fonctionnelle et de pharmacologie ont permis d'impliquer le système opioïde.

En IRMf, l'administration de sérum physiologique (condition placebo de l'administration d'un morphinique) induit une diminution des scores de douleur de 36 % et une activation concomitante du cortex préfrontal dorsolatéral et cingulaire antérieur, ce dernier étant couplé à l'activation de la substance grise périacqueducale. Cette diminution est bloquée par la naloxone ([Eippert et al, 2009](#)) mais peut également être bloquée par la pentagastrine, un agoniste de la cholécystokinine dotée d'une action anti-opioïde ([Benedetti et al, 2011](#)).

Inversement, toujours par une approche pharmacologique, il a pu être montré que l'effet nocebo implique une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope, effet antagonisé par le diazepam (suggérant un rôle important de l'anxiété dans ces effets) et bloqué totalement par le proglumide, un antagoniste des récepteurs à la cholécystokinine, sans toutefois que ne soit objectivé des modifications de seuil de douleur. Les effets placebo et nocebo impliquent donc une activation compétitive du système opioïde endogène et du système CCKergique ([Benedetti et al, 2006](#)).

Néanmoins l'effet placebo ne dépend pas exclusivement du système opioïde.

En effet, en imagerie fonctionnelle (PETscan), il a pu être montré, en réponse à une analgésie placebo, une activation de la transmission opioïdérique au niveau du cortex insulaire, orbito-frontal, mais aussi du noyau accumbens, de l'amygdale, et de la PAG. Une activation dopaminergique était également observée au niveau des ganglions ventraux de la base du crâne et au niveau du noyau accumbens droit. Il est émise l'hypothèse que la dopamine pourrait favoriser une amplification de la réponse opioïde. Dans le cas d'un effet nocebo, il est observé à l'inverse une désactivation opioïdérique et dopaminergique. Ces données confortent l'idée de la mise en jeu, dans la réponse opioïde, du circuit de la récompense faisant intervenir la voie dopaminergique mésolimbique ([Scott et al, 2008](#)).

-Chez l'animal

Il existe également des arguments laissant penser également que les opioïdes ne sont pas seuls en jeu. Ainsi chez la souris, il a pu être montré que, l'analgésie placebo faisant suite à un conditionnement par la morphine, est réversible après injection de naloxone ; alors que celle qui fait suite à un conditionnement par l'aspirine ne l'est pas ([Guo et al, 2010](#)).

Par ailleurs, l'activité dopaminergique dans le noyau accumbens augmente chez l'animal avec l'intensité de l'attente (récompense plus grosse que prévue) et inversement ([Tobler et al, 2005](#)). Structurellement, le noyau accumbens est interconnecté avec l'amygdale et les régions corticales

préfrontales impliquées dans les réponses motrices motivées par la récompense. Il y a ainsi une intrication entre les régions impliquées dans le circuit de la récompense et celle mise en jeu dans la modulation de la douleur par l'effet placebo/nocebo. Ainsi, il est possible que les structures impliquées dans la modulation de la nociception, et le cortex préfrontal plus particulièrement, soient mises en jeu lorsqu'il y a décalage entre les attentes (soulagement = récompense) à l'égard du placebo et l'effet «vrai» pendant l'administration (Scott et al, 2008).

b) Anxiété, stress, dépression

-Chez l'homme

Au-delà des attentes, l'anxiété, l'humeur et la personnalité sont susceptibles de moduler la nociception de par leurs interactions bidirectionnelles. Ce lien bilatéral, pourrait sous tendre la forte comorbidité entre douleur chronique, anxiété (Gureje, 2008) et dépression (Bair et al, 2003). En IRMf, il existe des arguments (comme dans le cas des effets placebo et nocebo), en faveur du contrôle par le cortex préfrontal droit, des structures impliquées dans la modulation de la nociception. L'activation du cortex préfrontal serait associée, non seulement à une réduction de la douleur, mais aussi à une hypo-activation des structures mises en jeu par une stimulation nociceptive (Bingel et al, 2006 ; Salomon et al, 2004). Or, les patients prédisposés à l'anxiété auraient, eux, une moindre capacité à activer le cortex préfrontal devant des tâches attentionnelles (Bishop, 2009). Une moindre connectivité à l'état basal, entre cortex insulaire et PAG, chez les sujets très anxieux, hyper-vigile à l'égard de la douleur, comparativement aux sujets qui le sont moins, a pu également être montrée (Ploner et al, 2010). Il semble que la modulation, puisse dépendre du niveau d'anxiété et de stress ainsi à même d'induire tantôt une analgésie (si niveau intense, aigu, responsable d'un niveau d'éveil important), tantôt un effet pro-nociceptif (si moins intense, plus chronique et associé à un niveau d'éveil moindre) (Rhudy et al, 2008). Plus spécifiquement, l'anxiété anticipatoire et la peur de la douleur seraient pro-nociceptifs, et susceptibles d'impliquer davantage des structures impliquées dans le traitement affectivo-émotionnel de la douleur comme en témoigne l'augmentation du niveau d'activité dans le cortex entorhinal et insulaire (Gray et McNaughton, 2000), cingulaire antérieur et orbito-frontal (Ochsner et al, 2006) et la PAG (Fairhurst et al, 2007). Ainsi, le stress chronique est à même, d'induire chez l'homme une hyperalgésie (Benedetti et al, 2007)

-Chez l'animal

De même, le stress chronique peut induire des phénomènes d'hyperalgésie en réponse à l'application d'une stimulation nociceptive (Andre et al, 2005). Ces phénomènes seraient liés au système cholécystokininergique (Lovick, 2008) réduit par l'administration d'antagoniste des CCK2.

Le stress aigu, quant à lui, mettrait, en jeu une voie amygdalo-PAG-RVM-Moelle opioïdérique à même d'induire une analgésie, naloxone réversible (Baker et al, 1997 ; Pitman et al, 1990 ; Ossipov, 2010).

Comme précédemment exposé, cholécystokinine et opioïdes ont des effets antagonistes compétitifs et interagissent entre eux. Ces deux systèmes sont étroitement liés, notamment dans le cas de la modulation endogène de la douleur en condition de stress, et cette interrelation dépasse largement la PAG et le RVM. Il a pu être montré chez la souris, exposée à l'odeur d'un prédateur, une augmentation du niveau d'ARNm codant pour CCK, dans le cortex préfrontal, l'aire tegmentale ventrale et l'amygdale, associé, au niveau de cette dernière structure, à une diminution du niveau d'ARNm codant pour l'enképhaline (Hebb et al, 2002, 2004).

Mais là encore, opioïdes et cholécystokinine ne sont probablement pas les seules voies mises en jeu dans l'anti-nociception en condition de stress. L'inhibition de l'activité du RVM par la micro-injection de muscimol (agoniste GABA-A) abolie l'effet anti-nociceptif induite par l'injection systémique d'agoniste cannabinoïdes WIN55.212-2. De plus WIN55.212-2, comme la morphine, augmente l'activité des cellules OFF du RVM, et cet effet n'est pas antagonisé par la naloxone. Cet effet est spécifique des récepteurs CB1 mais pas CB2 (Meng et al, 1998 ; Hohmann et al, 2005).

Pour finir, si les voies de modulation opioïdérique et cholécystokinergique, sont susceptibles d'être mises en jeu de façon différentielle en situation d'anxiété, modulant ainsi la nociception, ces peptides, en interrelation au sein du système mésolimbique, sont aussi impliqués, inversement, dans la modulation de l'humeur, de l'anxiété, et de la mémoire (Hebb et al, 2005). Cette organisation suggère la possibilité d'installation d'un cercle vicieux favorisant la voie de la chronicité. De façon schématique, les opioïdes ont une fonction anxiolytique, et altèrent les capacités mnésiques. La cholécystokinine est impliquée dans les situations d'anxiété, de troubles paniques et dans la mémorisation (Hebb et al, 2005).

5. Effets d'agents pharmacologiques exogènes sur la modulation descendante

Des données précédentes, il apparaît que les opiacés (et plus particulièrement la morphine) produisent une analgésie puissante, non seulement via un effet inhibiteur direct de la transmission nociceptive au niveau de la moelle, mais aussi via un effet supra-spinal sur la modulation inhibitrice descendante. Cet effet supra-spinal, est multiple et varié : modulation de la voie descendante bulbo-spinale, inhibition directe ou indirecte des influences ascendantes sur les structures supra-spinales, et effet sur les aspects affectivo-émotionnels et motivationnels de la douleur.

Ces aspects ayant déjà été abordés, l'effet des analgésiques non opiacés sur la modulation endogène de la douleur sera plus particulièrement abordé.

a) Paracétamol

Le mode d'action du paracétamol est encore inconnu. Cette molécule, identifiée comme analgésique depuis 1893 associe possiblement un effet périphérique (inhibition de la synthèse des prostaglandines dont les modalités sont encore imprécises), et un probable effet central. Le paracétamol traverse la barrière hémato-méningée (cela concerne environ 40 % de la concentration plasmatique) et se répartit dans le système nerveux central. Sa cinétique de passage correspond, chez le rat, à son délai d'action (Courade et al, 2001). A ce niveau central, le paracétamol aurait un effet inhibiteur de la cyclooxygénase, mais cet effet n'est pas encore totalement élucidé. Un effet antinociceptif via une modulation du système sérotoninergique est évoqué, notamment devant la diminution de l'effet du paracétamol lors de l'administration intrathécale d'antagonistes des récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A and 5-HT2C (Bonfont, 2003 ; Courade, 2001). Du fait de l'absence d'affinité du paracétamol pour les récepteurs 5HT, cet effet serait indirect (Pelissier, 1996).

b) AINS

Davantage d'arguments plaident pour un effet central des AINS. Il a pu en effet être montré que micro-injecté dans la PAG ou le RVM, chez le rat, le diclofénac, le métamizol ou de l'aspirine étaient susceptibles d'inhiber les réflexes nociceptifs, tout en activant les cellules OFF et en inhibant les cellules ON (Tortorici et Vanegas, 1994, 1995 ; Jones, 1996). Cet effet était renversé par la naloxone injectée en systémique ou dans la PAG, indiquant la mise en jeu du système opioïde (Tortorici et al, 1996 ; Vazquez et al, 2005). La micro-injection de métamizol dans la PAG, est également associée à une diminution des décharges de potentiels d'action des neurones nociceptifs de la corne dorsale, évoqués par une stimulation nociceptive au niveau de la patte (Vanegas et al, 1997). Cet effet est aussi reversé par injection de naloxone dans la PAG, le RVM ou la moelle (Vazquez et al, 2005).

De plus, l'administration répétée biquotidienne d'AINS (métamizol, aspirine) par voie systémique ou en micro-injection locale dans la PAG, est susceptible d'induire un effet de tolérance et une tolérance croisée avec la morphine (Pernia-Andrade et al, 2004 ; Tortorici et Vanegas, 2000 ; Tortorici et al, 2009). Comme dans le cas de la tolérance aux opiacés, l'effet de tolérance aux AINS peut être impliqué à la mise en jeu de la cholécystékinine au niveau de la PAG, sachant que l'injection de proglumide (antagoniste non sélectif de la cholécystokinine) chez des rats devenus tolérants à la morphine ou au métamizole est susceptible de restaurer l'effet antalgique de ces 2 molécules (Tortorici et al, 2003 ; Tortorici et al, 2004).

L'effet central des AINS, pourrait impliquer également les endocannabinoïdes. En effet, au niveau spinal, l'effet analgésique des AINS peut être aussi reversé par un antagoniste compétitif des

récepteurs CB1. Un mécanisme convergeant des AINS et de la morphine vers une levée d'inhibition GABA de la PAG, serait envisagé (Vanegas et al, 2010).

c) Triptans

Les triptans représentent aujourd'hui le traitement spécifique pour soulager avec efficacité des crises aiguës de migraine et d'algie vasculaire de la face (Edvinsson et Uddman, 2005). Via leur interaction avec les récepteurs à la sérotonine 5HT1B/D/F, localisés sur les terminaisons libres périphériques trigéminales, et leurs projections centrales sur le complexe sensitif du trijumeau (Longmore et al, 1997 ; Castro et al, 1997 ; Potrebic et al, 2003), ils provoquent majoritairement une diminution de la libération des neuropeptides (Durham et Russo, 1999).

Néanmoins, des arguments existent, notamment chez l'homme, en faveur de la présence de récepteurs 5HT1B et 1D au niveau du RVM et de la PAG (Pascual et al, 1996 ; Bartsch et al, 2004), laissant penser que les triptans pourraient également agir à ce niveau. La micro-injection de naratriptan dans la PAG est susceptible de diminuer l'activité des neurones de deuxième ordre du sous noyau caudal, spontanée, et évoquée par la stimulation électrique des méninges (et pas des téguments) (Bartsch et al, 2004). De plus, le naratriptan est dépourvu d'action sur les récepteurs GABA ou opioïdes (Connor et al, 1997).

Néanmoins, l'absence de modulation des neurones de deuxième ordre activés par les téguments, suggère que l'effet des agonistes 5HT1B/D, s'exerce sur une population neuronale sélectivement activée par les afférences méningées. Cela sous-tend une organisation particulière des projections descendantes capable de moduler les afférences méningées (Bartsch et al, 2004).

Par ailleurs, l'effet des triptans semble pouvoir s'exercer sur d'autres douleurs viscérales. En effet, le sumatriptan microinjecté directement dans le RVM est à même, non seulement de diminuer de façon dose dépendante le comportement douloureux du rat dans un modèle de pancréatite, mais aussi d'augmenter les seuils de douleur mécanique en lien avec une distension colique. De plus, seule l'injection d'antagoniste 5HT1B dans le RVM, était dans ce cas susceptible de bloquer cet effet, suggérant que l'effet des triptans, à ce niveau, s'exerce via les récepteurs 5HT1B. (Vera-Portocarrero et al, 2008).

Néanmoins l'action des triptans au niveau du RVM, est probablement minime devant l'effet périphérique car la micro-injection d'antagoniste 5HT1B/1D dans le RVM est incapable de bloquer l'effet anti-nociceptif du sumatriptan injecté par voie systémique (Vera-Portocarrero et al, 2008).

C. Les Contrôles Inhibiteurs Diffus Induits par une stimulation nociceptive (CIDN)

Pour définir les CIDN, on peut se référer à l'aphorisme d'Hippocrate : «Deux souffrances survenant en même temps, mais sur des points différents, la plus forte fait taire la plus faible». Cette observation, connue depuis l'antiquité alors utilisée à finalité thérapeutique, repose sur la mise en jeu de la modulation nociceptive spinale par les structures supra-spinales.

1. Chez l'animal

Les CIDN affectent l'ensemble des neurones WDR des couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle, et du noyau trigéminal (caudal/oral), quelles que soient les projections de ces neurones WDR. Ils peuvent être déclenchés depuis n'importe quel territoire corporel pour peu que le stimulus qualifié alors de «conditionnant» soit franchement nociceptif et cela quel que soit sa nature (mécanique, thermique, chimique, électrique).

Il existe une relation entre intensité du stimulus conditionnant et degrés d'inhibition (Villanueva et Le Bars, 1995 ; Le Bars et al, 1981). Lorsque le stimulus conditionnant est puissant les effets inhibiteurs sont suivis de post effets pouvant durer plusieurs minutes.

Les CIDN sont activés par des stimuli conditionnant, mettant en jeu des fibres A δ et C (Bouhassira, 1987). Les mécanismes qui le sous-tendent, font intervenir des structures supra-spinales puisque les CIDN disparaissent chez l'animal spinalisé (Willer et al, 1999 ; Le Bars, 2002).

De façon surprenante, les lésions de la substance grise périacqueducule, du RVM, des noyaux cunéiformes, parabrachiaux et coeruleus n'altèrent pas les CIDN. En revanche des lésions du subnucléus reticularis dorsalis dans la partie caudale du bulbe (entre le sous noyau caudal trigéminal et le noyau du tractus solitaire), les altèrent fortement (Villanueva et Le Bars, 1995). Les neurones du subnucléus reticularis dorsalis, sont capables de coder l'intensité d'une stimulation cutanée ou viscérale nociceptive, appliquée à n'importe quel endroit du corps. Ils reçoivent des afférences issues des couches profondes de la moelle (V-VI) (Bouhassira et al, 1992). Ils envoient des projections descendantes sur la corne dorsale de la moelle, à tous les niveaux métamériques, via le funiculus dorso-latéral (Villanueva et al, 1996).

Le subnucléus reticularis dorsalis n'est toutefois pas la seule structure impliquée. Le noyau parabrachial, notamment, est aussi mis en jeu dans les CIDN. Sa destruction est à même d'altérer l'inhibition de réponses C évoquées au niveau des neurones WDR du sous noyau oral, lors de l'immersion de la patte arrière dans de l'eau chaude à 48°C (Lapirot et al, 2009). Si le noyau parabrachial est impliqué dans les CIDN, il l'est via des afférences ascendantes issues de neurones NK1+ des couches superficielles I et III de la corne dorsale. Il n'est pas directement impliqué dans le contrôle inhibiteur descendant tonique et direct. En effet, le muscimol (agoniste GABA-A) injecté

dans le noyau parabrachial est à même de réduire les CIDN, mais pas l'activité spontanée ou les réponses évoquées dépendantes des fibres C au niveau des neurones WDR (Lapirot et al, 2009).

Ainsi, on peut supposer que 2 voies ascendantes interviennent dans la boucle sous tendant les CIDN : une voie spino-parabrachiale et une voie spino-reticulaire issues respectivement des couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle. (Lapirot et al, 2009)

2. Chez l'homme

Ces dernières années, l'étude de l'effet des CIDN et plus spécifiquement d'une stimulation conditionnante nociceptive hétérotopique, a pu être considérée comme un outil de mesure psychophysique capable de refléter les contrôles inhibiteurs descendants.

a) Considérations Techniques

«L'effet CIDN» peut être étudié de façon expérimentale par la mesure de l'intensité douloureuse perçue en réponse à une stimulation «test» avant, pendant, et, après l'application d'une stimulation douloureuse conditionnante hétérotopique. Une diminution de la douleur, perçue en réponse à la stimulation test, pendant l'application du stimulus conditionnant est considérée comme «l'effet CIDN».

Néanmoins, l'exploration de ce phénomène, et les méthodes de calculs utilisées pour le quantifier, ne sont pas standardisées. Des stimuli tests et conditionnant très différents, tant dans leurs modalités, que dans leur durée, leur topographie, et leur chronologie d'administration (en parallèle ou séquentielle) ont pu être ainsi utilisés dans la littérature (Pud, 2009). A ce titre, il n'existe toutefois, pas de donnée suffisante pour recommander une technique en particulier (Yarnitsky, 2010). Il convient cependant de souligner que nombre d'auteurs ont utilisé une stimulation test et conditionnante, qui ne sont pas à proprement parler hétérotopique, se situant toutes deux dans un même territoire métamérique (Ge, 2004 ; Martikainen et al, 2004 ; Lautenbacher et al, 2008 ; Weissman-Fogel et al, 2008, Granot et al, 2008, Pud et al, 2005, Staud et al, 2003). Dans ce cas, le stimulus conditionnant est controlatéral, mais on ne peut, néanmoins, écarter la participation de phénomènes segmentaires dans l'inhibition de la douleur observée.

Enfin, les moyens utilisés pour quantifier cet effet sont très variables (variation de seuils de douleur, variation d'intensité de douleur par échelle visuelle ou numérique, amplitude du réflexe R III). Le stimulus test le plus utilisé est de modalité thermique, appliqué le plus souvent par une thermode (Pud, 2009). Le stimulus conditionnant le plus utilisé est également thermique par «Cold Pressure Test» (CPT) (immersion d'un segment de membre dans l'eau froide (<12°C)) (Pud, 2009). Néanmoins, si le froid semble plus efficace dans l'induction d'un effet CIDN (Willer, 1984), les différences de magnitude des CIDN, observables selon les modalités de stimulus conditionnant

utilisées (chimique, thermique, mécanique, électrique, viscérale), sont faibles (Granot et al, 2008). D'autre part, en dépit d'une variabilité interindividuelle (Granot et al, 2008), l'effet CIDN, apparaît pour une intensité modérée à forte du stimulus conditionnant (et pas pour une stimulation de faible intensité).

Certains auteurs ont identifié un «effet dose» de cet effet CIDN, corrélé à l'intensité de la stimulation conditionnante administrée (Toussignant-Laflamme et al, 2008 ; Willer et al, 1999 ; Price et al, 1988 ; Lautenbacher et al, 2002). Par contre, la magnitude de cet effet CIDN n'est pas corrélée à l'intensité de la douleur ressentie par le patient en réponse à la stimulation conditionnante (Nir et al, 2011 ; Granot et al, 2008). C'est donc l'intensité de la stimulation elle-même, et non pas la douleur produite, qui conditionne l'impact de la stimulation conditionnante.

Qui plus est, en dépit de cet effet dose, l'effet CIDN serait un phénomène saturable atteignant un plateau, au-delà d'une certaine intensité du stimulus conditionnant (Nir et al, 2011 ; Granot et al, 2008). L'amplitude de cet effet est de l'ordre de 30 % avec des variations selon les tests utilisés. Lorsque des mesures subjectives de douleur sont utilisées, l'effet est compris entre 10 et 55 % (moyenne : 29 %). Dans le cas où des variations de seuils de douleurs sont mesurés, l'effet CIDN varie entre 3 et 100 % (moyenne 25 %), et lorsque des mesures électrophysiologiques sont utilisées (réflexe RIII ou potentiels évoqués), alors l'effet CIDN est compris entre 10 et 60 % (moyenne 28,5 %) (Pud et al, 2009). Enfin, si une stimulation conditionnante, est à même de diminuer la douleur induite par le stimulus test, d'augmenter les seuils de douleur, et de diminuer l'amplitude du réflexe RIII, elle est aussi à même d'atténuer la sommation temporelle (Serrao et al, 2004).

L'administration en parallèle des stimuli test et conditionnant, permet d'objectiver un effet CIDN de plus grande magnitude que lorsque les stimuli sont administrés de façon séquentielle (Pud et al, 2009). En effet, dans ce cas, l'effet observé correspond davantage à un post effet dont la durée est variable (le plus souvent moins de 5 min après administration du stimulus conditionnant) (Van Wijk et al, 2010).

La durée de la stimulation conditionnante semble aussi jouer un rôle. Une application prolongée (6 à 10min) permettrait, par un phénomène de sommation temporelle, de rendre une stimulation de faible intensité, à même d'induire un effet CIDN (Lautenbacher et al 2002, 2008 ; Van Wijk, 2010). Le type de stimulation test, serait aussi susceptible de modifier les CIDN. En effet, dans le cas d'une stimulation phasique, la douleur est plus difficile à chiffrer sur une échelle, ce qui rend l'effet observable plus instable, que lors d'une stimulation tonique (Lautenbacher et al, 2007).

b) Facteurs physiologiques susceptibles
d'influencer l'effet CIDN

- influence du sexe

Si de multiples études se sont portées sur l'influence du sexe sur l'effet CIDN, il existe des controverses. En effet certaines études mettent en évidence un effet CIDN de plus forte magnitude chez l'homme, suggérant par la même, une possible prédisposition féminine à des syndromes douloureux chroniques (Ge, 2004 ; Arendt-Nielsen, 2008 ; Goodin, 2009 ; Oono et al, 2008 ; Weissman-Fogel et al, 2008 ; Granot et al, 2008 ; Pud et al, 2005 ; Serrao et al, 2004 ; Staud et al, 2003). Il existe cependant d'autres études où cette différence n'apparaît pas (Baad-Hansen et al, 2005 ; Edward et al, 2003 ; France et al, 1999 ; France et al, 2001 ; Martikainen et al, 2004 ; Quito et al, 2007 ; Toussignant-Laflamme et al, 2008 ; Lautenbacher et al, 2008). Ces résultats contradictoires sont possiblement liés à la grande variabilité des techniques utilisées, d'autant que la période du cycle, la prise ou non de traitements hormonaux, ne sont pas toujours des facteurs contrôlés.

En effet, les œstrogènes jouent probablement un rôle dans la nociception. Chez l'animal, la mise en évidence d'un effet différentiel des récepteurs aux estrogènes α et β sur la nociception, corroborent les constatations faites chez l'homme (Coulombe et al, 2011). Les seuils de perception de la douleur seraient plus élevés durant la phase folliculaire (Riley et al, 1999 ; Teepker et al, 2010). Néanmoins ce constat serait variable selon la modalité utilisée (Riley et al, 1999). Des résultats contradictoires plus récents (Klatzkin et al, 2010), laisseraient la voie ouverte à d'autres explications. En effet, l'anxiété pourrait être un élément modulateur de la transmission des messages douloureux au niveau thalamo-cortical et un facteur confondant (Goffaux et al, 2011).

Toutefois, on ne peut exclure que des différences physiologiques de seuil de perception et de tolérance à la douleur existent entre hommes et femmes, et que ces différences soient étroitement liées aux modalités utilisées comme stimulation test ou conditionnante (Riley et al, 1998 ; Neziri et al, 2011 ; Mitchell et al, 2004). Les femmes pourraient avoir également, physiologiquement une plus grande capacité à discriminer les intensités douloureuses (Feine et al, 1991). Enfin des facteurs psychosociaux liés au sexe pourraient également entrer en jeu, les hommes culturellement ayant tendance à sous estimer les intensités douloureuses (Otto et Dougher, 1985 ; Levine et De Simone, 1991) surtout si l'examineur est une femme.

- influence de l'âge

Quelques études se sont intéressées à l'influence de l'âge sur les CIDN. Washington et al, en 2000, fut le premier à soulever le fait que les sujets âgés pouvaient avoir une diminution de l'inhibition endogène de la nociception. Ainsi, après avoir contrôlé, chez les sujet âgés, l'intégrité du système nerveux périphérique, l'administration séquentielle d'une stimulation conditionnante (CPT

2°C sur 1mn 30), engendre une élévation des seuils de douleurs thermique et électrique moindre chez les sujets âgés (en moyenne 78 ans), que chez les sujets jeunes (en moyenne 23 ans) (Washington et al, 2000). Néanmoins d'une part, les stimulations n'étaient pas hétérosegmentaires, d'autre part, elles n'étaient pas concomitantes.

Par la suite, cependant, d'autres auteurs ont étayé l'existence de variations de la modulation endogène de la douleur en fonction de l'âge. Il semblerait que l'effet CIDN décroisse avec l'âge au-delà de 40 ans (Lariviere et al, 2007). Néanmoins, là encore, les stimulations étaient séquentielles, l'évaluation portant sur des variations de seuil de douleur thermique. Lorsque sont utilisées des stimulations hétérosegmentaires concomitantes, alors le stimulus conditionnant est susceptible de démasquer une facilitation de la sommation temporelle (Edward et al, 2003). Ces modifications pourraient être sous tendues par un déclin du fonctionnement du système opioïde endogène liés à la sénescence (Yehuda et Carasso, 1997) et une augmentation de la réactivité cardiovasculaire en réponse à la douleur au froid, (Pascualy et al, 1999 ; Edward et al, 2004).

Il est également possible qu'un facteur confondant tel qu'une comorbidité douloureuse chronique, plus fréquente chez le sujet âgé, puisse expliquer ces différences. En effet, d'une part, l'administration concomitante de 2 stimulations conditionnantes toniques est susceptible de réduire la magnitude de l'effet CIDN (Arendt-Nielsen et al, 2008), d'autre part, dans le cas de la co-existence d'une pathologie douloureuse chronique, il est possible que la pathologie sous-jacente induise un déséquilibre entre facilitation-inhibition (soit en induisant une facilitation soit en réduisant la modulation inhibitrice) (Kosek et Ordeberg, 2000 ; Olesen et al, 2010 ; Arendt-Nielsen et al, 2010). Cette pathologie douloureuse chronique pourrait, elle-même, activer les CIDN (agissant donc comme un stimulus conditionnant) rendant alors la douleur des stimulations tests ou conditionnantes moins douloureuses. Contre cette dernière hypothèse cependant, il n'est pas observé chez les patients douloureux chroniques d'élévation des seuils de douleur (Peters et al, 1992). Enfin, il existe d'autres facteurs confondants possibles. La magnitude de l'effet CIDN serait plutôt corrélé aux sous scores : activité physique, bien-être physique, et santé en général, de l'échelle de qualité de vie SF36 (Edwards et al, 2003).

-influence du sommeil

Il existe des relations bidirectionnelles entre sommeil et douleur. Si l'on a coutume de considérer que la douleur altère le sommeil, une perturbation du sommeil dans sa durée ou sa structure est également susceptible d'induire des phénomènes douloureux, à l'instar de ce qui a pu être montré dans l'insomnie primaire (Haack et al, 2011). Un des mécanismes possible, pourrait être une altération de la modulation endogène. C'est ce que laisse supposer l'altération des CIDN mise en évidence expérimentalement après des réveils forcés de façon répétée (Smith et al, 2007). De même, chez des patients atteints d'insomnie primaire, il est objectivé une diminution de la magnitude des CIDN, associé à l'absence de sommation temporelle (Haack et al, 2011). Chez ces derniers, il est

émis la possibilité d'une activation permanente maximale et non régulée, des systèmes inhibiteurs expliquant à la fois, le blocage de la sommation temporelle et l'absence de réactivité du système.

- influence des facteurs psychologiques et cognitifs

En dépit de l'absence de groupe contrôle, le groupe de Marchand et al, (Goffaux et al, 2006) à partir de 2 groupes de 10 volontaires sains, a pu montrer que l'effet du CPT, sur le réflexe nociceptif RIII et les potentiels corticaux évoqués est différent, selon que le CPT est supposé avoir un effet analgésique ou hyperalgésique. Lorsque les sujets attendent une hyperalgésie, il n'y a pas de diminution de la douleur perçue, ni de modification significative de l'amplitude de la réponse au RIII, contrairement au groupe de patients qui attendent une analgésie, chez qui on assiste à une diminution de la douleur générée par stimulation du nerf sural de 77 %, et une diminution d'amplitude de la réponse motrice de 23 % (+/-18). Les potentiels évoqués sont également modifiés dans le sens d'une diminution plus importante de l'onde P260 dans le groupe qui attend une analgésie. Or, l'onde P260 évoquée par une stimulation douloureuse est plus particulièrement associée à l'activité des neurones du cortex cingulaire antérieur (Garcia-Larrea et al, 2003). Cette structure, en relation avec le cortex préfrontal dorso-latéral, mise en jeu par les attentes, paraît ainsi à même de jouer un rôle dans la modulation de la douleur via les structures impliquées dans les CIDN.

De même, lorsque l'on manipule les attentes par la pré-administration d'un stimulus conditionnant, susceptible d'induire analgésie ou hyperalgésie, alors la réponse CIDN sur les seuils de douleur, en réponse au stimulus conditionnant, apparaît corrélé au type de stimulus pré-administré (Larivière et al, 2007)

Les phénomènes attentionnels, eux, n'apparaissent pas susceptibles, chez les sujets sains, de moduler les CIDN (Kakigi et al, 1994 ; Edward et al, 2003 ; Lautenbacher et al, 2007 ; Moont et al, 2010).

Le catastrophisme, en revanche, qui correspond à une interprétation exagérée de la douleur, serait associé à une diminution de la magnitude des CIDN (Wiessman-Fogel et al, 2008 ; Goodin et al, 2009). Peu de données existent cependant et le lien entre catastrophisme et CIDN est à ce jour mal expliqué.

Enfin, l'influence de la dépression ou de l'anxiété sur les CIDN a aussi été peu explorée. Dans une récente étude des CIDN, menée chez des sujets dépressifs non douloureux chroniques (n=22), fibromyalgiques non dépressifs (n=26), et des volontaires sains (n=26) appariés quant à leurs caractéristiques démographiques, les CIDN étaient altérés uniquement dans le groupe «fibromyalgie» (Normand et al, 2011). Néanmoins, outre des aspects d'ordre méthodologique (stimulations tests et conditionnantes administrées de façon séquentielles et non hétérotopiques), cette étude peut être critiquée en différents points. D'une part, elle ne fait pas apparaître de mesure d'anxiété chez les patients en fonction des groupes, d'autre part, l'inclusion entre les groupes «dépression» et «fibromyalgiques sans dépression» a été faite sur les seuls critères du DSMIV sans

qu'aucune échelle mesurant l'ampleur du syndrome n'ait été faite. Qui plus est, contrairement aux patients fibromyalgiques, les patients dépressifs étaient tous traités par des molécules susceptibles d'interagir avec le système sérotoninergique et/ou noradrénergique. Dans ce contexte, et en l'absence de réelle donnée, il semble difficile de conclure sur cette question.

Enfin, si il existe des données chez l'animal concernant les liens entre humeur, anxiété, stress et modulation endogène de la nociception soulignant les liens étroits qui existe entre système opioïde endogène, système cholécystokininergique, et analgésie induite par le stress (Buthler et Finn, 2009 ; Hebb et al, 2005), l'impact de l'anxiété a proprement parler sur les CIDN n'a pas été étudié.

c) Données d'imagerie

Les données d'imagerie fonctionnelle, cherchant à explorer les structures impliquées dans les CIDN, sont peu nombreuses. Piché et al, ont pu mettre en évidence par technique d'IRMf, une diminution d'activité dans certaines structures impliquées dans le traitement des informations nociceptives, telles que S1, cortex pré-frontal, cortex cingulaire antérieur et amygdale, pendant l'analgésie induite par le CPT sur le réflexe nociceptif de flexion (RIII). Le CPT était, quant à lui, spécifiquement associé à une activation non seulement des structures de la «matrice douleur» sus citées, mais aussi du cortex orbito-frontal homolatéral et de la substance grise périacqueducquale (PAG). L'activité du cortex orbito-frontal variait de façon corrélée à celle de l'amygdale homolatérale suggérant une voie commune (Piché et al, 2009). Dans une autre étude utilisant l'IRMf, explorant l'effet du CPT sur la douleur induite par la distension rectale, les auteurs mettent en évidence, outre l'activation des structures de la «matrice douleur», une «désactivation» pendant le CPT, de l'insula homolatérale, du thalamus contro-latéral, et de la PAG (Wilder-Smith et al, 2004). Enfin, toujours en IRMf, l'étude de l'effet du CPT sur une stimulation thermique test, a pu mettre en évidence, en corrélation avec le CPT et la diminution de la douleur, l'existence d'une activation tonique du cortex cingulaire antérieur, étroitement lié à l'activation de la PAG, de l'amygdale, du bulbe, et de l'hypothalamus, partiellement altérée par la naloxone (Sprenger et al, 2011).

Ces études suggèrent ainsi collectivement que les CIDN feraient intervenir des structures du tronc cérébral sous le contrôle de structures corticales telles que le cortex orbito-frontal, et le cortex cingulaire. Néanmoins, on ne peut écarter le fait que l'activation de ces structures reflète d'autres mécanismes de contrôle en rapport avec l'émotion ou l'attention (Knudsen et al, 2011).

d) Pertinence clinique des CIDN

- CIDN et douleurs chroniques

L'activation des CIDN a été étudiée dans de nombreuses pathologies douloureuses et plus particulièrement dans la fibromyalgie (Lautenbacher et Rollman, 1997). Une dysfonction dans le recrutement des contrôles inhibiteurs, en réponse à une sommation spatiale de stimuli thermiques semble spécifiquement atteindre ces patientes ce qui les distingue par rapport à des patientes lombalgiques chroniques (Julien et al, 2005). Ces altérations ont pu également être mises en évidence dans d'autres pathologies présentées comme «fonctionnelles» ou tout du moins «sans lésion organique détectable», par exemple : la migraine (Sandrini et al, 2006), les céphalées par abus médicamenteux (Perrota et al, 2010), les céphalées de tension (Pielsticker et al, 2005 ; Sandrini et al, 2006 ; Cathcart et al, 2010), les névralgies faciales «atypiques» (Léonard et al, 2009), les douleurs des articulations temporo- mandibulaires (King et al, 2009), ou le syndrome du côlon irritable (Wilder-Smith et al, 2004). Ces éléments incitent à évoquer qu'une dysfonction de la modulation endogène de la douleur, pourrait être un dénominateur commun, sous tendant les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie observées dans ces affections sans lésion organique. Il a même pu ainsi, être évoqué, la possibilité de regrouper ces affections (elles même souvent co-morbides entre elles, et, associées à des troubles psychopathologiques) dans un même groupe syndromique (Yunus et al, 2008). De plus, dans le cas du syndrome du côlon irritable, il a pu être montré, comparativement à des volontaires sains, l'absence de désactivation de certaines structures comme SII, l'insula antérieure, le thalamus et le cortex frontal, normalement observée pendant la stimulation conditionnante (CPT) dans un paradigme où la distension rectale constitue le stimulus test (Wilder-Smith et al, 2004 ; Song et al, 2006). Paradoxalement, aucune altération des CIDN n'a pu être mise en évidence dans les myalgies chroniques du trapèze (Leffler et al, 2002a), les ostеоarthrites (Kosek et Ordeberg, 2000) et la polyarthrite rhumatoïde (Leffler et al, 2002b), la névralgie du trijumeau typique (Léonard et al, 2009).

- Les CIDN, facteur de risque de chronicité

Yarnitsky fut le premier à soulever le fait qu'un déficit des CIDN en pré-opératoire chez des patients alors non douloureux, pourrait avoir pour conséquence, un risque accru de douleur après thoracotomie. A l'inverse, des CIDN efficaces seraient associés à un risque moindre (OR=0,52) suggérant que l'évaluation des CIDN en pré-opératoire permettrait l'identification de patients «à risque» (Yarnitsky et al, 2008). Cette donnée est corroborée par d'autres travaux effectués dans le cadre d'une chirurgie abdominale (Wilder-Smith, 2010). Néanmoins, un déficit pré-opératoire des CIDN ne constituerait donc qu'un facteur de risque, parmi d'autres facteurs indépendants des CIDN

tels que, par exemple, l'intensité de la douleur en post-opératoire, elle-même corrélée à un risque accrue d'évolution vers la chronicité (Yarnitsky, 2008).

3. Pharmacologie des CIDN

La pharmacologie des CIDN est imparfaitement connue. Une participation du système sérotoninergique est présumée en raison de la réduction des contrôles, après administration systémique d'un antagoniste sérotoninergique, tels que la métergoline (Chitour et al, 1982). Egalement, la mise en jeu d'influences inhibitrices noradrénergiques est probable. On observe en effet, une inhibition des CIDN, par la Yohimbine (alpha2 bloquant) injectée en intrathécal, et cela quel que soit le stimulus conditionnant (Wen et al, 2010). De plus, la dexmédétomidine ($\alpha 2$ agoniste) et la phényléprine ($\alpha 1$ agoniste) par voie systémique, sont à même de diminuer de plus de 2/3, l'effet inhibiteur de l'immersion de la queue dans de l'eau à 50°C sur l'activité musculaire réflexe à une stimulation électrique des fibres C. Cette altération des CIDN était réversible après injection systémique de leur antagoniste réciproque (Sanada et al, 2009). Plus récemment, l'implication de voies dopaminergiques descendantes a pu être également mise en évidence, chez l'animal, par la diminution des CIDN, après blocage des récepteurs D2 au niveau des couches superficielles du Sp5C (Lapirot et al, 2011). Ces données pharmacologiques, font supposer que d'autres structures supra-segmentaires (locus coeruleus, noyau hypothalamique A11 notamment) sont également susceptibles, par leurs actions modulatrices sur la nociception, de participer à l'effet des CIDN.

Enfin, des mécanismes opioïdiques sont aussi probablement impliqués, les CIDN étant réduit après administration de naloxone au niveau du subnucléus reticularis dorsalis (De Resende et al, 2011). Leur implication dans les CIDN semble cependant dépendre du type de stimulation conditionnante, la naloxone par voie systémique pouvant réduire les CIDN, induit par une stimulation inflammatoire mais pas électrique (Wen et al, 2010). Enfin, l'effet de la morphine sur les CIDN va dépendre aussi de la durée d'administration. Pré-administrée, de façon chronique 6 à 7 jours avant la co-application de 2 stimulations nociceptives thermiques, elle est susceptible d'engendrer une diminution des CIDN, effet annulé lors de l'inactivation du RVM par la lidocaïne (Okada-Ogawa et al, 2009). Des arguments expérimentaux plaident alors en effet, en faveur d'un effet de la morphine comme pro-facilitateur au niveau du RVM, en activant les cellules «ON» (Meng et Harasawa, 2007 ; Edelmayer et al, 2009). Cet effet pro-facilitateur au niveau du RVM, masquerait l'inhibition issue du subnucleus reticularis dorsalis, induite par la stimulation douloureuse conditionnante.

Ainsi, les CIDN peuvent faire intervenir des structures supra-segmentaires opioïdiques ou non, et, sont sous la dépendance d'un équilibre entre le subnucléus reticularis dorsalis/le noyau parabrachial d'une part et RVM d'autre part. En condition normale, l'inhibition liée aux CIDN masque la facilitation issue du RVM. En cas d'imprégnation chronique par la morphine,

l'augmentation de la facilitation via le RVM, diminue l'inhibition liée aux CIDN. (Okada-Ogawa et al, 2009)

4. Effets d'agents pharmacologiques exogènes sur les CIDN

Peu d'études ont étudié l'impact de substances pharmacologiques exogènes sur les CIDN. La pluparts concernent la morphine et les études menées chez l'homme et l'animal tendent à montrer que la morphine pourrait diminuer la magnitude des CIDN.

Les données obtenues chez l'animal (cf paragraphe 3. Pharmacologie de CIDN), rejoignent des résultats antérieurs qui soulevaient déjà la possibilité d'une implication de la PAG et du RVM pour expliquer le fait que la morphine administrée de façon chronique puisse diminuer l'effet des CIDN. (Bouhassira et al, 1993)

Chez l'homme, l'administration de faibles doses de morphine en aigu (Le bars et al, 1992), tout comme en administration chronique (Ram et al, 2008), semble également pouvoir bloquer l'effet CIDN. Néanmoins, l'administration d'antagoniste morphinique comme la naloxone pourrait avoir ce même effet (Willer et al, 1990) ce qui souligne la complexité des liens qui unissent opioïdes et CIDN.

Pour finir, de rares études ont tentés d'évaluer l'influence sur les CIDN, de différentes substances pharmacologiques. Parmi elles, on retiendra que les benzodiazépines ne modifient pas les CIDN, même si ils sont capables de moduler les seuils de sensibilité thermique dans le sens d'une augmentation (Kunz et al, 2006). Les CIDN ne semblent donc pas mettre en jeu la neurotransmission gabaergique. Ce paramètre est d'autant plus important à prendre en considération, lorsque l'on sait que, dans de nombreuses pathologies sans lésion organique détectable, ou une dysfonction des contrôles inhibiteurs descendants est présumée, il est fréquemment retrouvé un trouble anxieux (Yunus et al, 2008).

III. LA MIGRAINE

La migraine est une affection qui concerne environ 15 % de la population. Elle répond a des critères diagnostiques établis par les experts de l'International Headache Society (1988 mis à jour en 2004), reconnus par l'ensemble de la communauté scientifique internationale (**Annexe 1**). Les crises de migraine sont caractérisées par des céphalées d'intensité modérée ou sévère, unilatérales, pulsatiles, pouvant durer entre 4 et 72 heures en l'absence de traitement. La céphalée migraineuse est souvent accompagnée de troubles digestifs incluant des nausées et des vomissements, et par des troubles sensoriels tels que photophobie et phonophobie. Chez au moins 20 % des patients, les crises sont précédées par des symptômes neurologiques connus sous le nom d'aura migraineuse qui durent environ 60 minutes. L'aura la plus fréquente est visuelle, à laquelle peut s'ajouter déficits sensitifs

et/ou du langage (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

La physiopathologie de la migraine est encore à ce jour incomplètement élucidée. Elle met en jeu les structures méningées et vasculaires d'innervation trigéminal autrement dénommés «système trigéminovasculaire», mais aussi les structures d'intégration des afférences trigéminales, les structures impliquées dans la modulation de la nociception, et le cortex (Akerman et al, 2011).

Depuis toujours s'oppose différentes théories. D'une part, celles qui mettent au premier plan des phénomènes vasculaires : La dilation artérielle méningée et crânienne, active les fibres trigéminales qui les innervent, ce qui conduit à l'apparition de la douleur. Cette théorie a permis aux traitements de crise vasoconstricteurs (dérivés ergotés, triptans) de voir le jour. Toujours d'actualité, surtout depuis la mise en évidence récente d'une dilatation des artères cérébrale moyenne et méningée moyenne homolatérale à la douleur pendant les crises, (la douleur étant améliorée en parallèle avec la vasoconstriction de la seule artère méningée suite à l'administration de sumatriptan) (Asgar et al, 2010, 2011), elle s'oppose aux théories qui mettent en avant l'existence de modifications d'excitabilité neuronale au niveau des structures modulatrices du tronc cérébral ou du cortex (Goadsby, 2007).

Alors que ces théories font toujours l'objet de débat (Levy et Burstein, 2011), des progrès ont été fait sur le plan de la génétique. D'une part, l'identification de 3 mutations autosomiques dominantes (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, codant respectivement pour la sous unité $\alpha 1$ du canal calcique Cav2.1, la sous unité $\alpha 2$ d'une pompe astrocytaire Na⁺/K⁺ et la sous unité $\alpha 1$ du canal Nav1.1) sous tendant la migraine hémiplégique familiale, a permis de considérer cette affection comme une canalopathie et de pointer la possibilité de phénomène d'hyperexcitabilité corticale (Russel et Ducros, 2011). Cette situation est bien différente du cas de la migraine sans et avec aura typique cependant, mais récemment, la aussi, a pu être mise en lumière la possibilité d'une association avec des gènes de susceptibilité. Ces gènes codent pour TRPM8, canal exprimé au niveau des afférences primaires et impliqué dans la nociception thermique ; LRP1, protéine co-localisée avec les récepteurs NMDA suggérant un rôle dans l'homéostasie du glutamate ; et PRDM16 dont la fonction n'est pas claire à ce jour (Chasman et al, 2011). Ces gènes n'apparaissent pas spécifiquement liés à un phénotype migraineux particulier.

A. Physiopathologie (Figure 6)

1. Migraine et Système Trigémino-Vasculaire

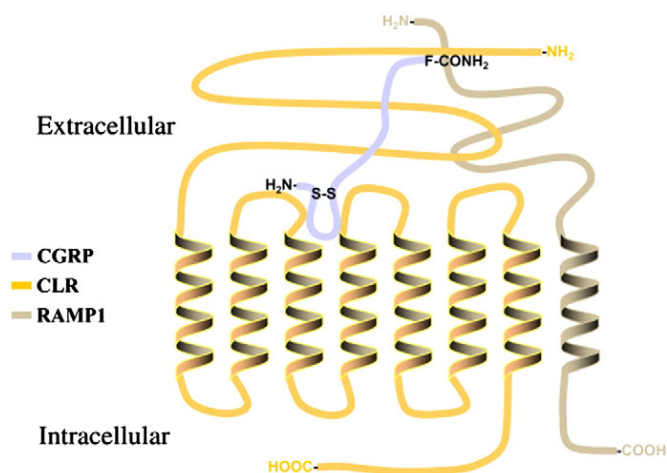
Si l'absence de relation directe entre pulsatilité artérielle et pulsatilité de la douleur ou cours des crises a pu être récemment mise en évidence (Mirza et al, 2012), la céphalée migraineuse reste

une douleur spontanée susceptible d'être aggravée par des stimuli normalement non douloureux tels que, le déplacement de la tête, les efforts physiques, la toux, la défécation (Olesen et al, 1990 ; Thomsen et Olesen, 1995 ; Zwetsloot et al, 1992).

Des données suggèrent que le développement de ce symptôme serait dû à l'hypersensibilisation des nocicepteurs des structures méningo-vasculaires secondaire au développement d'une inflammation neurogène (Moskowitz et al, 1993). L'inflammation neurogène implique une libération locale de neuropeptides (CGRP, SP, NKA) de prostaglandines (PGE2) et de monoxyde d'azote (NO) par les fibres nociceptives trigéminales. Ces substances provoquent vasodilatation locale, extravasation plasmatique, transmigration leucocytaire à travers la paroi vasculaire, et dégranulation des mastocytes du tissu conjonctif. Elles participent à l'amplification des phénomènes inflammatoires locaux, en libérant à leur tour des substances pro-inflammatoires et algogènes (Buzzi, 1995). Une multitude de molécules se retrouvent alors localement et agissent de façon synergique pour abaisser le seuil de réponse des nocicepteurs aux stimuli mécaniques (Strassman et al, 1996). Le mode d'action des molécules qui semblent avoir un rôle prépondérant dans la migraine sera plus particulièrement développé.

a) Rôle du CGRP

Le CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), protéine constituée de 37 acides aminés (Rosenfeld et al, 1983), se trouve en abondance dans les fibres périphériques trigéminales de petit calibre (Edvinsson, 2001). Il intervient dans le transfert d'information nociceptive depuis les parois vasculaires méningées vers le système nerveux central (Van Rossum, 1997). Cette protéine exerce son action par l'intermédiaire d'un récepteur hétérodimérique constitué d'un récepteur lié aux protéines G (CLR) et d'une partie plutôt modulatrice (RAMP1).



Des données expérimentales obtenues chez l'animal et chez l'homme placent ce peptide au cœur des mécanismes de l'inflammation neurogène. On distingue deux isoformes de CGRP : α et β ; mais c'est sous son isoforme α , que le CGRP est majoritairement présent au niveau des fibres trigéminales (Amara et al, 1985) et exerce un effet vasodilatateur artériel (Jansen-Olesen et al, 1996).

Chez l'animal, il existe une libération de CGRP en périphérie à partir des terminaisons libres des fibres trigéminales de petit diamètre (Goadsby et Edvinsson, 1993 ; Knyihar-Csillik, 2001). La stimulation du ganglion de Gasser chez le chat ou le rat provoque une augmentation de la concentration en CGRP dans le sinus longitudinal supérieur (Buzzi et al, 1991 ; Knyihar-Csillik, 1998). Ce peptide exerce une action vasodilatatrice sur les artères méningées, ce qui provoque une augmentation du débit sanguin (McCulloch, 1986 ; Messlinger et al, 1995 ; Williamson et al, 1997). Le CGRP favorise également la dégranulation des mastocytes du tissu conjonctif périvasculaire, amplifiant alors les phénomènes inflammatoires locaux (Ottosson et Edvinsson, 1997). D'autres arguments expérimentaux plaident en faveur de l'implication de ce peptide dans l'inflammation neurogène, et les phénomènes douloureux, qui accompagnent la crise de migraine. Les triptans sont capables de diminuer la libération de CGRP à partir des terminaisons axonales périvasculaires (Cumberbatch et al, 1999 ; Edvinsson, 2001 ; Limmroth et al, 2001). Cette action serait due à une activation des récepteurs 5HT_{1D} présents au niveau des terminaisons libres, des fibres afférentes de petit calibre (Ma et Hill, 2001 ; Hou et al, 2001). La stimulation du récepteur 5HT_{1D} provoquerait une augmentation lente et prolongée de la concentration intracellulaire en calcium qui, par le biais de phosphatases calcium-dépendantes, réprime l'expression du gène codant pour le CGRP et diminue son exocytose (Durham et Russo, 1999).

Il existe également des arguments pour une action centrale du CGRP au niveau de récepteurs post-synaptiques sur les neurones de deuxième ordre, ou l'antagoniste Olcegepant est à même de bloquer l'activité de ces neurones (Storer et al, 2004 ; Fischer et al, 2005 ; Levy et al, 2005). De plus, chez l'animal l'application de CGRP sur la méninge du rat ne parvient pas à activer et à sensibiliser les nocicepteurs méningés (Levy et al, 2005).

Chez l'homme, des résultats expérimentaux étayent les données obtenues chez l'animal. Une augmentation significative des concentrations plasmatiques veineuses de CGRP, a été observée au cours des crises, qu'elles soient spontanées ou provoquées par de la nitroglycérine (Edvinsson et Goadsby, 1994 ; Fanciullacci et al, 1997 ; Gallai et al, 1995 ; Goadsby et al, 1990). Cette augmentation de concentration veineuse en CGRP, peut être diminuée par l'administration de sumatriptan (Goadsby et Edvinsson, 1997). Il existe toutefois des études contradictoires sur ce sujet (Tvedskov et al, 2005) Néanmoins, l'injection de CGRP peut déclencher une crise de migraine chez le patient migraineux (Lassen et al, 2002) et les antagonistes des récepteurs au CGRP (olcegepant et telcagepant) sont efficaces pour traiter les crises de migraine (Olesen et al, 2004 ; Ho et al, 2008) ce qui souligne la place importante du CGRP dans la pathogénie. Les antagonistes des récepteurs

CGRP, pourraient exercer leurs effets via un blocage de l'inflammation neurogène, mais aussi via des effets centraux (Tfelt-Hansen et al, 2011).

b) Rôle du monoxyde d'azote (NO)

Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine par la NO synthase (NOS) dont trois isoformes ont été identifiées. La NOS de type II, localisée dans les cellules immunitaires (dont les macrophages), est inductible. Cette propriété procure aux cellules immunocompétentes participant à la réaction inflammatoire au niveau des méninges, la capacité d'augmenter localement la concentration en NO. En cas de dégranulation, les mastocytes peuvent, eux aussi, libérer localement du NO. Enfin, le NO est classiquement libéré par les cellules endothéliales (Wahl et al, 1994) et les fibres nerveuses méningées périvasculaires (Berger et al, 1994)

Ces différents lieux de production, et ces multiples caractéristiques, font du NO une molécule importante dans les mécanismes physiopathologiques de la migraine. En effet, il intervient dans la régulation du calibre artériel, provoquant la relaxation des fibres musculaires lisses, et modulant ainsi le débit sanguin (Faraci et Heistad, 1998). Il est également capable d'augmenter la libération de CGRP, neurokinine A et substance P par les fibres trigéminales, majorant ainsi l'inflammation neurogène (Thomsen et Olesen, 2001). Enfin, les résultats des études cliniques renforcent le rôle du NO dans le mécanisme de la migraine, en montrant que la perfusion de nitroglycérine peut déclencher une céphalée pulsatile chez des patients migraineux (Lassen et al, 1997 ; Sarchielli et al, 2002 ; Thomsen et Olesen, 2001). Ces céphalées peuvent être améliorées par l'administration d'un inhibiteur de la NOS, la N-monométhyl L-arginine (Lassen et al, 1998).

c) Rôle des mastocytes

Dans cette cascade d'évènements, le mastocyte tient probablement, un rôle stratégique dans les mécanismes périphériques d'amplification de la douleur au cours de la crise de migraine. Le mastocyte contient, en effet, dans ses granules de nombreuses substances proinflammatoires, et algogènes comme l'histamine, la bradykinine et le TNF α (Théoharides et al, 1998). Il contient aussi du NGF (Nerve Growth Factor) qui peut exercer son rôle trophique, selon un mode para ou autocrine, tant sur les nocicepteurs que sur le mastocyte lui-même (Dines et al, 1997 ; Leon et al, 1994 ; Lewin, 1993). Les mastocytes sont retrouvés dans la dure mère, au contact des terminaisons nerveuses (Dimitriadou et al, 1992, 1997), et leur dégranulation peut être provoquée in vitro par des neuropeptides, ou, par du CRH (corticotrophin releasing hormone) qui est susceptible d'être sécrété en situation de stress (Rosenfeld et al, 1983). Par ces caractéristiques, le mastocyte permet d'amplifier et de pérenniser la réaction inflammatoire locale. Quelques observations cliniques sont en accord avec cette hypothèse. Ainsi, une augmentation de l'histamine sérique (Heatley et al, 1982),

et une augmentation de la concentration en tryptase dans les urines d'enfants migraineux (Olness et al, 1999), ont pu être décrites au cours de crises de migraine.

d) Autres

Toutefois, d'autres neurotransmetteurs vasodilatateurs interviennent également en périphérie comme par exemple, le vasointestinal peptide (VIP) libéré sous l'impulsion initiale des neurones du noyau salivaire supérieur, via un relai au niveau du ganglion sphéno-palatinal, lui-même connecté au complexe sensitif du trijumeau. Cette activation parasympathique est responsable des signes vasomoteurs, parfois présents dans la migraine, à l'instar de l'algie vasculaire de la face (Lai et al, 2009). Un bêmol cependant, la perfusion de VIP ne suffit pas au déclenchement d'une crise chez les migraineux (Ho et al, 2010).

e) Implication des récepteurs TRPV1

Des données récentes font suspecter fortement un rôle des récepteurs TRPV1 comme élément déterminant de l'activation du système trigémino-vasculaire. De la famille des récepteurs canaux transient receptor protein (TRP), ils sont localisés, chez l'animal, en périphérie des afférences primaires trigéminales CGRP et SP immuno-reactives, mais également au niveau de leur corps cellulaire dans le ganglion de Gasser. Ils sont susceptibles d'être activés par différentes substances telles que les vanilloïdes, le CGRP, l'histamine, les prostaglandines, la sérotonine, mais aussi des températures $>43^{\circ}$ et, un pH acide. De plus TRPV1, via sa phosphorylation, serait à même de diminuer son seuil d'activation, l'impliquant ainsi dans les phénomènes de sensibilisation périphérique. Qui plus est, sous l'impulsion de facteurs de croissance tel que le NGF, la phosphorylation de TRPV1, augmenterait son propre trafic cellulaire et son expression membranaire par un mécanisme de redistribution, faisant évoquer la possibilité d'un maintien plus durable de la sensibilisation périphérique (Meents et al, 2011). Cette avancée dans les connaissances sur ce récepteur ouvre la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques : antagonistes des TRPV1 et bloqueur de protéines kinase. Egalement, de façon spéculative, les récepteurs TRPV1, pourraient être une des clés, par laquelle un changement d'excitabilité cérébrale dénommé dépression corticale envahissante (DCE)-phénomène initialement décrit par le brésilien Aristides Leão chez l'animal (Leao, 1944)-pourrait activer les afférences trigéminales méningées. En faveur de cette hypothèse, il a été décrit une diminution des seuils de douleur thermique, immédiatement avant le début d'une crise (Sand et al, 2008).

2. Migraine et cortex

En effet, Bolay et al (2002) ont montré que la sensibilisation des nocicepteurs trigéminaux peut être déclenchée par la dépression corticale envahissante (DCE) (Bolay et al, 2002). Durant la DCE, une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires va entraîner l'excitation, puis la dépolarisation des neurones du cortex cérébral se propageant au niveau cortical à la vitesse de 2 à 6 mm/mn. Cette dépolarisation est suivie d'une hyperpolarisation. La DCE agirait ensuite comme un véritable stimulus nociceptif dont la propagation entraînerait une augmentation du flux sanguin dans les vaisseaux méningés, et une extravasation de substances algogènes susceptibles d'activer et sensibiliser les fibres afférentes trigéminales (Bolay et al, 2002). Il a pu ainsi, être mis en évidence, une libération dans l'espace extracellulaire d'ions H⁺ et K⁺, de monoxyde d'azote (NO), et d'acide arachidonique. Ces agents traverseraient la barrière hémato-encéphalique pour accéder aux terminaisons trigéminales grâce à l'activation des métallo-protéinases (notamment la MMP-9). Peu de temps (15 minutes) après la DCE, la MMP-9 est exprimée, dans le cortex ipsilatéral à distance de la zone d'initiation de la DCE, et persiste 48 h. En parallèle, il est noté un œdème qui débute 3 h après le début de la DCE, et, qui est bloqué par les inhibiteurs des métallo-protéinases (Gursoy-Ozdemir et al, 2004).

Plus récemment, et en dépit de controverses liées à la technique utilisée (notamment le manque de sensibilité de l'expression de fos comme marqueur d'activation cellulaire, pour mettre en évidence une activation des neurones trigéminaux, suite à l'induction d'une DCE par rapport à un «bruit de fond» lié à la chirurgie) (Fioravanti et al, 2011 ; Levy et al, 2011), des données électrophysiologiques, ont montré que la DCE était susceptible d'augmenter d'environ 50 %, le niveau d'activité des neurones du ganglion de Gasser, mais aussi des neurones de deuxième ordre, dans le Sp5C (couches I à V) (Zhang et al, 2010, 2011).

Même si, chez l'homme, la vitesse de la DCE varie en selon les circonvolutions et tend à s'arrêter spontanément du fait des sillons (Bowyer et al, 1999), elle a pu être considérée, comme le corolaire de l'aura (signes neurologiques focaux visuels, sensitifs, phasiques, qui durent 30 à 60 min, précèdent la céphalée, et, concernent environ 20 à 30 % des migraines épisodiques). D'une part, au court de la DCE, il existe des modifications de débit sanguin cortical (hyperhémie initiale brève suivie d'une oligémie prolongée à point de départ occipital et se déplaçant vers l'avant). D'autre part, il a pu être mis en évidence chez l'homme au cours de la migraine avec aura (Hadjikhani et al, 2001), une DCE dont la vitesse de propagation est compatible avec celle des symptômes de l'aura (Russel et Olesen, 1996). Qui plus est, dans la plupart des cas, l'aura débute par des symptômes visuels dans une région de forte densité neuronale, et de plus faible densité en astrocytes, censés être protecteurs à l'égard de la DCE (Largo et al, 1997).

Toutefois, chez l'homme, la DCE serait plus difficilement inductible que dans le cortex des animaux lissencéphales et chez le singe, et, s'il a été possible d'induire une DCE chez le primate, l'hyperémie focalisée n'a pas été suivie d'une hypoperfusion prolongée (Yokota et al, 2002).

Néanmoins, chez l'homme, la stimulation magnétique transcrânienne du cortex visuel, a montré que le seuil d'induction des phosphènes est significativement plus bas chez les migraineux, que les témoins (Aurora et al, 1998, 1999 ; Mulleners et al, 2001a, 2001b). Cette hyperexcitabilité serait toutefois instable et variable dans le temps, notamment selon la proximité ou non d'une crise (Antal et al, 2006). Qui plus est, les enregistrements des potentiels évoqués visuels mais également auditifs, somesthésiques et laser sont caractérisés par un défaut d'habituation (diminution d'amplitude des potentiels évoqués avec la répétition de la stimulation) (Schoenen et al, 1995 ; Coppola et al, 2009 ; De Tommaso et al, 2008). Ce défaut d'habituation apparaît cependant lui aussi variable dans le temps selon la proximité ou non d'une crise. Maximale quelques jours avant une crise, elle tend à se normaliser à proximité immédiate de la crise (Coppola et al, 2009). Ainsi, le cortex des migraineux serait caractérisé par une altération de l'habituation et une hyperexcitabilité, variable dans le temps, qui lors de circonstances déclenchantes très variables, le rendrait plus vulnérable à la DCE (Schoenen, 2003).

Des réserves peuvent cependant être formulées car il existe des auras sans céphalées et il n'a pas été mis en évidence de DCE chez les patients souffrant de migraines sans aura (Wolthausen et al, 2009). Cette controverse est également alimentée par l'absence d'efficacité du tonabersat - un bloqueur des jonctions gap sensé inhiber la DCE - sur la céphalée, alors que la fréquence des auras, elle, diminue. (Hauge et al, 2009). Dans cette étude de phase II, en aveugle randomisée contre placebo, il faut cependant souligner le faible nombre de patients même si le schéma appliqué dans cette étude était le cross over.

En conclusion, malgré les controverses citées ci-dessus, la DCE est un phénomène possible parmi les mécanismes impliqués dans l'activation épisodique du système trigémino-vasculaire, qui elle, conduit à la génération de la céphalée migraineuse. L'ensemble des données exposées ci-dessus montre en tout cas qu'il existe une réponse accrue du cortex cérébral aux stimuli externes chez les patients migraineux. Enfin, il faut garder à l'esprit que le cortex est sous l'influence des structures sous corticales. Le raphé par exemple, est capable d'exercer une influence inhibitrice sur l'excitabilité corticale. Une déplétion en sérotonine est capable de favoriser la DCE. Le locus coeruleus, quant à lui, est à même d'activer le cortex.

Cela nous amène à aborder la place que tiennent les structures modulatrices du tronc cérébral dans la pathogénie de la migraine.

3. Migraine et modulation endogène de la douleur par les structures du tronc cérébral et du diencephale

L'idée d'une implication des structures modulatrices de la nociception au niveau du tronc cérébral est surtout née de la mise en évidence, par l'imagerie fonctionnelle, de leur activation au cours de crises de migraine spontanées ou provoquées. Bien que la résolution spatiale des techniques d'imagerie cérébrale soit limitée et ne permette pas une différenciation précise des noyaux du tronc cérébral, les zones activées semblent comprendre le RVM, la PAG, le locus coeruleus, le noyau rouge, le locus niger, et la partie dorsale du pont. (Afridi et al, 2005a ; Afridi et al, 2005b ; Bahra et al, 2001 ; Weiller et al, 1995 ; Denuelle et al, 2007).

Cette variation d'activité au niveau du tronc disparaît à distance de la crise migraineuse ce qui renforce la spécificité de la relation qui existe avec la migraine (Weiller et al, 1995)

Ces structures sont au cœur de connexions bidirectionnelles vers le complexe sensitif du V et le diencephale mais aussi vers l'hypothalamus et le thalamus. A ce jour toutefois, la question de savoir si l'activation de ces structures, tient une place centrale et causale dans la physiopathologie de la migraine ou si elle est la conséquence de l'activation du système trigémino-vasculaire, n'est pas tranchée. Néanmoins, quelle qu'en soit sa place, l'activation des structures modulatrices joue un rôle certain dans la physiopathologie de la migraine, et constituerait même une cible thérapeutique potentielle (Edelmayer et al, 2009 ; Bartsch et al, 2004).

a) Noyau salivaire supérieur

Situé à proximité du RVM au niveau de la protubérance, il est connecté non seulement au système trigémino-vasculaire contribuant à la vasodilatation, mais également (du moins chez le rat) avec l'hypothalamus, et le système limbique (Hosoya et al, 1983,1990). Ces données anatomiques, bien qu'obtenues chez l'animal, suggèrent que ce noyau contribue non seulement aux manifestations dysautonomiques parfois présentes, mais aussi aux troubles du sommeil, de l'humeur ou de l'appétit observables dans cette affection.

b) PAG et RVM

Mis à part les données issues de l'imagerie fonctionnelle (Weiller et al, 1995), le rôle de la PAG dans la physiopathologie de la migraine est étayé par des observations cliniques ou des céphalées d'allure migraineuse sont apparues après des lésions situées dans cette région (Goadsby, 2002 ; Haas et al, 1993 ; Raskin et al, 1987 ; Veloso et al, 1998). Des données obtenues chez

l'animal permettent d'impliquer la PAG dans la modulation des réponses des neurones nociceptifs trigéminaux. La stimulation électrique de la PAG tout comme son activation par la bicuculline (antagoniste GABA A) est ainsi capable d'inhiber les réponses nociceptives des neurones trigéminaux, évoquées par la stimulation des méninges (Knight et al, 2001, 2003). Un dysfonctionnement des canaux calciques de type P/Q au niveau des neurones de la PAG, pourrait être responsable d'une amplification des réponses des neurones nociceptifs trigéminaux (Knight et al, 2002). Cette facilitation semble toutefois indépendante de mécanismes GABAergiques (Knight et al, 2002). Quoiqu'il en soit, la mutation de la sous unité $\alpha 1$ des canaux Cav2.1 (type P/Q) est d'ores et déjà tenue responsable de 55 % des cas de migraine hémiplégique familiale.

La PAG est étroitement connectée au RVM qui est lui-même potentiellement impliqué dans la physiopathologie de la migraine. En effet, chez le rat, l'application d'une soupe inflammatoire sur la dure mère, pour modéliser l'inflammation neurogène présente au cours de la crise, est susceptible d'induire une sensibilisation centrale des neurones trigéminaux de deuxième ordre, alors inhibé par l'injection dans le RVM de bupivacaine. Les enregistrements électrophysiologiques permettent d'identifier une augmentation d'activité des cellules «ON» en réponse à la stimulation chimique de la méninge (Edelmayer, 2009).

D'autre part, PAG et RVM, du fait de leurs projections afférentes et efférentes, sont à même de moduler, non seulement la douleur, mais également le sommeil, les prises alimentaires, la motricité. Le fait que le manque de sommeil et l'hypoglycémie puisse être des facteurs déclenchant potentiels des crises de migraine, et que les crises soient souvent accompagnées de manifestations végétatives (prostration, fatigue, hypersomnie, faim ou dégoût de la nourriture), amène à spéculer sur l'implication potentielle de ces structures (Akerman et al, 2011). Qui plus est, l'injection d'agoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) ou d'Orexine A dans la PAG, est susceptible d'inhiber l'activité neuronale, évoquée par une stimulation des méninges, dans le complexe sensitif du trijumeau (Akerman et al, 2007 ; Holland et al, 2006).

Il semble ainsi possible que le système PAG-RVM puisse, via l'activation différentielle des cellules «ON» et «OFF», intervenir dans la survenue des crises migraineuses et leur soulagement (Akerman et al, 2011).

c) Hypothalamus

L'imagerie fonctionnelle, là encore, permet d'accorder un rôle à l'hypothalamus dans la pathogénie des crises. Seule une étude (du fait de la chronologie de réalisation de l'examen par rapport à la crise) utilisant la tomographie par émission de positron au $H_2^{15}O$, réalisée sur 7 patients à différents moments d'une crise spontanée, objective des modifications de débit sanguin, non seulement au niveau des structures du tronc cérébral mais aussi au niveau de l'hypothalamus (plutôt

dans sa partie antérieure et de façon bilatérale). Ces modifications de débit persistent après la crise, notamment après l'administration de sumatriptan (Denuelle et al, 2007). Cette activation hypothalamique peut, bien sûr, être la conséquence de l'activation des structures modulatrices du tronc cérébral, mais pourrait aussi être spécifique.

L'hypothalamus, est impliqué dans le contrôle du rythme circadien, l'éveil, l'appétit, la soif (Settle, 2000). Nombre de patients migraineux ressentent, avant leur crise, des prodromes tels que des troubles du sommeil, de humeur, de l'appétit (Giffin et al, 2003).

L'étude des projections anatomiques et les manipulations pharmacologiques de cette structure chez l'animal, permettent de lui imputer également un rôle modulateur de la nociception spinale et trigéminal. En effet, l'hypothalamus envoie des projections descendantes sur la corne dorsale (Fleetwood-Walker, 1988), la PAG-RVM, le noyau du tractus solitaire à (Settle, 2000). Il envoie aussi des projections sur le noyau salivaire supérieur, ce dernier étant lui-même susceptible d'activer le système trigémino-vasculaire (Hosoya et al, 1983).

L'hypothalamus est aussi le siège de la synthèse des Orexines A et B, qui via une action respectivement sur les récepteurs Orexine 1 et 2, sont susceptibles de moduler la nociception céphalique, dans le sens d'une inhibition pour l'Orexine A et d'une facilitation pour l'Orexine B (Bartsch et al, 2004b ; Holland et al, 2006).

Enfin, le noyau A11 de l'hypothalamus, dopaminergique, localisé au niveau de la partie caudale de l'hypothalamus est connu pour moduler de façon tonique la nociception trigéminal via notamment les récepteurs D2 (Bergerot et al, 2007 ; Charbit et al, 2009 ; Lapirot et al, 2011). Dans le cas de la migraine, de façon spéculative, une dysfonction du noyau A11, pourrait lever l'inhibition tonique et faciliter l'activité des neurones du complexe sensitif du trijumeau ainsi que la nociception céphalique, diminuant les seuils d'activation du système trigémino-vasculaire (Akerman et al, 2011).

Les arguments cliniques plaidant chez l'homme pour une dysfonction des structures modulatrices seront plus particulièrement abordés dans le chapitre suivant ayant trait à l'allodynie.

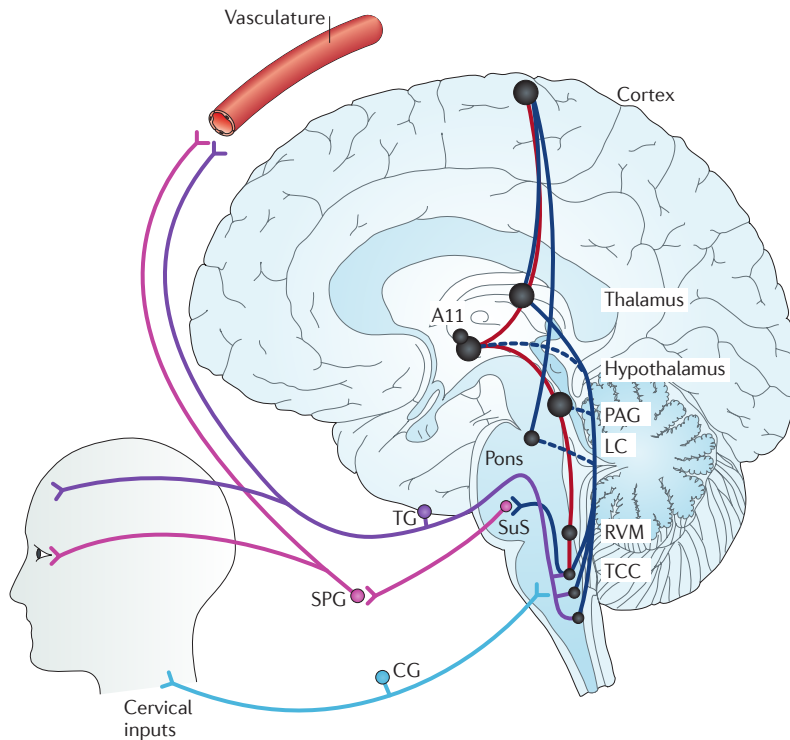


Figure 6 : Voies neuronales impliquées dans la physiopathologie de la migraine

Les afférences trigéminales (TG) et cervicales (CG) convergent vers le complexe sensitif du V (TCC). Ce dernier se projette sur le thalamus, l'hypothalamus, le locus coeruleus (LC), la substance grise périacqueducale (PAG) qui a leur tour envoient des projections vers le cortex. Les neurones du TCC envoient aussi des projections vers le noyau salivaire supérieur (SuS) qui contrôle le système vasculaire via le ganglion sphéno-palatinal (SPG). Le cortex envoie aussi des projections descendantes sur le thalamus, l'hypothalamus, le LC. La modulation du TCC se fait via l'hypothalamus dont le noyau A11 dopaminergique, la PAG et la RVM.

(en rouge les voies descendantes, et, en bleu foncé les voies ascendantes, en rose l'innervation parasymphatique)

D'après Akerman et al, 2011

B. Migraine et Allodynie

La crise de migraine, est souvent accompagnée de nombreux troubles sensoriels. En effet, les patients présentent une hypersensibilité à de nombreux stimuli tels que le déplacement de la tête, la lumière, le bruit, et le tact aussi bien dans qu'à distance du territoire trigéminal. Si, à l'état normal, ces stimuli ne sont pas douloureux, ils le deviennent au cours d'une crise de migraine. On peut parler ainsi d'allodynie, qui se définit comme une douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux.

La douleur provoquée par la stimulation mécanique des méninges, générée par le déplacement de la tête, la toux, les efforts physiques, est communément attribuée à la sensibilisation périphérique des afférences primaires, liée à l'inflammation neurogène. L'hypersensibilité au tact, au bruit ou à la

lumière, relèvent elles, de modifications d'excitabilité des neurones centraux (Burstein, 2001, 2000a).

La première mention clinique, quant à l'existence d'une hypersensibilité cutanée a été décrite il y a 40 ans (Selby et Lance, 1960). Il était alors mentionné qu'environ deux tiers des patients migraineux présentaient au cours des crises migraineuses, une hypersensibilité cutanée de l'extrémité céphalique, essentiellement au niveau du territoire ophtalmique. Ce n'est qu'en 2000, partant de travaux chez l'animal (Strassman et al, 1996 ; Burstein et al, 1998), que ces manifestations sont apparues, chez l'homme, comme une fenêtre sur une partie de la pathogénie de la migraine. (Burstein et al, 2000a, 2000b, 2001).

1. Prévalence

Une allodynie cutanée est rapportée au cours de la migraine épisodique ou chronique, en période de crise ou non, à la fois dans, et, à distance du territoire trigéminal par de nombreux auteurs. (Lipton et al, 2008 ; Mathew et al, 2004 ; Jakubowski et al, 2005 ; Lovati et al, 2007, 2008, 2009, 2010 ; Burstein et al 2000a, 200b ; LoPinto et al, 2006 ; Ashkenazi et al, 2007a, 2007b ; Tietjen et al, 2009 ; Kalita et al, 2009 ; Chou et al, 2010 ; Madden et al, 2009 ; d'Agostino et al, 2010 ; Cuadrado et al, 2008 ; Zappaterra et al, 2011 ; LoPinto et al, 2006 ; Young et al, 2005 ; Burstein et al, 2004 ; Eidlitz-Markus et al, 2007 ; Cooke et al, 2007 ; Ashkenazi et al , 2007 a, 2007b ; Bigal et al, 2008d ; Sand et al, 2008 ; De Tommaso et al, 2002 ; Kitaj et al, 2005 ; Schwedt et al, 2011) (**Tableau 1**). Les méthodes qui ont pu être utilisées sont toutefois variables : questionnaire d'auto-évaluation, ou méthodes quantitatives. De même, il existe une hétérogénéité quant à la période d'évaluation par rapport à la crise, et cela quelque soit la méthode utilisée. Enfin, différentes populations ont été explorées : populations de migraineux sélectionnés à partir de consultations spécialisées ou population générale.

Le plus souvent, les manifestations cliniques sont décrites par les patients comme une sensation d'inconfort lors de la coiffure ou du lavage des cheveux, du port d'un couvre-chef, ou plus simplement lorsque le patient se passe la main dans les cheveux. Ainsi, il a pu être validé, un auto-questionnaire de dépistage (Jakubowski et al, 2005 ; Ashkenazi et al, 2007) grâce à l'étude de la corrélation entre les réponses aux items du questionnaire et des mesures quantitatives. Ce questionnaire comporte 12 items. Une réponse positive suffit à considérer le patient comme allodynique. Cet outil de dépistage revêt une sensibilité de 84,8 % et une spécificité de 52 % lorsqu'il est comparé à des méthodes quantitatives (Jakubowski et al, 2005). Ainsi par l'utilisation de questionnaires remplis lors de la crise ; la prévalence des manifestations allodyniques est comprise entre 53 % (Mathew et al, 2004) et 77 % (Ashkenazi et al, 2007). Dans le cas de l'étude de Mathew et al, le questionnaire est rempli à distance de la crise, ce qui induit un biais de rappel et peut

expliquer la fourchette basse. Ashkenazi et al, quant à eux, évaluent la prévalence de l'allodynie à deux moments distincts : une première fois à distance d'une crise (faisant alors appel au souvenir) et une deuxième fois en crise. Bien que les patients fussent considérés comme allodyniques s'ils répondaient positivement dans les deux situations, cette double évaluation chronologique peut induire une surestimation.

En population générale, la prévalence est estimée à 63,2 % (Lipton et al, 2007). Ce chiffre est plus élevé en cas de chronicité 68,3 % (Bigal et al, 2008d).

Au sein d'une population pédiatrique hospitalisé pour motif de migraine, le questionnaire rempli en crise révèle une prévalence de 37 % (Eidlitz-Markus et al, 2007).

L'utilisation de questionnaire, cette fois en période intercritique, permet également de mettre en évidence des signes cliniques faisant évoquer l'existence d'une allodynie. Cette prévalence est toutefois moins élevée : 12,5 % (Chou et al, 2010) à 39,5 % (Zappaterra et al, 2009) des migraineux épisodiques. Les chiffres sont plus élevés chez les migraineux avec aura 35,5 % (Lovati et al, 2008) et 62,5 % (Chou et al, 2010), mais on ne peut écarter à partir d'un questionnaire rempli, là aussi, à distance d'une crise, une confusion éventuelle des patients entre manifestations allodyniques et manifestations de l'aura.

Lorsque des outils de mesure quantifiés sont utilisés (QST) la prévalence dans la migraine épisodique est comparable à celle obtenue avec les questionnaires (50 % (Schwedt et al, 2010) à 79% (Burstein et al, 2000a)) ce qui tend à confirmer la bonne corrélation qui existe entre les deux approches. Dans la migraine chronique, la prévalence est plus élevée, allant de 60 % (Schwedt et al, 2010) à 81,4 % (Zappaterra et al, 2009).

	population	Période d'exploration	méthode	Prévalence (%)		
				totale	ME	MC
Kalita et al, 2009	ME	En crise	Q	ND	51,7	ND
Tietjen et al, 2009	ME, MC	En crise	Q	60	ND	ND
Chou et al, 2010	ME, MC	En crise*	Q	ND	30	35
Mathew et al, 2004	ME, MC	En crise*	Q	53	ND	ND
D'Agostino et al, 2010	ME, MC	En crise	Q	63	ND	ND
Lovati et al, 2010	ME, MC	En crise	Q	55,4	48,4	72
Lovati et al, 2009	ME, MC	En crise	Q	56	58	70
Lovati et al, 2008	ME, MC	En crise	Q	50,7	ND	65,4
Lovati et al, 2007	ME, MC	En crise	Q	ND	53	65
Zappaterra et al, 2009	ME, MC	En crise	Q	ND	66,6	77
Lipton et al, 2008	ME, MC	En crise	Q	63,2	ND	ND
Bigal et al, 2008	ME, MC	En crise	Q	ND	52,9	68,3
Ashkenazi et al, 2007a	ME	En crise	Q	ND	77	ND
Lovati et al, 2008	ME, MC	En intercrise	Q	24,2	ND	32,7
Zappaterra et al, 2011	ME, MC	En intercrise	Q	ND	39,5	83
LoPinto et al, 2006	ME, MC	En intercrise	Brush VF	32,7 43,6	16 20	47 50
Schwedt et al, 2010	ME, MC	En intercrise	QST(C+EC)	ND	50	60
Burstein et al, 2004	ME	En crise	QST(C)	ND	61	ND
Burstein et al, 2000	ME	En crise	QST (C+EC)	ND	79	ND
Jakubovski et al, 2005	ME	En crise	QST (C)	ND	74	ND
Young et al, 2005	MC	En crise	Brush	ND	ND	41
Cooke et al, 2007	MC	En crise	Q VF	ND	ND	85 66
Ashkenazi et al, 2007b	MC	En crise	Brush	ND	ND	43

Tableau 1 : Prévalence de l'allodynie

* le questionnaire porte sur la crise mais est rempli a distance de la crise

ME : Migraine épisodique

MC : Migraine chronique

ND : absence de donnée

Q : questionnaire

VF : Poils de Von Frey

QST : quantitative sensory testing

2. Caractéristiques

Si de nombreuses études ont porté sur l'allodynie dans la migraine, la plupart ont cherché à identifier sa prévalence pour vérifier sa véritable existence tout en quantifiant ces phénomènes. Peu nombreuses, sont celles qui se sont consacrées à caractériser l'allodynie dans ses modalités et/ou sa répartition (**Tableau 2**).

a) Répartition topographique

Il apparaît que l'allodynie ne reste pas confinée au territoire céphalique, puisqu'elle a été décrite par différents auteurs, dans la plupart des cas aux membres supérieurs, à l'aide de méthode psychophysiques (Fernandes de la Penas, 2009 ; LoPinto et al, 2006 ; Schwedt et al, 2010 ; Young et al, 2005 ; Cooke et al, 2007 ; Ashkenazi et al, 2007b ; Burstein et al, 2000a ; De Tommaso et al, 2002 ; Kitaj et al, 2005) ou de questionnaires (Mathew et al, 2004). Les éléments dont nous disposons permettent toutefois d'établir que l'allodynie en territoire céphalique est plus fréquente que l'allodynie en territoire extra-céphalique et si l'allodynie en territoire céphalique peut exister seule, il est rare que l'allodynie extra-céphalique soit présente sans être associée à une allodynie céphalique.

D'après l'étude de Mathew et al, l'allodynie céphalique concerne 84,7 % des patients allodyniques, alors que 18 % d'entre eux ont à la fois une allodynie céphalique et extracéphalique, et 8,5 % une allodynie céphalique pure (Mathew et al, 2004). Ainsi tout se passe comme si l'allodynie extracéphalique résultait de l'extension de l'allodynie céphalique. Cette allodynie extracéphalique a surtout été décrite chez des patients en crise, mais elle semble exister aussi en période intercritique, du moins dans sa modalité thermique (Schwedt et al, 2010).

Des données contradictoires existent cependant. En effet De Tommaso et al, par l'utilisation de laser CO₂, pour explorer des seuils de douleur thermique, couplé à l'étude des potentiels évoqués, objectivent, une normalisation des seuils de douleur et de l'amplitude des potentiels entre les crises chez les migraineux épisodiques (De Tommaso et al, 2002). Cette différence s'explique possiblement par les différences dans les techniques utilisées, et peut être par la surface des interfaces utilisées.

b) Modalités

En ce qui concerne les modalités, il semble que l'allodynie soit majoritairement mécanique. Plus souvent statique, elle peut être également dynamique (LoPinto et al, 2006). Bien entendu, les résultats rapportés vont dépendre de la méthode utilisée et toutes les modalités ne sont pas

systématiquement explorées. Enfin, peu de données existent sur les caractéristiques de l'allodynie extracéphalique. Seul Burstein et al, évoque dans ses résultats la possibilité d'une plus forte proportion d'allodynie thermique (Burstein et al, 2000a).

c) Temporalité

En explorant les seuils de douleur thermique de patients migraineux épisodiques, avec et sans aura, durant 3 périodes différentes (en intercrise, ou bien à <24 heures avant/après une crise), Sand et al ont pu montrer des variations au cours du temps. 11 patients ont pu ainsi être explorés. Il apparaît une variation de leur seuil, dans le sens d'une augmentation de leur sensibilité à la douleur thermique, dans les 24 heures qui précède la crise, par rapport à la période d'intercrise (Sand et al, 2008). Sans que l'on puisse établir un lien, cette fluctuation n'est pas sans rappeler les fluctuations d'excitabilité corticale qui existe entre période intercritique et proximité de la crise au cours de laquelle est observée une normalisation des phénomènes d'habituation (Coppola et al, 2009). La normalisation de l'excitabilité corticale s'accompagnerait ainsi, transitoirement, d'une hypersensibilité à la douleur, tout du moins pour les modalités thermiques.

référence	population	période	Modalités étudiées	Modalités de l'Allodynie céphalique	Modalités de l'Allodynie extra céphalique
Jabukowski et al, 2005	ME	En crise	MS, C, F	MS: 79% F : 76% C: 65% F+C+MS: 44% C+F: 15% MS : 18% MS+F: 11% MS+C : 6% F: 6%	ND
Burstein et al, 2000a	ME	En crise	MS, C, F	MS : 64% F : 48% C : 55%	MS : 24% C+F : 57%
De Tommaso et al, 2002	ME	En crise	C*	C	C
Young et al, 2005	MC	En crise	MD	MD : 34% (V1) à 28% (V3)	MD : 20%
Cooke et al, 2007	MC	En crise	MS, MD	MS : 66% MD : 40%	MD : 15%
Ashkenazy et al, 2007b	MC	En crise	MD	MD : 37%	MD : 15%
Chou et al, 2010	ME, MC	En crise	MD	MD : 22%	ND
Schwedt et al, 2010	ME, MC	Inter crise	MS, C, F	C+F	C+F

Tableau 2 : Modalités de l'allodynie en fonction des territoires concernés.

MS : mécanique statique

MD : mécanique dynamique

C : chaud

C* : exploration par laser CO2

F : froid

ND : absence de données

3. Facteurs associés

L'existence de manifestations allodymiques semble corrélée à divers facteurs notamment la précession des crises par une aura, la fréquence des crises, l'intensité de la douleur, l'ancienneté de la maladie migraineuse, la sévérité et le handicap qui lui est lié. (Ashkenazi et al, 2007 ; Lovati et al, 2007, 2008 ; Eidlitz-markus et al, 2007 ; LoPinto et al, 2006 ; Young et al 2005 ; Jakubowski et al, 2005 ; Mathew et al, 2004 ; Burstein et al, 2000a, 2004 ; Lipton et al, 2008 ; Madden et al, 2009 ; Bigal et al, 2008 ; Zappaterra et al, 2011 ; Chou et al, 2010 ; Kitaj et al, 2005 ; Tietjen et al, 2009 ; Kalita et al, 2009 ; Schwedt et al, 2011) (**Tableau 3**).

L'existence d'une allodynie est aussi significativement associée à la présence de troubles anxieux et dépressifs (d'Agostino et al, 2010 ; Tietjen et al, 2009), et d'un surpoids (Tietjen et al, 2009 ; Lipton et al, 2008 ; Bigal et al, 2008).

Tietjen et al, mettent aussi en évidence une association co-morbide avec le tabagisme, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et le syndrome du côlon irritable (Tietjen et al, 2009). Lovati et al, évoquent la possibilité d'une relation entre allodynie en crise chez les migraineux épisodiques et chroniques, et une mauvaise qualité de sommeil (Lovati et al, 2010).

Enfin, si les prévalences de l'allodynie cutanée ont pu être étudiées dans la migraine épisodique et chronique (cf paragraphe *prévalence* et **tableau 1**), mettant ainsi en avant la plus grande fréquence de ce phénomène en cas de chronicité, seules deux études ont comparé les seuils de douleurs entre migraineux épisodiques et chroniques (Kitaj et al, 2005 ; Schwedt et al, 2010). Par des méthodes psychophysiques (QST et poils de Von Frey), Kitaj et al, ont comparé les seuils de douleurs pour les modalités thermique et mécanique statique, entre 40 migraineux épisodiques et 41 migraineux chroniques, en situation de crise. Il apparaît, ainsi, que les migraineux chroniques ont des seuils de douleur mécanique et thermique chaud plus bas, ainsi que thermique froid plus haut que les migraineux épisodiques, et cela, quelque soit le territoire (céphalique ou extracéphalique). (Kitaj et al, 2005).

Schwedt et al ont étudiés les seuils de douleur thermique, cette fois en période intercritique, chez les sujets migraineux épisodiques et chroniques pour les modalités thermiques, en territoire céphalique et extracéphalique. A l'inverse de Kitaj et al, ils mettent en évidence une tendance en faveur d'une hypersensibilité plus grande chez les migraineux épisodiques sans toutefois que la différence avec les migraineux chroniques soit significative. Pour la modalité mécanique en revanche, les deux groupes étaient identiques. La différence entre les deux études tient au fait que la première est réalisée en crise alors que la deuxième a été menée en période d'intercrise. D'autre part, dans le cas de l'étude de Schwedt et al, le nombre de patients était moindre (20 patients par groupe) ce qui peut aussi engendrer un manque de puissance pour observer un effet. (Schwedt et al, 2010).

D'autres auteurs, enfin, ont utilisé un questionnaire d'allodynie dont les items sont quantifiés, permettant de mesurer l'intensité de l'allodynie sur une échelle de 0 à 10. Par cet outil d'évaluation,

il apparaît que les migraineux chroniques souffrent d'une allodynie plus sévère ([Lipton et al, 2008](#); [Lovati et al, 2007](#) ; [LoPinto et al, 2006](#) ; [Zappaterra et al, 2011](#)).

Enfin, si l'allodynie apparaît ainsi plus étroitement liée à la migraine chronique, pour en être même un facteur de risque évolutif vers la chronicité, il a pu être également mis en évidence que l'existence d'une allodynie est un facteur pronostic défavorable quant à une possible rémission d'un état chronique vers un état épisodique ([Manack et al, 2011](#)).

	technique	aura	intensité	Nb de jours de céphalées/mois	Ancienneté de la migraine	âge
Burstein et al, 2000	QST	+	NT	NT	0	0
Burstein et al, 2004	QST	+	0	+	+	+
Kitaj et al, 2005	QST	NT	NT	+	NT	NT
Schwedt et al, 2010	QST	NT	+	+	NT	NT
Fernandes de las penas et al, 2009	Algometre de pression	NT	NT	NT	+	NT
Madden et al, 2009	Brush	NT	+	NT	NT	NT
Young et al, 2005	Brush	+	+	NT	0	0
Chou et al, 2010	Questionnaire Brush	+	NT	+	NT	NT
LoPinto et al, 2006	Questionnaire Brush-VFH	+	+	+	0	NT
Ashkenazi et al, 2007b	Questionnaire Brush	+	+	NT	0	0
Jakubovski et al, 2005	Questionnaire et QST	+	NT	NT	+	+
Zappatera et al, 2011	Questionnaire et VFH	NT	+	+	+	NT
Mathew et al, 2004	Questionnaire	NT	NT	+	+	+
Tietjen et al, 2009	Questionnaire	+	+	+	+	0
Kalita et al, 2009	Questionnaire	NT	NT	+	+	NT
Lipton et al, 2008	Questionnaire	+	+	+	+	-
Eidlitz-markus 2007	Questionnaire	+	0	0	0	0
Bigal et al, 2008	Questionnaire	NT	NT	+	NT	-
Lovati et al, 2007	Questionnaire	+	NT	+	+	NT
Lovati et al, 2008	Questionnaire	+	NT	+	NT	NT
Mathew et al, 2004	Questionnaire	NT	NT	+	+	+

Tableau 3 : Résumé des corrélations entre allodynie et caractéristique des patients migraineux

QST : quantitative sensory testing

VFH : Von Frey Hairs

⊕ : résultats statistiquement significatifs

- : corrélation négative

4. Allodynie et physiopathologie

Dans le territoire trigéminal, l'allodynie cutanée peut s'expliquer non seulement par des modifications d'excitabilité des neurones nociceptifs trigéminaux, conséquences de l'inflammation neurogène et/ou de l'altération des contrôles descendants, mais aussi par la convergence anatomique, d'afférences cutanées et méningées (Ellrich et al, 1999 ; Burstein et al, 2001 ; Burstein et al, 2000).

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement de l'allodynie cutanée extra-trigéminal sont plus spéculatifs. Le développement de l'allodynie cutanée extra-trigéminal suggère l'existence d'une convergence d'informations issues des structures trigéminales et extra-trigéminales au niveau du système nerveux central. Différentes hypothèses peuvent ainsi être proposées.

a) Convergences spinales

Une telle convergence existe au niveau de la partie caudale du sous-noyau caudal (C1-C3). Par exemple, les données anatomiques ont montré que les neurones de cette région reçoivent des afférences issues des territoires trigéminaux et extra-trigéminaux (Marfurt et al, 1991 ; Shigenaga et al, 1986). Par ailleurs, la stimulation du sinus longitudinal supérieur peut conduire à l'expression de la protéine c-fos (marqueur d'activation neuronal) sur toute l'étendue du sous-noyau caudal jusqu'au niveau de C1-C3 (Goadsby et al, 1997 ; Kaube et al, 1993). Ainsi, cette zone de convergence pourrait expliquer, non seulement des douleurs projetées à la face en cas de lésion cervicale, mais également l'allodynie dans les territoires cutanés métamériques C1-C3 lorsqu'il y a une modification de l'excitabilité des neurones nociceptifs à ce niveau.

b) Convergences corticales

Des arguments pourraient impliquer le cortex dans la genèse de ce symptôme. En effet, des changements de l'excitabilité des neurones du cortex visuel et auditif ont été notés chez les patients migraineux (Afra, 2000 ; Aurora et al, 1999 ; Schoenen et al, 2003). De plus, des neurones, ayant des champs récepteurs étendus (incluant les régions trigéminal et extra-trigéminal) ont été enregistrés au niveau du cortex insulaire (Ogawa et al, 2002). On peut donc envisager qu'une modification de l'excitabilité des neurones corticaux, notamment au niveau insulaire puisse générer une allodynie à distance du territoire trigéminal.

Plus récemment, les données obtenues par l'imagerie fonctionnelle révèlent l'existence d'une hyper-activation du lobe temporal médial, évoqué par une stimulation thermique chaude nociceptive au niveau de l'avant bras, chez des migraineux, non seulement crise mais aussi entre les crises, comparativement à des volontaires sains appariés (Moulton et al, 2011) Or cette région est une aire

associative recevant de multiples informations sensorielles (visuelles, auditives, olfactives) et elle est en connexion étroite avec le thalamus postérieur, et le cortex cingulaire antérieur.

Le cortex entorhinal, localisé au niveau de la portion ventromédiale du lobe temporal, est lui aussi, en période intercritique, significativement plus activé que chez les contrôles (Moulton et al, 2011). Cette structure, étroitement liée à l'hippocampe, est impliquée non seulement dans les processus de mémorisation (Eichenbaum and Lipton 2008), mais aussi dans le traitement émotionnel de la douleur. Elle serait aussi responsable de l'augmentation de la perception douloureuse liée à l'anxiété (Ploghaus et al. 2001).

Toutefois, l'hyperexcitabilité de ces structures, peut n'être que le reflet de la sensibilisation centrale des voies afférentes via le thalamus, tout comme elle peut résulter de modifications structurelles préexistantes (Moulton et al, 2011)

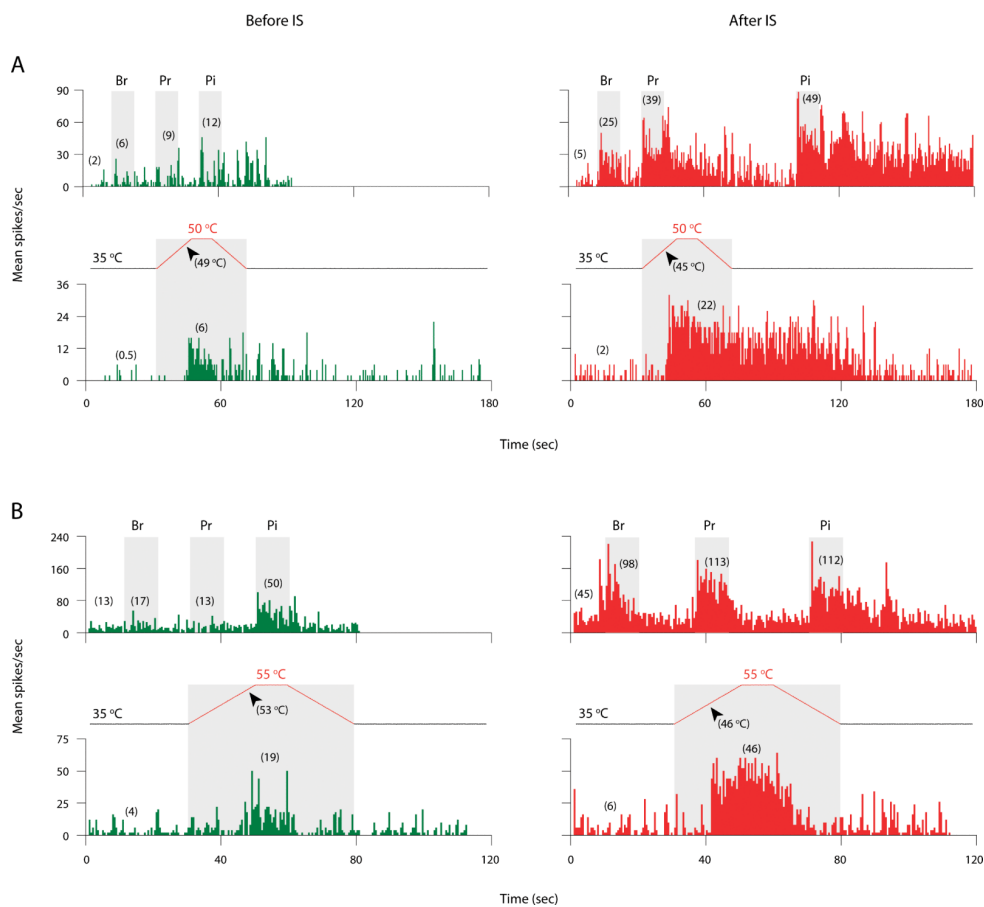
c) Convergences thalamiques

Les données de Burstein et al (2000), font évoquer l'idée que l'allodynie cutanée extratrigéminal serait due à une modification de l'excitabilité des neurones thalamiques (Burstein et al, 1998). Le thalamus est non seulement une structure relais mais également une zone de convergence d'informations afférentes sensorielles à la fois somesthésiques, nociceptives ou non, d'origine trigéminal ou spinale, visuelles et auditives. Activé pendant les crises de migraine chez l'homme (Afridi et al, 2005 ; Bahra et al, 2001), il pourrait être impliqué dans la survenue, au cours des crises, des manifestations associées visuelles d'une part (Noseda et al, 2010, 2011) mais également cutanées diffuses (Burstein et al, 2010). L'application sur la méninge d'une «soupe inflammatoire» (histamine, sérotonine, bradykinine, prostaglandine E2, à pH 5.5) induit au niveau de neurones enregistrés in situ dans le thalamus postérieur, une augmentation prolongée pendant plusieurs heures de la réponse évoquées par des stimulations non nociceptives mécaniques et thermiques appliquées dans et à distance du territoire trigéminal (**Figure 7a**) (Burstein et al, 2010).

Chez l'homme au cours de la crise, l'évaluation en IRMf objective aussi une augmentation de l'activité du thalamus en réponse à des stimulations non nociceptives (brush et chaud) appliquées au niveau de la main homolatérale à l'hémicranie par rapport à l'état basal (**Figure 7b**). Ainsi, l'allodynie extratrigéminal pourrait être en lien avec une sensibilisation des neurones de troisième ordre (Burstein et al, 2010).

Néanmoins d'autres hypothèses peuvent s'envisager. Le thalamus étant une structure relayant les afférences nociceptives spinale, son augmentation d'activité peut n'être que le reflet de la sensibilisation des neurones de deuxième ordre spinaux liés à des dysfonctionnements, qui eux, sont d'origine supra-segmentaire. Qui plus est, le thalamus est lui aussi sous l'influence modulatrice des structures du tronc cérébral.

Ces éléments amènent à considérer ainsi une dernière possibilité.



Increased responses of sensitized thalamic neurons to cephalic (A) and extracephalic (B) skin stimuli after exposing their dural receptive fields to IS. Shown are examples of neuronal responses to brush (Br), pressure (Pr), pinch (Pi), and heat stimulation of the skin (grey boxes) recorded before (green) and after (red) IS. Profiles of heat stimulation show resting temperature (35 °C), stimulus temperatures (either 50 or 55 °C), and response thresholds (arrowheads). Numbers in parentheses indicate mean spikes/sec for pre-stimulus and stimulus intervals. Bin width: 500 msec.

Figure 7 a : réponse des neurones thalamiques a des stimulations non nociceptive dans (A) et à distance (B) du territoire trigéminal avant (vert) et après (rouge) application méningée de soupe inflammatoire
D'après Burstein et al, 2010



Figure 7b : Activité du thalamus en réponse à une stimulation mécanique non-nociceptive de la main pendant une crise de migraine par rapport à la situation inter-critique
D'après Burstein et al, 2010

d) Modification de la modulation

Cette hypothèse est double du fait de l'existence de projections ascendantes de ces structures vers le thalamus, vers le cortex d'une part mais également descendantes vers le sous noyau caudal, d'autre part.

Dans la première configuration : Il existe chez l'animal, des projections sérotoninergiques issues du noyau raphé dorsal qui exercent une influence inhibitrice sur l'excitabilité corticale

(Gartside et al, 2000). La déplétion de sérotonine faciliterait l'induction de la DCE chez le rat, suggérant une excitabilité corticale augmentée dépendante du tonus sérotoninergique (Supornsilpchai et al, 2006). Il existe aussi une influence du locus coeruleus (LC) sur l'activité corticale. En effet, ce noyau envoie des projections denses sur le cortex (Morrisson et al, 1982). Lorsqu'il est stimulé, il est susceptible de moduler, de façon différentielle selon les couches, l'activité des neurones corticaux notamment au niveau du cortex occipital (Sato et al, 1989 ; Goadsby et al, 1989). Le locus coeruleus est, qui plus est, activé, lors d'une stimulation nociceptive dans le territoire trigéminal (Voisin et al, 2005). Enfin, il existe aussi des projections du locus coeruleus sur le thalamus amenant à considérer le fait qu'une modulation thalamique par cette structure du tronc cérébral est possible (Voisin et al, 2005)

Dans la deuxième configuration, il peut être évoqué la possibilité que l'allodynie extra-trigéminal résulte d'une sensibilisation centrale spinale, conséquences de modifications de la modulation descendante endogène de la nociception.

Ainsi, comme déjà abordé, l'application sur les méninges de rat, d'une «soupe inflammatoire», produit à la fois une diminution des seuils de douleur mécanique partiellement réversible sous sumatriptan et naproxène administrés de façon systémique, (mesurés par étude du retrait de la tête et de la patte après stimulation par des filaments de Von Frey) témoignant au minimum d'une hyperalgésie à la fois trigéminal et extra-trigéminal, mais également une augmentation de l'activité des cellules «ON» enregistrées dans le RVM (Edelmayer et al, 2009).

Chez l'homme, bien que peu d'études aient été faites, il existe quelques arguments en faveur de cette hypothèse. L'étude des CIDN, chez 24 migraineux épisodiques, utilisant le réflexe nociceptif R3 comme stimulation test, en compétition avec l'immersion de la main controlatérale dans l'eau froide (5-6° pendant 5 min) (CPT) comme stimulation conditionnante, révèle non seulement l'absence d'inhibition du réflexe R3 chez les migraineux, mais plutôt sa facilitation, comparativement à des volontaires sains (Sandrini et al, 2006). De même, l'application sur la main de capsaïcine utilisée comme stimulus conditionnant est à même de diminuer l'amplitude de la réponse évoquée par une stimulation laser CO₂, (quelle soit appliquée dans ou à distance du territoire trigéminal), chez les sujets sains mais pas chez les patients migraineux épisodiques (de Tommaso et al, 2007)

En imagerie fonctionnelle (IRMf), les patients migraineux épisodiques explorés entre les crises, présentent comparativement à des sujets sains, une hypoactivité du noyau cunéiforme (NCF) en réponse à une stimulation douloureuse thermique de la main. Or, il existe chez l'homme une co-activation du NCF et RVM pendant une stimulation douloureuse. Néanmoins, on ne peut conclure sur la signification de cette variation du niveau d'activité dans cette région. En effet, d'une part, il n'est pas possible de savoir si c'est la facilitation ou l'inhibition qui est affectée, d'autant qu'aucune modification des seuils de perception et de douleur, pour la modalité thermique (chaud) n'est mise en

évidence dans cette étude. D'autre part, il n'est pas possible de trancher sur l'implication de cette modification d'activité comme cause ou conséquence de la répétition des crises. (Moulton et al, 2008)

Pour tenter de répondre à ces questions, l'activation et la connectivité de la PAG avec les autres structures cérébrales impliquées dans le traitement des informations douloureuses, ont été étudiées chez des patients migraineux épisodiques en intercrise, comparativement à des sujets sains, grâce à l'IRMf effectuée en situation de repos (Mainero et al, 2011). Hormis une plus grande connectivité de la PAG, chez les migraineux, comparativement aux sujets contrôles, avec l'hypothalamus, le thalamus, le cortex pariétal postérieur, l'insula antérieure, les cortex somesthésiques primaire et secondaire, le cortex moteur primaire, (Mainero et al, 2011), témoignant d'une hyperexcitabilité des voies de traitement centrales de la douleur, ces travaux ont surtout mis en évidence :

- d'une part, une augmentation avec la fréquence des crises, de l'importance du degré de connectivité entre PAG, et structures de traitement des informations douloureuses. Seules zones d'ombre : L'absence de données sur l'anxiété et le délai de survenu des crises après l'imagerie, éléments qui peuvent influencer sur l'activation de ces différentes structures (Mainero et al, 2011).

- d'autre part, une diminution de la connectivité entre PAG et structures modulatrices – cortex préfrontal majoritairement, cortex cingulaire antérieur, amygdale – avec l'augmentation de la fréquence des crises et l'existence d'une allodynie en crise (Mainero et al, 2011).

Ainsi, ces derniers éléments suggèrent qu'une dysfonction des contrôles corticaux frontaux pourrait favoriser l'allodynie. Ces constatations suggèrent aussi l'existence d'un lien entre allodynie et fréquence des crises.

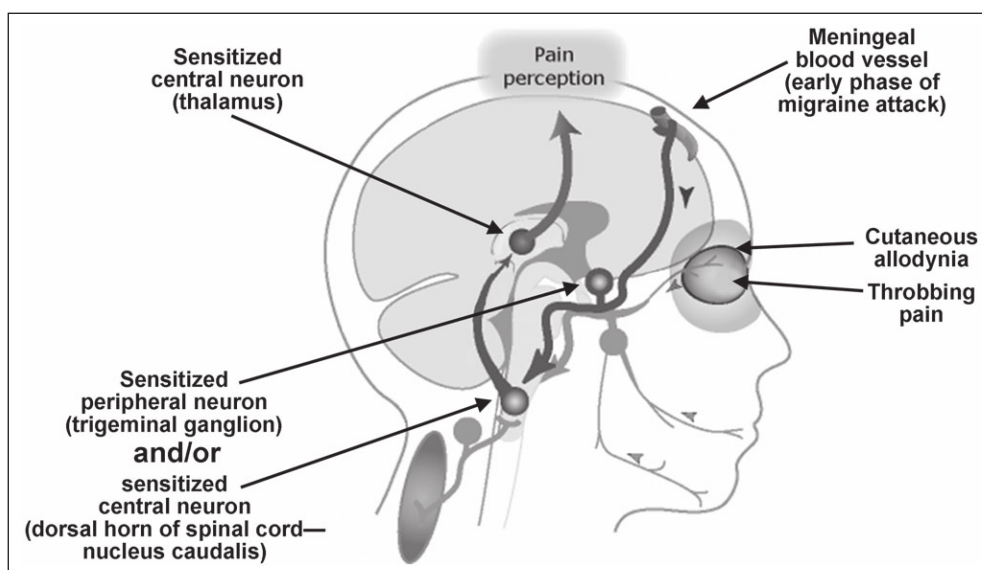


Figure 8 : sensibilisation centrale d'Après Burstein et al, 2000

5. Allodynie et traitements de la migraine

L'allodynie cutanée étant le reflet de la sensibilisation centrale au cours de la crise de migraine, il est intéressant de s'interroger sur les données de la littérature concernant l'influence des traitements de crise de la migraine sur l'évolution de ce symptôme. De même, la question de l'efficacité des traitements de crise selon l'existence ou non d'une sensibilisation centrale et donc d'une allodynie est l'objet de débat (Burstein et Jakubowski, 2009 ; Schoenen et Vandenheede, 2010). Cette question concerne surtout les triptans.

Les données cliniques nous apprennent que traiter précocement la crise alors que l'intensité de la douleur est faible est probablement plus efficace que traiter tardivement (Goadsby et al, 2008 ; Schoenen et al, 2008)

Egalement, il fut évoqué la possibilité que l'existence d'une allodynie puisse altérer l'efficacité des triptans (Burstein et al, 2004a, 2004b). Toutefois, il apparaît que, les triptans peuvent être efficaces pendant la phase d'installation de l'allodynie, mais en revanche pas lorsque l'allodynie est installée de façon durable. Dans ce cas, l'allodynie persiste 2 à 4 heures après la prise du traitement (Landy et al, 2007). D'autres études, bien qu'en ouvert, ont conforté ce constat (Lampl et al, 2009 ; Diamon et al, 2007). Ces éléments plaident, non seulement pour un effet des triptans, plutôt au niveau des neurones de premier ordre, mais aussi pour la possibilité de prévenir la sensibilisation centrale par le blocage de la sensibilisation périphérique (Shurks et Diener, 2008). Néanmoins, il est possible également que l'allodynie ne soit finalement qu'un facteur confondant, l'intensité de la crise étant lui le vrai facteur de limitation de l'efficacité des triptans (Díaz-Insa et al, 2011 ; Schoenen et al, 2008).

Enfin, il faut admettre que la question de la frontière entre allodynie «en voie d'installation» et allodynie «installée» est plutôt floue. De plus, dans les études portant sur l'efficacité des traitements, la répartition topographique de l'allodynie (territoire céphalique ou extracéphalique) n'a pas été évaluée.

C. Migraine chronique

Si la migraine épisodique est la forme clinique de migraine la plus fréquente, elle peut parfois évoluer sur un mode chronique. La définition de la chronicité repose d'après la classification révisée en 2006 (ICHD-2R) sur le critère suivant : «plus de 15 jours de céphalées par mois avec plus de huit jours de migraine par mois depuis plus de trois mois». **Annexe 2.**

On estime que 3 % environ des patients migraineux épisodiques évoluent ainsi chaque année vers la chronicité (Bigal et Lipton, 2008 ; Manack et al, 2009 ; Lipton et al, 2009). Il semble exister un continuum entre migraine épisodique et chronique. L'évolution ou plutôt la progression, vers la

chronicité se fait de façon graduelle sur des mois voire des années, les patients voyant la fréquence de leur crise peu à peu augmenter, pour passer d'occasionnelles à fréquentes, puis chronique (Bigal et Lipton, 2008 ; Manack et al, 2009 ; Lipton et al, 2009).

1. Epidémiologie - Facteurs de Risque

La migraine chronique représente la cause la plus fréquente (environ $\frac{2}{3}$) de céphalées chroniques quotidiennes, qui, elles-même, concerneraient 3 à 4 % de la population adulte avec des variations selon les pays (3 % en France) (Natoli et al, 2009 ; Lantéri-Minet et al, 2003, 2011)

Comparativement à la migraine épisodique, la migraine chronique est à l'origine d'une altération de la qualité de vie, d'un handicap, d'un absentéisme, d'un coût sociétal (direct et indirect) 2 à 3 fois plus important (Lantéri-Minet et al, 2003, 2011 ; Bigal et al, 2003 ; Meletiche et al, 2001 ; Bigal, 2008).

A partir d'un suivi longitudinal de cohorte de patients migraineux en population générale aux Etats-Unis par le groupe de l'AMPP (American Migraine Prevalence Prevention), (Lipton, 2007), il a pu être mis en évidence des facteurs de risque d'évolution vers la chronicité. Ainsi, ont été décrit des facteurs favorisant dit «non modifiables» tels que des facteurs génétiques mais aussi, le niveau socio-économique, le sexe féminin, le fait d'être caucasien ; et des facteurs «modifiables» qui, eux, ouvrent la voie vers une plus grande compréhension des mécanismes conduisant vers la chronicité. Ces facteurs sont notamment, l'existence d'une fréquence de crises importante, d'une allodynie associée aux crises, d'une surconsommation de médicaments, ou de caféine, et enfin l'existence des comorbidités telles que la dépression, l'anxiété, mais aussi la coexistence d'autres manifestations douloureuses ou une obésité (Bigal et Lipton, 2008, 2009).

a) Fréquence des crises

Il apparaît clairement une corrélation entre fréquence des crises au stade de migraine épisodique et risque d'évoluer vers la chronicité (Scher et al, 2003 ; Castillo et al, 1999 ; Katsarava et al, 2004). Deux interprétations peuvent être évoquées : Dans le premier cas, cette augmentation de la fréquence des crises n'est que le reflet de l'aggravation de la maladie migraineuse, et dans le deuxième cas, on peut envisager que la répétition des crises soit susceptible d'induire une sensibilisation centrale et des modifications plastiques plus durables des neurones centraux (Bigal et Lipton, 2009). L'étude du devenir des patients migraineux chroniques identifiés par la cohorte de l'AMPP révèle que cet état n'est pas figé. Néanmoins, le taux de rémission reste peu important, la plupart des patients gardant en effet un nombre élevé de jours céphalalgiques (64,6 % à un an sont toujours, soit dans une situation de chronicité, soit avec un nombre de jours de céphalées compris

entre 10 et 15 j). Par ailleurs, à deux ans, seulement 26 % des patients sont considérés en «rémission» (diminution de >10 jours de céphalées par mois) (Manack et al, 2011).

b) Allodynie

Une allodynie cutanée est non seulement plus fréquente, mais elle est un véritable facteur favorisant de l'évolution vers la chronicité tout comme un facteur de mauvais pronostic évolutif (cf paragraphe Migraine et allodynie-facteurs associés)

Cet élément, ainsi que l'association de la migraine chronique avec d'autres pathologies douloureuses (Buse et al, 2009), plaident en faveur de l'existence plus fréquente, d'une sensibilisation des neurones centraux impliqués dans la transmission du message nociceptif trigéminal.

c) Comorbidités psychiatriques

Les patients migraineux chroniques sont deux fois plus souvent en proie à des troubles psychiatriques tels qu'anxiété et dépression que les patients migraineux épisodiques (Buse et al, 2009 ; Zwart et al, 2003 ; Karakurum et al, 2004).

A partir d'une étude norvégienne de cohorte, utilisant l'envoi de questionnaires en population générale, Zwart et al, 2003, ont pu identifier 6209 migraineux et 13633 patients souffrant de céphalées non migraineuses. En dépit du biais lié aux modalités de l'étude (envoi de questionnaires) et du risque d'erreur de classement nosologique, il a pu être montré :

- d'une part, que dépression et anxiété sont plus spécifiquement liés à l'existence de migraine
- d'autre part, qu'il existe une forte relation linéaire avec la fréquence des accès douloureux ($p < 0.0001$)

-enfin, qu'il existe un lien plus privilégié entre migraine et anxiété (Zwart et al, 2003). Dépression et anxiété, ne sont toutefois pas les seuls troubles psychiatriques associés à la migraine chronique, et de nombreuses études ont permis d'établir un lien fort entre la migraine chronique, des conduites addictives et un abus médicamenteux. (Katarava et al, 2004 ; Bahra et al, 2003)

d) Abus médicamenteux

Ainsi, nombre de migraineux chroniques remplissent les critères diagnostiques de céphalée par abus médicamenteux (CAM), or, les patients migraineux chroniques qui ont un abus médicamenteux ont une plus grande altération de leur qualité de vie, que ceux qui ne sont pas abuseurs (Lantéri-Minet et al, 2011). Les CAM sont des céphalées chroniques induites par une consommation régulière d'antalgiques, depuis au moins 3 mois, que les prises d'antalgiques soient ou non liées à la céphalée (Silberstein et al, 2005 ; Wilkinson et al, 2001 ; Williams et al, 2008). Les critères diagnostiques des

CAM sont bien codifiés dans la classification des céphalées ICHD-II (2006), en particulier, des doses mensuelles «seuils» sont proposées pour chaque classe médicamenteuse (>10 jours ou 15 jours respectivement pour les dérivés ergotés, les triptans et les opiacés, d'une part et les autres antalgiques, d'autre part) (Silberstein et al, 2005) **Annexe 3**. Si les céphalées par abus médicamenteux, sont considérées comme étant des céphalées dites «secondaires», pouvant compliquer plusieurs types de céphalée, on estime que (selon une méta-analyse de 29 études portant sur 2612 patients) la céphalée initiale est une migraine dans 65 % des cas, alors que les céphalées de tension ne représenteraient que 27 % des CAM, et les autres types de céphalées étant minoritaires (par exemple : vasculaire 8 % des cas) (Diener et Limmroth, 2004). La migraine chronique associée à l'existence d'un abus médicamenteux fait l'objet d'un chapitre séparé (cf paragraphe 2)

e) Obésité

L'obésité est un facteur de risque à part entière de progression de la migraine. Selon les études, les Odd-Ratio sont compris entre 3 et 6. Il semble, qui plus est, exister un «effet dose», l'IMC étant corrélé positivement chez le migraineux, avec le risque d'évoluer vers la chronicité. (Bigal, 2006a, 2006b, 2007) Cumulé à l'anxiété et à la dépression, le risque d'évoluer vers la chronicité est alors accru. Comparés à des migraineux non obèses avec anxiété et dépression, les migraineux qui souffre en plus d'obésité ont un risque accru d'évoluer vers une fréquence de crise plus importante (OR = 3.18, 95 % CI: 1.86 to 5.43). (Tietjen et al, 2007)

2. Migraine chronique et abus médicamenteux

Sans revenir sur la définition de l'abus et son rôle en tant que facteur de risque de chronicité (cf paragraphe III-C-1-d), la migraine chronique associée à un abus médicamenteux comporte des particularités, la première étant la possibilité d'un retour à l'état de migraine épisodique après une période de sevrage. Néanmoins à ce jour, en dépit de ce critère, entrant dans la définition même des céphalées par abus médicamenteux, la question de savoir si cet abus est plus qu'un facteur de risque, c'est à dire, un facteur véritable causal, reste entière. L'abus pourrait en effet résulter de l'aggravation de la migraine elle-même, ou des comorbidités psychiatriques qui l'accompagne.

-Particularités cliniques

Ainsi, si les relations entre surconsommation de traitement de crise, chronicité de la migraine et comorbidités psychiatriques sont encore mal connues, il a pu être identifié des différences entre les CAM selon les antalgiques pris ou le profil psychologique.

En effet, opiacés, barbituriques, triptans sont les traitements les plus souvent retrouvés comme associés au risque de développer une CAM (Bahra et al, 2003 ; Bigal et Lipton, 2008 ; Bigal et al, 2008 ; Diamond et al, 2007 ; Radat et al, 2008). Mais il existe, des variations sémiologiques selon le type de substances surconsommées. En effet, l'abus de triptans induit une CAM plus rapidement et les doses nécessaires sont moindres. Par exemple, les triptans peuvent induire une CAM après en moyenne 1,7 ans alors qu'une CAM survient en moyenne après 4,8 ans d'abus en analgésiques opiacés (Limmroth et al, 2002). Concernant la dose, la prise de 18 unités thérapeutiques de triptans suffirait contre 114 par mois pour les analgésiques. (Katsarava et al, 2001a). En revanche en cas de sevrage, la durée nécessaire pour le réaliser serait moindre avec les triptans (Katsarava et al, 2001b).

La plupart du temps, ces céphalées conservent des caractéristiques migraineuses. Chez 151 patients atteints de «céphalées chroniques quotidiennes», dont 84 % prennent des traitements de crise pour une migraine épisodique, les céphalées présentent pulsatilité (76.8 %), latéralisation (42.4 %), aggravation par l'effort (58.9 %), nausées (28,5 %) ou photo- et phonophobie simultanée (84,8 %) (Lantéri-Minet et al, 2003). Ces caractéristiques sont d'autant plus présentes, que l'abus concerne les triptans (Limmroth et al, 2002).

De même, il existe des différences entre les patients qui consomment uniquement des triptans, et ceux qui les consomment en association à d'autres analgésiques. Les patients qui consomment des triptans en association à des analgésiques combinés ou simples, ont des céphalées plus fréquentes, plus intenses, mais ont aussi plus souvent un fond douloureux permanent entre les paroxysmes, photo et phonophobie restant permanentes (Creach' et al, 2009). Ce sont aussi plus souvent des femmes, dont l'histoire clinique est plus ancienne, pour lesquelles le traitement de crise est insuffisamment efficace et qui sont plus souvent enclin à des conduites addictives et des prises médicamenteuses anticipatoires (Radat et al, 2009).

L'évaluation des caractéristiques de la dépendance chez les patients CAM, met en lumière le fait que 67 % des patients CAM remplissent les critères du DSM-IV. Parmi eux, il était noté, un nombre plus élevé de consommateurs d'analgésiques combinés avec des opiacés et des co-addictions (tabac, alcool, caféine, anxiolytique) (Radat et al, 2009).

L'influence d'une tendance à des conduites addictives, comme facteur prédisposant à une CAM, est aussi soulignée par les résultats d'une étude de cohorte norvégienne. Cette dernière réalisée en population générale, a permis d'identifier une prévalence de CAM de 0,8 et une incidence de 0.72 pour 1000 personnes par an (95 % IC 0.62–0.81) mais un risque de développer une CAM 5 fois supérieur en cas de consommation régulière de tranquillisants [odds ratio 5.2 (3.0–9.0)], de troubles douloureux musculo-squelettiques ou gastro-intestinaux chroniques associés, ou d'un

syndrome anxio-dépressif (score HAD) [odds ratio 4.7 (2.4– 9.0)] (Hagen et al, 2011) .

Ces patients CAM auraient, qui plus est, une altération des capacités de prise de décision comme cela est observé dans les addictions ou les troubles du comportement alimentaire. Cette altération mise en évidence par un déficit de performances au test de l'Iowa Gambling Task (IGT) élaboré par Bechara (Bechara et al, 2000), ne se corrige pas après le sevrage en antalgiques (Biaganti et al, 2012) Ces résultats font évoquer la possibilité d'une dysfonction des voies fronto-striatales (Bechara et al, 2000)

Néanmoins, l'utilisation d'inventaire de personnalité tel que le MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) chez les patients CAM nous apprend qu'ils ont un profil de personnalité, bien différent de celui des toxicomanes. En particulier, les patients CAM ont des traits névrotiques plus prononcés tels que : manque d'estime de soi, moindre tolérance à la frustration, hypochondrie, dépression ; quand les toxicomanes sont, eux, plutôt extravertis, irritables et impulsifs. Il est possible cependant que le sexe soit un élément confondant, les CAM étant plus souvent des femmes et les toxicomanes plus souvent des hommes. Toutefois, lorsqu'est pris en compte le seul facteur de l'abus de substance, et que le facteur «sexe» est contrôlé, les sous scores concernant l'addiction sont plus élevés chez les toxicomanes ($p < 0.001$) (Galli et al, 2011).

Le fait que les patients CAM, aient plutôt un profil de «pseudo-addiction» se rapprochant de la «dépendance thérapeutique» ravive toutefois la question du rôle de l'abus médicamenteux comme cause ou conséquence de l'état de CAM. Dans le premier cas, l'abus pourrait être favorisé par le trouble psycho-comportemental, alors que dans la deuxième situation, l'aggravation de l'état migraineux induit la dépendance thérapeutique. Deux profils de CAM pourraient cependant néanmoins coexister.

Dans un cas (CAM type I), il n'est pas noté de trouble psycho-comportemental, ou d'abus de substance psycho-active et dans l'autre cas les patients consomment des opiacés ou dérivés, et ont des troubles psycho-comportementaux (Saper et Lake, 2006).

Ces éléments sont importants à prendre en considération, car ils contribuent à l'orientation de la prise en charge.

-Prise en charge

Le plus souvent le sevrage permet de retrouver le caractère épisodique des crises dans plus de 70 % des cas en 2 mois, ou d'améliorer l'efficacité des traitements de fond, d'autant plus, s'il s'y associe une prise en charge des comorbidités dépressive/anxieuse (Rossi et al, 2006 ; Zeeberg et al, 2006 ; Dodick et Freitag, 2006, Dodick, 2006). Si le sevrage peut être réalisé indifféremment en hospitalisation ou en ambulatoire, débuter un traitement prophylactique dès le début en améliore l'efficacité (Hagen et al, 2009).

Plus récemment, la nécessité d'un sevrage comme pré-requis, est remise en cause par les résultats des essais cliniques visant à évaluer le topiramate et la toxine botulique A chez les patients

migraineux chroniques, dont plus de la moitié sont en « abus ». En effet, ces traitements sont à même de diminuer le nombre de jour de céphalée de façon significative sans qu'un sevrage préalable n'ait été mené. Néanmoins, ces données sont issues d'analyses post hoc, en sous groupe et d'autres études devront donc venir conforter ces données (Diener, 2012). Quoi qu'il en soit cette prise en charge par le sevrage et la mise en route d'une prophylaxie, doit s'accompagner de celle des comorbidités psychiatriques associées, ce qui diminue le risque de rechute à 3 ans et souligne le rôle important que peuvent jouer ces troubles dans la pathologie. (Grazzi et al, 2002)

3. Physiopathologie

a) Données propres à la migraine chronique

Les facteurs de risques identifiés au cours de la migraine chronique (cf paragraphe 1) font évoquer l'existence de modifications plus durables du fonctionnement cérébral. En effet, différents arguments plaident en faveur de modifications à la fois structurelles, mais également fonctionnelles.

-Modifications structurelles

S'il a pu être mis en évidence, par IRM morphométrique, chez les migraineux, une diminution de volume de la substance grise chez les migraineux chroniques comparativement aux migraineux épisodiques, dans des régions impliqués dans le traitement des informations douloureuses, il existe un biais potentiel lié à l'âge plus avancé des migraineux chroniques. En revanche, de façon significative, il apparaît une corrélation entre fréquence des crises et réduction de la substance grise du cortex cingulaire antérieur de façon bilatérale (Valfré et al, 2008).

-Modifications fonctionnelles

Des arguments expérimentaux laissent supposer l'existence de modifications du traitement cortical des informations nociceptives.

Par l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne, Aurora et al ont montré, à partir de 25 migraineux chroniques comparativement à des sujets migraineux épisodiques et des volontaires sains, une augmentation de l'excitabilité corticale (Aurora et al, 2007).

De Tommaso et al, quant à eux, en utilisant les potentiels évoqués laser, ont pu mettre en évidence chez 25 migraineux chroniques comparés à 15 migraineux épisodiques et 15 volontaires sains, une augmentation moindre de l'amplitude de l'onde principale, par rapport à l'augmentation de l'intensité du stimulus douloureux. Ce dernier élément, laisse supposer que le cortex est anormalement recruté en situation douloureuse chez les migraineux chroniques (De Tommaso et al,

2003). Lorsqu'une étude cartographique avec l'aide d'une IRM en trois dimensions est réalisée, ces modifications des potentiels évoqués paraissent correspondre chez les migraineux chroniques à une activation plus importante du cortex cingulaire antérieur (De Tommaso et al, 2005).

A ces modifications fonctionnelles corticales, s'associent également des modifications fonctionnelles à l'étage protubérantiel. De Tommaso et al, ont également étudié, l'effet d'un stimulus conditionnant (application de capsaïcine à 3 % sur la main), sur la composante R2 du réflexe de clignement. 9 migraineux chroniques ont ainsi été comparés à 11 migraineux épisodiques et 14 sujets sains. Les migraineux chroniques présentaient une hyperalgésie en lien avec l'application de la capsaïcine. Il était mis également en évidence une augmentation de l'aire de la réponse R2 pouvant témoigner d'une facilitation, chez ces patients, de la transmission des messages douloureux au niveau du tronc cérébral (De Tommaso et al, 2007).

Il est possible néanmoins que les modifications fonctionnelles mises en évidence à l'étage protubérantiel, soient la conséquence des modifications fonctionnelles observées à l'étage cortical.

En tomographie par émission de positron au ^{18}F -FDG, sur 10 de ces patients migraineux chroniques, en période intercritique, il a pu être mis en évidence un hyper métabolisme protubérantiel et temporal droit et un hypo métabolisme du cortex fronto-pariétal. L'absence de groupe contrôle limite bien sûr l'interprétation des résultats de l'imagerie fonctionnelle, néanmoins les auteurs émettent la possibilité que l'hyper métabolisme du tronc cérébral, observé ici alors que les patients sont à plus de 24h d'une crise, soit lié à une dysfonction des processus inhibiteurs d'origine corticale lié à l'état de chronicité (De Tommaso et al, 2005).

Les résultats plus récemment obtenus par Mainero et al en IRMf, par la mise en évidence d'une corrélation inverse de la connectivité entre cortex préfrontal et PAG, avec la fréquence des crises chez les migraineux épisodiques, rejoignent cette conclusion (Mainero et al, 2011).

Ainsi, il existe ainsi des résultats expérimentaux chez les migraineux chroniques étayant l'existence d'une hyperexcitabilité corticale, d'une sensibilisation centrale et d'un traitement anormal des informations au niveau cortical, notamment cortex cingulaire antérieur. Ces anomalies sont peu différentes de celles observées pendant une crise, comme si la crise ne s'arrêtait pas (Coppola et Schoenen, 2011)

b) Données propres à la céphalée par abus médicamenteux chez les migraineux (**Figure 9**)

On distinguera les modifications cérébrales, structurelles et fonctionnelles, propres à la problématique des céphalées par abus médicamenteux, et, les données qui portent sur les conséquences de l'abus lui-même, sur le fonctionnement du système nerveux.

-Modifications structurelles et fonctionnelles

Les données IRM morphométrique révèlent l'existence de modification de volume de certaines structures en corrélation chez les patients CAM avec le handicap occasionné, l'anxiété et la dépression. Ces modifications sont d'une part une augmentation du volume de la substance grise périacqueducule, des deux thalamus et des deux striatum ventraux ; d'autre part une diminution de volume des régions frontales dont le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur, les deux insula droite et gauche (Riederer et al 2012). Bien sur il est difficile, à partir de constatations morphologiques de porter des conclusions sur la valeur fonctionnelle de ces anomalies, mais ces observations vont dans les sens d'une altération de structures modulatrices de la nociception favorisant peut être des phénomènes facilitateurs, en lien avec l'état psychologique (Riederer et al 2012).

Le cortex orbito-frontal est à même de moduler le cortex somato-sensoriel et sa lésion peut induire une perte d'habituation et une sensibilisation (Rule et al, 2002). Il joue aussi un rôle déterminant dans le comportement compulsif, la prise de décision et les addictions. (Schoenbaum et al, 2008). Or, en imagerie fonctionnelle, Fumal et al. (2006) ont cherché à identifier les aires cérébrales impliquées dans le processus de chronicisation des céphalées par surconsommation d'antalgiques. Utilisant la tomographie par émission de positrons, ils ont comparé les niveaux de consommation cérébrale de glucose chez 16 migraineux souffrant de CAM, avant et 3 semaines après sevrage médicamenteux, avec ceux de 68 sujets sains. Des aires cérébrales telles que le thalamus, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula, le striatum ventral et le lobule pariétal inférieur droit, sont hypométaboliques chez les patients atteints de CAM. Presque toutes ces aires se normalisent après sevrage médicamenteux. Seul le cortex orbito-frontal médial reste hypométabolique après sevrage. Or, l'hypométabolisme persistant du cortex orbito-frontal est classique dans les dépendances aux amphétamines, à la cocaïne ou à l'alcool après sevrage prolongé (Volkow et al, 2004). Ces données concordent avec l'altération des capacités de prise de décisions chez les patients CAM, notamment dans leur persistance après sevrage (Biagianni et al, 2012)

-Influence de l'abus sur les afférences primaires trigéminales

Les travaux chez l'animal (rat), mettent en lumière le fait que l'exposition chronique à la morphine, ou aux triptans, est à même d'induire une allodynie cutanée et une augmentation de l'expression de CGRP et de NO Synthase neuronale (nNOS) au niveau des afférences primaires trigéminales. Qui plus est cette élévation de CGRP et nNOS, persiste plusieurs jours après arrêt de l'exposition aux triptans, alors même que le comportement allodymique n'est plus constaté (De Felice, 2009, 2010a, 2010b). Egalement, l'exposition chronique à la morphine est susceptible

d'induire une augmentation de l'expression de TRPV1 en périphérie des afférences primaires et au niveau des corps cellulaires de ces afférences (Vardanyan et al, 2009).

-Influence de l'abus sur la modulation descendante

Ayzenberg et al (2006), a utilisé une approche électrophysiologique pour étudier les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'altération des processus de traitement de la douleur chez les patients souffrant de CAM. La nociception est testée à l'étage trigéminal, par, à la fois, le réflexe de clignement (RC) et les potentiels corticaux évoqués par la stimulation nociceptive (PESN) de la face. A l'étage spinal, les auteurs ont étudié les potentiels corticaux évoqués par la stimulation nociceptive de la main. La comparaison entre des patients souffrant de CAM et des sujets sains ou atteints de migraine épisodique montre que seuls les PESN – et non le RC – sont augmentés. Cette augmentation disparaît lors du sevrage. Ainsi, les systèmes nociceptifs aussi bien trigéminaux que somatiques sont sensibilisés chez les patients atteints de CAM. Il s'agit donc d'un processus global non limité au système trigéminal. De plus, l'absence de modification du RC au niveau trigéminal, suggère un mécanisme supra-segmentaire. Les auteurs proposent que la chronicisation de la migraine en lien avec l'abus médicamenteux, soit due à une réorganisation des circuits nociceptifs centraux (Ayzenberg et al, 2006).

Une étude a exploré les CIDN dans le cas de la migraine chronique avec abus médicamenteux. Elle explore l'effet du CPT sur le seuil d'apparition de la réponse R3, sa surface et la sommation temporelle, et a été menée chez 31 patients CAM, comparativement à 28 migraineux épisodiques et 23 sujet sains. Il est objectivé une diminution de l'inhibition des CIDN chez les CAM s'améliorant avec le sevrage. (Perrotta et al, 2010)

-Influence de l'abus sur le cortex

Les études effectuées chez l'homme, mettent en exergue, dans le cas des CAM (bien qu'explorés dans un état non douloureux), une augmentation d'amplitude et la diminution de l'habituation des réponses évoquées corticales à des stimulations somesthésiques comparables à ce qui peut être observé chez le migraineux épisodique un état de pré-crise. Tout se passe ainsi comme si le cortex était «verrouillé» dans un état de sensibilisation centrale et d'hyper-réponse (perte d'habituation), qui contraste avec les variations observées, chez les migraineux épisodiques, en fonction de la proximité ou non d'une crise (Coppola et al, 2010). Cet état était corrélé à l'ancienneté de la chronicisation mais pas à l'ancienneté de la migraine (Coppola et al, 2010).

En fonction du type d'antalgique abusé, il apparaît des différences dans la sensibilisation centrale corticale. Il semble que la sensibilisation centrale au niveau cortical concerne principalement les patients en abus d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'association anti-inflammatoires/triptans (Coppola et al, 2010). Les mécanismes susceptibles d'expliquer cette différence sont encore mal connus.

Si les AINS sont ainsi à même de sensibiliser le système sensoriel, leur effet au niveau du cortex moteur est différent. En effet, par l'étude de la durée de la période de silence induite par la stimulation magnétique transcrânienne, et enregistrée au niveau des masséters, il semble que le AINS puissent au contraire augmenter l'inhibition intracorticale (durée diminuée chez les migraineux épisodiques et les patients CAM en abus de triptans mais normalisée chez les patients en abus d'AINS) (Currà et al, 2011).

Inversement, si les triptans, eux, ne semblent pas sensibiliser le cortex somato-sensoriel (Coppola et al, 2010), ils seraient à même de diminuer l'inhibition intracorticale au niveau du cortex moteur (Currà et al, 2011). Cet effet différentiel, entre ces deux types de molécule, est difficilement explicable, mais il est possible que ces différences puissent expliquer les différences sémiologiques entre les différents types de CAM tel qu'elles ont été précédemment décrites. (Coppola et Schoenen, 2011)

Enfin un effet cortical des antalgiques via une modification de la neurotransmission sérotoninergique est possible. Par exemple chez l'animal, des données expérimentales ont pu révéler que l'exposition chronique (30 jours) de rats à l'acétaminophène, administré en intra-péritonéale, est susceptible de modifier le développement de la DCE en augmentant sa fréquence. Il est observé également une augmentation de l'expression de fos au niveau du cortex pariétal et une up-régulation des récepteurs à la sérotonine de type 5HT2 dans le cortex frontal. Ce dernier point pourrait être lié à une diminution des taux de sérotonine, en sachant que des taux de sérotonine bas favorisent la DCE (Supornsilpchai et al, 2006, 2010). De même, il existe une augmentation du nombre de cellules immuno-réactives pour fos au niveau du complexe sensitif du trijumeau témoignant de l'activation de cette structure. Ces éléments plaident en faveur d'une augmentation de l'excitabilité des neurones corticaux, liée à l'exposition chronique à l'acétaminophène. (Supornsilpchai et al, 2010)

Cependant, chez la souris, il a pu être montré au contraire, que l'induction répétée d'une DCE tous les jours, pendant 2 semaines, diminuait les possibilités d'induction d'une nouvelle DCE, possiblement en raison d'une activation astrogliale. (Sukhotinski et al, 2011). Cet élément, bien que peut-être très lointain de la réalité des mécanismes en cause chez l'homme, serait plutôt en faveur d'un dysfonctionnement dans la modulation corticale émanant des structures sous corticales et/ou du cortex frontal voire préfrontal que d'un effet purement lié à la DCE. Il faut en effet garder à l'esprit que le cortex est sous l'influence permanente des structures sous corticales, notamment de la sérotonine issue du noyau de raphé, de la noradrénaline issue du locus coeruleus et de la dopamine provenant de l'aire tegmentale ventrale.

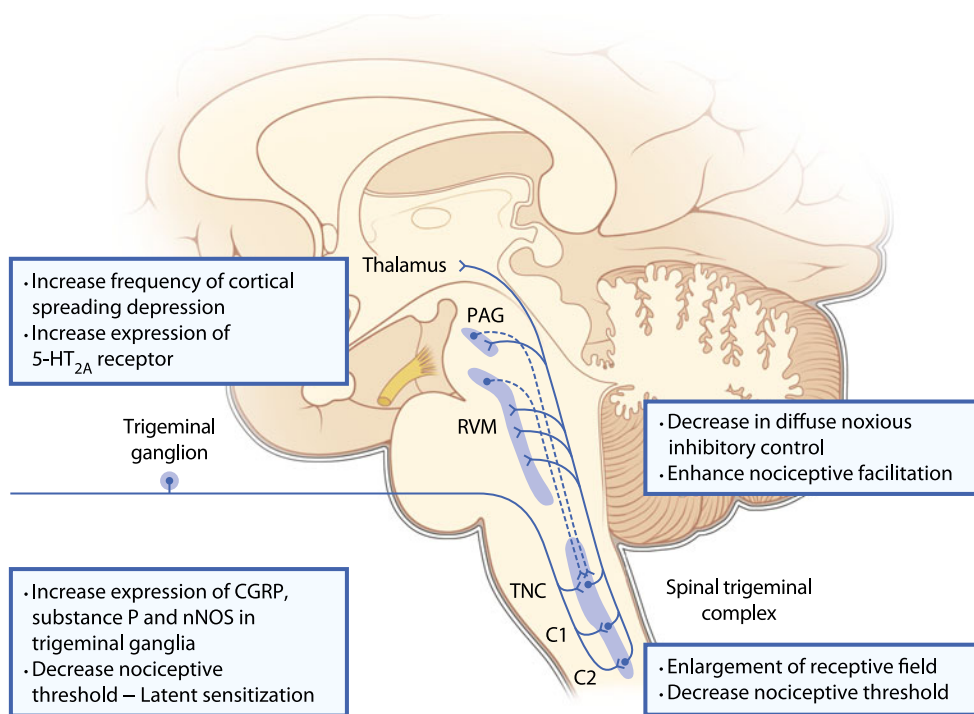


Figure 9 : synthèse des modifications observées en situation de CAM

La migraine, constitue donc une situation clinique caractérisée par une modification plus globale du fonctionnement de structures suprasegmentaires diencéphalique et télencéphalique, conduisant in fine, à l’extension, à l’amplification et à la chronicisation de phénomènes douloureux initialement limités au territoire trigéminal.

A l’opposé : il existe des douleurs céphaliques localisées. C’est les cas de la névralgie du trijumeau, qui partage avec la migraine à la fois l’existence de manifestations allodyniques et une pathogénie elle aussi imparfaitement comprise.

Les aspects cliniques et physiopathologiques qui la sous-tendent font l’objet du chapitre suivant.

IV. LA NEURALGIE DU TRIJUMEAU

La névralgie du trijumeau dénommée en 1756 « tic douloureux de la face », par Nicolas André, chirurgien à Versailles, avait été auparavant déjà décrite dans l'antiquité par Hippocrate. Par la suite, c'est surtout Bell qui rapporta le terme de « névralgie du trijumeau » et Armand Trousseau en 1861, qui la décrit comme « épileptiforme » ouvrant la voie à des traitements efficaces un siècle plus tard lors de la découverte des antiépileptiques, parmi lesquels, la Carbamazépine.

L'incidence de l'affection est évaluée à 4 à 5 /100000 habitants par an, et la prévalence est évaluée à 4-5 pour 1000. Il s'agit d'une affection qui touche les sujets âgés, le pic d'incidence étant compris entre 50 et 70 ans (Tolle et al, 2006). Elle peut également se rencontrer chez les plus jeunes, alors plus souvent, au cours de la sclérose en plaques (5 % des névralgies du trijumeau au cours de l'évolution d'une sclérose en plaques) (Svendsen et al, 2003). Les femmes sont plus touchées quelle que soit la tranche d'âge (sex ratio de 1,5 /1) (Rozen, 2004)

A. Diagnostic et Traitement

1. Diagnostic

La névralgie du trijumeau, est caractérisée cliniquement par une douleur sévère, à type de décharge électrique, très brève (<2mn), se répétant de façon rapprochée, suivi d'une période réfractaire, plusieurs fois par jour. La douleur est localisée dans le territoire d'innervation d'une ou plusieurs branches d'innervation du nerf trijumeau, les branches maxillaire et/ou mandibulaire étant cependant les plus souvent concernées. Il n'y a, typiquement, aucun signe dysautonomique. Parfois spontanée, la douleur est plus souvent provoquée par une stimulation mécanique dynamique légère, d'une zone située dans le territoire atteint, appelée « zone gâchette ». Il s'agit donc d'une zone d'allodynie mécanique dynamique. Le plus souvent, la encore, la zone gâchette est située au niveau de la peau ou des muqueuses des régions buccale, péribuccale ou péri nasale (Kugelberg et Lindblom, 1959). La durée de la douleur déclenchée, excède la plupart du temps celle de la stimulation (Zakrzewska et al, 2010 ; Elias et Burchiel, 2002). L'impact sur la qualité de vie est important. Les patients atteints de cette affection sont plus souvent en proie à des syndromes dépressifs, résolutif après le traitement, lorsque la douleur disparaît (Zakrzewska et al, 1999, 2002).

Le diagnostic de la névralgie du trijumeau est avant tout clinique et répond à des critères diagnostics stricts (IHS 2004), permettant ainsi une bonne spécificité diagnostique (**Annexe 4**). Cette classification distingue la névralgie « classique » autrefois dénommée « essentielle » ou « idiopathique », de la névralgie « symptomatique » liée à une compression tumorale (bénigne ou maligne), une malformation vasculaire volumineuse, ou une sclérose en plaques.

Dans le cas de la névralgie classique, l'examen neurologique de routine est normal mais l'absence de déficit sensoriel ne permet pas d'écarter totalement le caractère symptomatique de la névralgie. Cette dernière, avant qu'une IRM n'identifie une étiologie claire est surtout caractérisée par des reflex trigéminaux (étude du Blink Reflex : stimulation électrique de la branche V1 et enregistrement d'un clignement) anormaux en latence/amplitude (Cruccu et al, 2008 ; Gronseth et al, 2008). Quoi qu'il en soit une IRM est réalisée, afin d'écarter une forme symptomatique mais l'IRM met parfois en évidence, dans le cas de la névralgie classique, une interaction nerf-vaisseaux.

Les données d'interrogatoire initial sont donc essentielles à la poursuite des investigations nécessaires. L'errance diagnostique n'est pas rare conduisant à une prise en charge inappropriée (avulsions dentaires, morphiniques).

2. Traitement

La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur des thérapeutiques pharmacologiques et/ou chirurgicales. L'arsenal pharmacologique disponible comporte des antiépileptiques (carbamazépine et oxcarbazépine, phénytoïne, lamotrigine, clonazepam, acide valproïque, gabapentine, topiramate) et un agoniste GABA_B (baclofène). Si la phénytoïne fut le premier traitement utilisé, il n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé randomisés vs placebo (Sindrup et Jensen, 2002). La carbamazépine et l'oxcarbazépine restent les thérapeutiques de référence, étant à même de réduire à la fois la fréquence et l'intensité des paroxysmes douloureux, mais également l'allodynie mécanique dynamique (Campbell et al, 1966 ; Nicol, 1969 ; Rockcliff et Davis, 1996 Beydoun, 2000). Les autres thérapeutiques bien qu'efficaces dans des études en ouvert, n'ont pas un niveau de preuve suffisant pour être recommandés en première intention (Cruccu et al, 2008 ; Gronseth et al, 2008).

En cas d'échec, l'alternative thérapeutique est la chirurgie. On distingue aujourd'hui deux approches chirurgicales différentes opposées dans leurs principes :

- un traitement, considéré par certains comme "étiologique" non lésionnel, représenté par la micro-décompression vasculaire de la racine du trijumeau lorsqu'un conflit vasculaire (artère dans 80% des cas ou veine dans 20% des cas) est retrouvé sur l'IRM (séquences spécifiques T2, CISS ou FIESTA, T1+ Gadolinium, TOF centrées sur le trajet cisternal du nerf).
- des traitements lésionnels de destruction partielle des fibres afférentes nociceptives. Ces traitements lésionnels peuvent concerner différent niveau : périphériques (cryothérapie, neurectomie, alcoolisation, bloc à la streptomycine/lidocaine), ganglion de Gasser (thermocoagulation radiofréquence rhizolyse trigéminale au glycérol, compression

percutanée par ballonnet, radiochirurgie par gamma-knife) ou fosse postérieure (rizotomie partielle ou radiochirurgie stéréotaxique).

Aucune de ces méthodes ne donne actuellement un résultat parfait, c'est à dire la disparition totale et définitive des douleurs sans recours à l'adjonction de thérapeutiques pharmacologiques, sans séquelles et sans risques (Zakrewska et al, 2011) (**figure 10**). Il manque par ailleurs des données bibliographiques permettant de comparer entre elles les différentes techniques (Zakrewska et al, 2011). Mis à part les traitements purement périphériques qui semblent être suivit d'un taux de récurrence important (50% à un an) (Bittar et al, 1993 ; Stajcic et al, 1990), chacune des autres techniques a ses avantages et ses inconvénients. Les techniques de désafférentation (comme la thermocoagulation radiofréquence) sont efficaces (90%) mais ont un taux de récurrences relativement élevé, évalué à environ 10% par an (Lopez et al, 2004) et exposent à des complications liées à la perte de fonction du nerf (hypo ou anesthésie, ulcère de cornée, anesthésie douloureuse, troubles neurovégétatifs cutanés) dans environ 10 % des cas (Cruccu et al, 2008). La décompression d'un conflit vasculo-nerveux existant est efficace (70% des patients restent sans douleur à 10 ans) et les récurrences sont rares le plus souvent au cours des deux premières années (1 à 6% à 2 ans) mais cette technique oblige à la réalisation d'une craniotomie sous-occipitale avec son apanage de complications, dont un risque de décès de 0,3% (Barker et al, 1996 ; Kalbanis et al, 2003 ; Sarsam et al, 2010). Il n'y a habituellement pas de déficit sensitif dans le territoire du nerf mais une perte d'audition est possible par lésion traumatique directe du nerf auditif (Sarsam et al, 2010) La radiochirurgie, quant à elle, aurait un taux d'efficacité comparable, mais le délai de soulagement est plus long (Rozen et al, 2001, Regis et al, 2006), quant au taux de récurrence, il est moindre à 1 an, si la radiochirurgie est effectuée en première intention (11, 7% vs 19%).

Chacune de ces options thérapeutiques reposent sur des hypothèses physiopathologiques distinctes, s'appuyant sur les caractéristiques cliniques, et les observations radio-anatomopathologiques. Elles privilégient, selon le cas, une atteinte périphérique ou une atteinte centrale. Elles reflètent en tout cas le fait qu'à ce jour, les hypothèses physiopathologiques de la névralgie trigéminal « classique » sont toujours l'objet de débat.

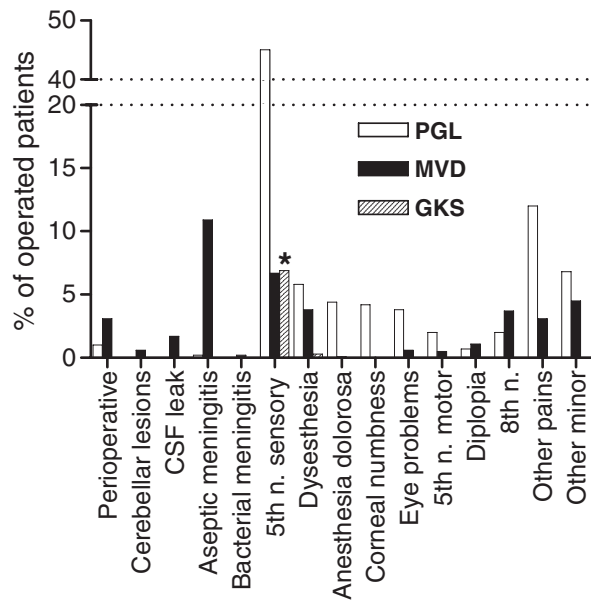


Figure 2 Complications of surgery. Frequency (%) of complications with surgical procedures for trigeminal neuralgia. PGL: Percutaneous Gasserian Lesions (includes radiofrequency thermocoagulation, glycerol rhizotomy, balloon compression). MVD: Microvascular Decompression. GKS: Gamma Knife Surgery. Data from 14 trials (Class III) in 2785 operated patients, detailed in Table 9. *: many Class IV studies on GKS report trigeminal sensory disturbances in 9–37% of patients.

Figure 10 : taux de complication propre à chacune des 3 principales techniques opératoires
D'après Cruccu et al, 2008

3. Physiopathologie

A ce jour, la physiopathologie de la névralgie trigéminalle reste incomplètement élucidée. Si cette douleur s'associe sans doute à des phénomènes d'amplification et de sensibilisation centrale, liés à sa chronicité et sa répétition (Moisset et al, 2010), le caractère localisé de la douleur et l'existence d'une zone allodymique mécanique dynamique suggère au départ l'implication de dysfonctionnements segmentaires.

Alors que l'examen neurologique de routine ne met pas en évidence d'hypoesthésie, les mesures psychophysiques effectuées chez les patients atteints de névralgie trigéminalle classique, font état d'une augmentation des seuils de perception pour la thermo et la mécano-sensibilité non seulement dans les branches trigéminales affectées par la douleur mais aussi dans les territoires homolatéraux adjacents. Ces études cependant sont critiquables, du fait de l'absence de groupe contrôle pour bon nombre d'entre elles, les comparaisons étant alors effectuées par rapport au côté supposé sain (Nurmikko, 1991 ; Bowsher et al, 1997, Miles et al, 1997 ; Maier et al, 2010). Or la participation de phénomènes de sensibilisation centrale, et la distribution anatomique bilatérale des

projections nociceptives rendent possible des anomalies dans les seuils de perception de façon bilatérale (Nash et al, 2010). D'ailleurs, une hypoesthésie et une hypoalgésie thermique ont également pu être mise en évidence du côté sain lorsque les données sont comparées par rapport à un groupe contrôle (Sinay et al, 2003). D'autres auteurs toutefois rapportent également l'existence de symptômes « positifs » : hyperalgésie/allodynie témoignant de l'existence d'une sensibilisation centrale (Maier et al, 2010).

Ces symptômes « positifs » étaient retrouvés de façon isolée chez environ 30% des patients, en association à une hypoesthésie pour près de 35% (Maier et al, 2010), le troisième tiers des patients n'ayant qu'un déficit sensoriel voire aucune anomalie mesurable. Le faible nombre de patients ayant été explorés dans l'étude menée par Sinay et al, 2003 (n=9), explique sans doute en partie le fait que les auteurs n'aient pas mis en évidence de signes « positifs » dans leur cohorte, cependant on peut s'interroger sur les chiffres seuil obtenus notamment à partir de leur groupe contrôle dont les seuils de référence retenus pour douleur chaud et douleur froid sont respectivement 37 et 24°C... (douleur ?)

Ces données et notamment les modifications des seuils thermiques font suspecter la participation d'une altération des fibres de petit calibre. Ces données convergent vers les résultats issus des études par potentiels évoqués nociceptifs de la face, et potentiels évoqués laser.

Les réponses évoquées par stimulation nociceptive de la face sont altérées (allongement de la latence de l'onde N et diminution d'amplitude) du côté symptomatique par rapport au côté sain, chez plus de la moitié des patients quelque soit la branche de division stimulée. (Obermann et al, 2007). Par stimulation laser, les mêmes résultats sont obtenus. La moitié des patients souffrant de névralgie du trijumeau classique, ont des ondes N de latence allongée, et d'amplitude réduite du côté douloureux. Dans cette étude, les variables obtenues étaient comparées à celles d'un groupe contrôle et à ce titre, des anomalies ont également été relevées du côté sain, bien qu'en moindre proportion (16%) (Crucchi et al, 2001). Ces anomalies, significativement moins nombreuses et moins importantes que du côté atteint seraient attribuées à la carbamazépine. Quoiqu'il en soit, ces résultats plaident en faveur d'une altération des afférences nociceptive de petit calibre A δ .

L'analyse des seuils de perception en courant constant (stimulation à 5HZ des fibres C ; à 250Hz des fibres A δ et à 2000hz des fibres A β) objective dans les formes chroniques de névralgie trigéminal classique, une augmentation des seuils d'activation des fibres C (Liao et al, 2010).

Enfin, l'utilisation du Blink Reflex non nociceptif, plus couramment utilisés en pratique clinique, fournit des résultats complémentaires. En effet, dans le cas de la névralgie trigéminal classique (contrairement à la névralgie symptomatique) il n'existe pas, d'allongement des latences R1 et R2 lors du reflex de clignement. La normalité des latences obtenues serait même un élément discriminant pour le diagnostic de névralgie trigéminal classique (Crucchi et al, 2008 ; Gronseth et al, 2008). Ce résultat étaye, en tout cas, l'idée que les fibres myélinisées de gros diamètre ne sont pas altérées dans cette pathologie (Mikula et al, 2005, 2011 ; Crucchi et al, 2006).

Ces résultats rejoignent de plus anciennes expériences menées chez des patients atteints de névralgie post zoostérienne, suggérant que l'intégrité des fibres A β est nécessaire au développement d'une allodynie mécanique dynamique (Nurmikko et al,1991)

L'étude du Blink Reflex permet d'apporter des informations supplémentaires en faisant apparaître la réponse irritative R3 avec une plus grande incidence du côté douloureux par rapport à des sujets contrôles (86% vs 8%, p<0,0001), bien que sa latence reste normale. La signification de cette anomalie est incertaine mais pourrait témoigner de l'existence d'une facilitation segmentaire au niveau central (Mikula et al, 2005, 2011). La durée de la réponse R2 apparaît également plus prolongée du côté douloureux et du côté sain, par rapport au groupe contrôle. De même la réponse R1 est plus souvent observée chez les patients, du côté controlatéral à la stimulation. Ces résultats pourraient être aussi le reflet d'une désinhibition segmentaire d'origine centrale, rejoignant ainsi les données de l'imagerie fonctionnelle (Moisset et al, 2011).

4. Mécanismes

a) Compression

Dandy puis Gardner et Miklos, puis Jannetta, furent les premiers à identifier l'existence d'une compression du nerf trijumeau comme pouvant être à l'origine de la douleur (Dandy, 1934 ; Gardner et Miklos, 1959 ; Jannetta, 1967). Une compression de la racine sensitive du trijumeau par une structure vasculaire est en effet, très souvent retrouvée au niveau de la zone d'entrée de la racine dans le tronc cérébral. Cette zone située à proximité du tronc cérébral sur quelques millimètres, également appelée zone d'Obersteiner-Redlich, serait une zone de vulnérabilité, en raison de la transition entre une myéline centrale oligodendrocytaire, et une myéline périphérique synthétisée par les cellules de Schwann (De Ridder et al, 2002 ; Peker et al, 2006). Selon certains auteurs, la compression vasculaire de la racine sensitive induirait la formation de zones de démyélinisation (Devor et al, 2002 ; Hilton et al, 1994 ; Love et al, 1998). Cette hypothèse était étayée par l'identification de zones de démyélinisation focales au niveau de cette même région, chez les patients atteints de sclérose en plaques et souffrant de névralgie du trijumeau (Love et al, 2001). Cependant, les pièces anatomiques analysées étaient en petit nombre et concernaient une sélection de patients destinés à la chirurgie, en raison de la sévérité du tableau clinique. Le rôle de la démyélinisation dans la pathogénie, a également été évoqué, du fait de l'association entre sclérose en plaques et névralgie trigéminal (Putzki et al, 2009).

Différentes hypothèses mécanistiques ont alors pu être envisagées. Ces zones dont les axones sont apposés les uns contre les autres, seraient alors autant de foyers ectopiques de potentiels d'actions répétitifs et/ou d'interactions éphaptiques entre fibres trigéminales myélinisées et fibres

amyéliniques (Hilton et al, 1994) comme cela à pu aussi être évoqué dans l'hémispasme facial (Nielsen, 1984). Cette hypothèse est cependant mise à mal, par les données électrophysiologiques obtenues plus récemment, qui plaident pour une atteinte prédominante des petites fibres myélinisées A δ et possiblement C, et pour le respect des fibres A β (cf paragraphe 3)

D'autres auteurs ont envisagé l'hypothèse que des lésions de démyélinisation, et des lésions axonales, puissent engendrer, via des phénomènes d'hyperexcitabilité des fibres lésées, l'existence de foyers d'activation dans le ganglion de Gasser, se comportant comme des sites pace-maker ectopiques fonctionnant de façon autonome. Ces sites seraient capables de recruter des neurones de proximité, par des interactions excitatrices entre différents groupes de neurone et de fibres nerveuses, conduisant alors à des décharges synchrones de potentiels d'action et des phénomènes d'amplification (Rappaport et Devors, 1994 ; Devor et al, 2002).

Néanmoins, le rôle de la compression nerveuse engendrant une démyélinisation comme unique explication à la symptomatologie est discutable.

-D'une part, le sexe féminin est surreprésenté alors que la prévalence des conflits vasculo-nerveux n'est pas genre-dépendant.

-D'autre part, il existe d'authentiques névralgies trigéminales sans conflit vasculaire visible. Elles représenteraient toutefois moins de 4% (Anderson et al, 2006 ; Sindou et al, 1995, 2002).

- Enfin, la présence d'une compression et/ou d'une démyélinisation ne s'accompagne pas de façon systématique de douleur. Par exemple, dans le cas de la sclérose en plaques, une démyélinisation sur le trajet du nerf trijumeau à son entrée dans le système nerveux central, n'engendre pas systématiquement une névralgie trigéminal symptomatique (Mills et al, 2010). De même, à partir d'études cadavériques, un contact entre le nerf trijumeau et un vaisseau serait observé dans 90-100% des cas de névralgie du trijumeau mais aussi chez 35-52% de sujets totalement asymptomatiques (Haines et al, 1979, 1980 ; Klun et Prestor, 1986 ; Hardy et Rhoton, 1978). Ces études anatomiques sont sujettes à caution, du fait de la possibilité de déplacement et de modifications des rapports entre les structures, lors de l'examen des cadavres. En IRM cependant, les contacts vasculo-nerveux ont également été identifiés comme fréquents chez les sujets sains. Le critère le plus couramment utilisé pour définir un contact nerf-vaisseaux est l'absence de liquide cérébro-spinal entre le nerf et l'artère. De façon rétrospective, un contact serait objectivé chez 25% des patients asymptomatiques, toutefois sans que ne soit observé d'atrophie du nerf consécutive à la compression (Adamczyk et al, 2007). Dans une étude prospective par IRM3T et en haute résolution spatiale (3D) cette proportion atteindrait 87,5%. Le site de compression se situerait majoritairement (58%) à proximité du tronc cérébral (premier tiers du nerf). Les vaisseaux en cause seraient dans une artère 86% des cas, et une veine dans 14% des cas (Peker et al, 2009). Un contact vasculo-nerveux pourrait ainsi quasiment constituer une variante anatomique (Peker et al, 2009). De même, des

patients avec une névralgie trigéminal bilatérale, ont un contact vasculo-nerveux dans des proportions allant de 9% à 32% du côté sain (Fukuda et al, 2003 ; Patel et al, 2003, Zhou et al, 2012).

Ainsi, il est établi que, si l'existence d'un conflit vasculo-nerveux est fréquent dans le cas de la névralgie du trijumeau, il ne permet pas, en lui-même, de conclure à une relation de causalité, ou de poser le diagnostic de névralgie trigéminal (Cruccu et al, 2008 ; Gronseth et al, 2008).

Cependant, d'autres arguments permettent de penser que la compression a, malgré tout, une place importante dans les hypothèses physiopathologiques de la névralgie trigéminal. En effet, il a pu être mis en évidence du côté douloureux, un nombre plus élevé de compressions sévères, allant jusqu'à déformer, indenter et déplacer le nerf Trijumeau (Miller et al, 2009 ; Masur et al, 1995). Ce type de compression représenterait près d'un tiers des patients du côté douloureux (Chen et al, 2012) et serait rare, voire absente chez les patients du côté asymptomatique (Anderson et al, 2006 ; Patel et al, 2003). De même, le siège de la compression serait plus proximal, très proche du point d'entrée du nerf dans le tronc cérébral (Miller et al, 2009) ce qui tend à confirmer les résultats obtenus lors de l'étude conjointe du réflexe de clignement secondaire à une stimulation nociceptive et des potentiels évoqués par stimulation nociceptive de la face (cf paragraphe 3) (Obermann et al, 2007).

Qui plus est, le siège de la compression apparaît plus souvent supérieure (artère cérébelleuse supérieure) (Sindou et al, 2002). En accord avec les constatations cliniques électrophysiologiques, non seulement les fibres issues des branches V2, V3 sont positionnées à la partie supérieure de la zone d'entrée (expliquant peut-être la localisation péri-orale préférentielle de la douleur, et de la zone gâchette), mais aussi, les fibres A δ seraient plus périphériques et donc plus exposées en cas de compression (DaSilva et al, 2012)

Au-delà des caractéristiques même de la compression, d'autres facteurs locaux pourraient aussi participer à la survenue d'une névralgie trigéminal, notamment des facteurs anatomiques tels qu'un angle ponto-cérébelleux plus étroit, une membrane arachnoïdienne plus fine (Sindou et al, 2002 ; Ha et al, 2012), un segment de myéline de type oligodendrocytaire (moins résistante à la compression) plus long (Ridder et al, 2002).

Enfin, il a pu être montré, lors de l'examen ultra-structural du nerf pendant des interventions de décompression que le nerf comportait hormis les lésions de démyélinisation une perte axonale (Devor et al, 2002). L'imagerie par IRM en tenseur de diffusion, conduit aux mêmes types de constatations (Fujiwara et al, 2010 ; Lutz et al, 2011). Le nerf aurait de façon statistiquement significative une section réduite de 20 à 40% du côté atteint (Erbay et al, 2006 ; Park et al, 2009 ; Ha et al, 2012).

L'étude électrophysiologique et psychophysique des patients après chirurgie permet d'objectiver la normalisation des latences des potentiels évoqués somesthésiques dans les 10 mn qui suivent le réveil et des seuils de perception près d'un an après l'intervention (Leandri et al, 1998 ; Miles et al, 1997)

Conjointement, l'ensemble de ces données à l'égard d'un mécanisme compressif, ne s'oppose pas aux constatations cliniques et aux résultats électrophysiologique et psychophysique, plaidant tout deux pour une atteinte prédominante de petites fibres. Elles indiquent, qu'au delà du rôle potentiel joué par la démyélinisation, la compression pourrait engendrer une axonopathie.

L'origine de cette perte axonale peut, certes être attribuée à la compression, néanmoins elle conduit à discuter d'autres hypothèses pathogéniques telles que la déafférentation périphérique.

b) Déafférentation périphérique

Une désafférentation périphérique chronique, a également pu être impliquée dans la genèse des douleurs paroxystiques trigéminales. D'anciennes publications ont rapporté des situations où la névralgie trigéminal était soulagée par des traitements endodontiques, ou des corrections de malocclusion ce qui a fait soulever la possibilité d'une relation de cause à effet (Lindsay et al, 1969 ; Blair et al, 1973 ; Gobetti et al, 1981 ; Roberts et al, 1984 ; Pinsawasdi et Seltzer, 1986). Ces publications sont toutefois anciennes et il est difficile de savoir si il s'agissait d'authentiques névralgies trigéminales alors que les critères diagnostiques n'étaient pas strictement définis. Néanmoins ces publications soulèvent au moins le fait, qu'il existe des points communs entre névralgie trigéminal, et douleurs dentaires, portant parfois confusion (Law et al, 1995). Ces éléments indiquent aussi que ces douleurs ont probablement en commun certains mécanismes physiopathologiques.

En effet, les douleurs sont le plus souvent localisées dans les territoires des branches mandibulaire ou maxillaire du nerf trijumeau. Ces branches assurent notamment l'innervation de la pulpe dentaire via des fibres C majoritaires (70-90%) et A δ (Hildebrandt et al, 1995). Elles sont fréquemment le siège de désafférentation à la suite de traitements endodontiques ou d'extraction (Ratner et al, 1979 ; Roberts et al, 1984). Les lésions périphériques des rameaux dentaires pourraient ainsi induire une défaillance des mécanismes d'inhibition segmentaire et/ou pourraient modifier à long terme les propriétés fonctionnelles des neurones centraux avec pour conséquence un état d'hyperexcitabilité centrale (Kitt et al, 2000). Ainsi, il a pu être montré, par exemple, que l'avulsion d'une seule molaire était susceptible d'engendrer une sensibilisation centrale avec une hyperalgésie cutanée extraorale, sommation temporelle, post effet, extension de champ récepteur (Juhl et al, 2008).

Certains auteurs rapportent également un état prodromique qualifié de « pré-névralgie trigéminal » (Fromm et al, 1990 ; Evans et al, 2005). Les patients rapportent alors l'existence d'une douleur dentaire plutôt continue, avec sensation de brûlure, faisant évoquer des symptômes liés à une atteinte des fibres C. bien que rare, cet état pré-névralgique laisse penser que des fibres C sont initialement affectées. (DaSilva et al, 2012)

Au total, bien qu'historiquement 2 hypothèses (l'une plus ancienne : cf la déafférentation, l'autre plus récente cf la compression) s'opposent en apparence, il semble en fait qu'elles puissent tout à fait coexister. Les fibres C étant altérées par les traitements endodontiques, et les fibres A δ par la compression, les fibres A β voient leurs caractéristiques phénotypiques se modifier. (DaSilva et al, 2012)

B. L'allodynie mécanique dynamique

Le mécanisme de l'allodynie mécanique dynamique (ou une douleur est provoquée par une stimulation mécanique légère et en mouvement) se distingue probablement de celui de l'allodynie mécanique statique (ou la douleur est générée pas un stimulus ponctiforme ou une pression). Si dans le deuxième cas les fibres A δ et C sont mise en jeu, l'allodynie mécanique dynamique dépend de l'activation des mécanorecepteurs à bas seuil. La sensibilisation centrale qui se développe avec des stimulations nociceptives intenses, répétées ou en situation neuropathique permet à ces entrées véhiculées par les fibres A β , d'activer le système nociceptif et transformer le tact en douleur. La plasticité du traitement de l'information au niveau des cornes dorsales est sans doute un des facteurs essentiels de cette sensibilisation (Woolf et Salter, 2000)

Au niveau segmentaire, seraient mis en jeu des mécanismes de facilitation hétéro-synaptique au sein desquels, les récepteurs NMDA au glutamate joue un rôle central (Koltzenburg et al, 1992) via des cascades de seconds messagers intracellulaires, générées par l'entrée de Ca⁺⁺, à même d'augmenter l'efficacité synaptique. L'activation astrocytaire associée aux lésions neuropathiques, joue également un rôle probable dans l'amplification des réponses, via notamment la libération de facteurs pro-nociceptifs (TNF α et IL1-IL6) ou de co-agoniste des récepteurs NMDA comme la D Serine. (Miraucourt et al, 2011).

Une perte d'inhibition est également un mécanisme possible. En effet, une lésion nerveuse périphérique est à même de réduire les courants synaptiques inhibiteurs dans les cornes dorsales (Moore et al, 2002) notamment GABA A. L'activation microgliale associé à la lésion nerveuse périphérique serait qui plus est un élément à même de perturber l'homéostasie du Cl⁻, rendant alors le flux anionique lié aux récepteurs canaux GABA et Glycine dépolarisant, au lieu d'être hyperpolarisant (De Koninck, 2007).

Récemment, à l'étage trigéminal, il a pu être mis en évidence un réseau neuronal, silencieux en condition physiologique, et démasqué en cas de perte transitoire de l'inhibition glycinergique dans les cornes dorsales. Dans cette situation, un message non nociceptif, véhiculé par les fibres A β , accéderait aux couches superficielles pour y activer les neurones nociceptifs spécifiques. Des arguments expérimentaux indiquent que des interneurons des couches II interne et III externe exprimant la protéine kinase C γ recevant une innervation A β , sont impliqués. Les neurones à

convergences également activés dans cette situation, participent aussi au message transmis (Miraucourt et al, 2007).

Ainsi, ces données rendent possible l'idée, que la névralgie trigéminal soit la conséquence de lésions neuropathiques portant majoritairement sur les fibres A δ et C et conduisant par la même à des réarrangements plastiques centraux des afférences A β .

V. QUESTIONS

Ainsi, migraine et névralgie du trijumeau sont deux pathologies douloureuses de l'extrémité céphalique associées à des phénomènes allodymiques. Dans le premier cas, la migraine est une douleur dont les phénomènes allodymiques sont susceptibles de s'étendre à distance du territoire trigéminal, via des modifications centrales supra-segmentaires du traitement des informations douloureuses. Dans le deuxième cas, le caractère localisé de la douleur et de l'allodynie font plutôt entrevoir une dysfonction segmentaire à laquelle participe les systèmes nerveux périphérique et central.

Les zones d'ombres qui existent dans les mécanismes impliqués, nous conduit à considérer les questions suivantes :

A. La migraine

Au cours de la migraine, de nombreuses études ont en effet décrit l'existence de phénomènes allodymiques, mais peu nombreuses sont celles qui se sont intéressées à leurs décours à la fois spatial et temporel ainsi qu'aux modalités concernées par ces manifestations. Ces manifestations allodymiques sont le reflet de la sensibilisation centrale mais lorsqu'elles sont dans le territoire extracéphalique, elles peuvent être générées par des mécanismes différents (sensibilisations possibles de zones de convergences d'afférence nociceptive telle que le thalamus, le cortex ; ou bien modification de fonctionnement de la modulation descendante).

Question 1 : Quelles sont les caractéristiques spatiales et temporelles de l'allodynie chez les patients migraineux épisodiques au cours de leur crise ?

L'identification d'une extension avec l'intensité de la douleur, des manifestations allodymiques, au-delà du territoire trigéminal, sur un mode majoritairement thermique, nous a conduits à envisager la possibilité d'une dysfonction de la modulation endogène descendante.

Abus médicamenteux et allodynie étant deux cofacteurs de risque d'évolution de la migraine épisodique vers la chronicité, nous avons voulu savoir, si il existait une altération de la perception de la douleur en dehors du territoire trigéminal propre aux patients migraineux chroniques.

Question 2 : Existe-t-il une altération de la perception de la douleur chez les migraineux ?

Toujours avec l'idée qu'une modification diffuse de la perception de la douleur au cours de la migraine puisse être liée à des modifications de la modulation endogène de la nociception, elles-mêmes favorisant l'évolution vers la chronicité, nous avons voulu savoir si les patients migraineux chroniques présentaient une altération de CIDN.

Question 3 : Existe-t-il une altération des CIDN chez les patients migraineux chroniques ?

Enfin, l'implication de l'abus médicamenteux dans les modifications observées nécessitait d'être explorées.

Question 4 : L'abus médicamenteux influence t'il la perception de la douleur en dehors du territoire trigéminal et les CIDN ?

B. Névrалgie du Trijumeau

Le modèle de douleur paroxystique que constitue la névrалgie du trijumeau, dont la caractéristique principale dans sa forme dite « classique », est l'existence d'une zone allodymique mécanique dynamique, nous a semblé être un outil pour accéder à la compréhension des douleurs paroxystiques segmentaires.


Nous avons donc choisi d'explorer des patients atteints de Névrалgie Trigéminal Classique, pour tenter de déterminer le rôle respectif de 3 facteurs dans la pathogénie : la compression, la démyélinisation et la déafférentation des rameaux dentaires. La question principale est de savoir si ces facteurs doivent tous coexister ou si un des facteurs est prépondérant dans la survenue de la pathologie.

ARTICLE 1

Nous avons dans un premier temps cherché à caractériser de façon systématique l'allodynie associée à la migraine épisodique. Si de nombreuses études ont en effet décrit l'existence de phénomènes allodyniques chez les migraineux, peu nombreuses sont celles qui se sont intéressées à leurs décours à la fois spatial et temporel ainsi qu'aux modalités concernées par ces manifestations. Or ce prérequis nous a semblé nécessaire, les mécanismes recrutés pouvant être différents selon le type et la répartition de l'allodynie identifiée.

Pour cela nous avons utilisé un autoquestionnaire rempli pendant la crise, par des patients migraineux épisodiques. Cette étude nous a permis d'identifier que les phénomènes allodyniques pouvaient, au cours de la crise de migraine, s'étendre bien à distance du territoire trigéminal. Cette extension se faisant avec l'augmentation d'intensité de la douleur et concernant des modalités différentes selon le territoire concerné (plutôt mécanique dans le territoire trigéminal et thermique à distance du territoire trigéminal), il a été évoqué la possibilité que des mécanismes différents puissent être recrutés avec l'augmentation d'intensité de la douleur. Notamment l'hypothèse d'une altération des mécanismes modulateurs descendants d'origine suprasegmentaire est soulevée.

Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients?

Cephalalgia
 30(7) 881–886
 © International Headache Society 2010
 Reprints and permissions:
 sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.02008.x
 cep.sagepub.com


N Guy^{1,2,3}, AR Marques^{1,2,3}, T Orliaguet^{1,2,3}, M Lanteri-Minet^{1,4},
 R Dallel^{1,2,3} and P Clavelou^{1,2,3}

Abstract

Cutaneous allodynia (CA), pain in response to innocuous cutaneous stimuli, is recognized as a sign of central sensitization during migraine episodes. It is either restricted within the pain area on the ipsilateral head, or extends within and outside the head. Moreover, CA can be elicited in response to thermal (heat or cold) and/or mechanical stimuli. This raises the question as to whether cephalic and extracephalic CAs share the same properties. We assessed cephalic and extracephalic CAs in migraine episodic patients using a questionnaire completed at home during migraine attacks. A total of 67 episodic migraine patients (58 women, nine men; 40 ± 13 years old) addressed all questions in the questionnaire. Forty-nine patients (73%) cited one or more allodynic symptoms during or immediately after the migraine attack. Almost all 49 patients reported cephalic CA, whereas 24 (49%) also reported extracephalic CA. Occurrence and extension of CA correlated ($P=0.005$) with headache intensity. Modalities of cephalic and extracephalic CA were different ($\chi^2=12.03$; $P=0.002$), extracephalic CA being mostly thermal (75%) whereas cephalic CA was mostly mechanical (92%). This suggests that cephalic and extracephalic CAs involve different mechanisms.

Keywords

Headache, trigeminal, descending control, thermal allodynia, mechanical allodynia

Date received: 13 May 2009; accepted: 31 July 2009

Introduction

Cutaneous allodynia (CA), perception of pain when a non-noxious stimulus is applied to normal skin, is common in migraine. Recently, it has attracted intense interest because it is recognized as a sign of central sensitization during migraine episodes and a risk factor for progression into chronic migraine.

Numerous studies, using quantitative sensory testing (QST) and/or a questionnaire [see (1,2) for review], have now reported CA in episodic migraine patients, although with very different prevalence. Using a semistructured interview, CA was found in 50–75% of episodic migraine patients (3–5). In studies using the QST, the prevalence of allodynia ranged from 20 to 80% (4,6–9). Other studies, using a questionnaire that is completed by patients at home during migraine attack, found CA in 63–75% of episodic migraine patients. (8,10,11). This variability is, at least, imputable to methodological differences in definition and evaluation of allodynia (12), and the size and type of population under study (1).

However, CA in episodic migraineurs can be restricted to the pain area on the ipsilateral head or

occur within and outside the head (3,6,8). Moreover, CA can be elicited in response to thermal (heat or cold) and/or mechanical stimuli (6). This raises the questions as to how cephalic and extracephalic CAs relate to migraine and whether they share the same features. In the present study, using a questionnaire very similar to that of Jakubowski et al. (4) and Ashkenazi et al. (8), we addressed two questions: (i) what is the prevalence of cephalic and extracephalic CA in a cohort of headache out-patients of a Neurology Department in a University Hospital, and is the occurrence of allodynia related to any feature of episodic migraine?; and (ii) what are the clinical features of cephalic and

¹Inserm, U929, Clermont-Ferrand, F-63000 France.

²Université Clermont I, Clermont-Ferrand, F-63000 France.

³CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000, France.

⁴CHU Nice, Nice, F-06002, France.

Corresponding author:

Pr. Radhouane Dallel, Inserm U929 Neurobiologie de la douleur trigéminal, Faculté de Chirurgie Dentaire, 11 boulevard Charles de Gaulle, 63000 Clermont-Ferrand, France.
 Email: radhouane.dallel@u-clermont1.fr

extracephalic CA that develop during the course of migraine attacks?

Methods

The study was approved by the local Ethics Committee (Auvergne). We recruited patients from our out-patient clinic who met the International Classification of Headache Disorders, 2nd edn criteria for episodic migraine. Excluded from the study were patients with traumatic or neuropathic disorders and any sensory symptoms unrelated to migraine. Allodynia was assessed using a questionnaire. The questionnaire and cover letter explaining the aim of study (description of symptoms in relation to migraine pain to better understand the mechanisms underlying this disease) were mailed to all patients on the same day. Patients were instructed (i) to read carefully the questionnaire before the first migraine attack, (ii) to fill it when having an acute migraine attack, (iii) to notice the time at which the questionnaire was filled, and (iv) when completed, to mail it back to the clinic.

The questionnaire included information on demographic features (age, gender), headache history (estimated number years with headache, estimated frequency), characteristics of migraine attack (location, intensity, time of onset and end of attack), and migraine treatment (acute treatment of migraine, preventive treatment of migraine, onset of pain relief). Global headache intensity was scored on a scale from 0 (no pain) to 10 (extremely intense).

The questionnaire assessed symptoms of cephalic CA as follows: do you experience pain or unpleasant sensation on your skin during a migraine attack when you engage in any of the following activities (Yes, No, or Not Applicable): combing your hair; pulling your hair back (e.g. ponytail); shaving your face; wearing eyeglasses; wearing contact lenses; wearing earrings; wearing necklaces; wearing anything tight on your head or neck (hat, scarf); wearing a finger ring; taking a shower (when shower water hits your face); resting your face on the pillow on the side of the headache; being exposed to heat (e.g. cooking; placing heating pads on your face); or being exposed to cold (e.g. breathing through your nose on a cold day; placing ice packs on your face).

The questionnaire also assessed symptoms of extra-cephalic CA as follows: do you experience pain or unpleasant sensations outside the face during a migraine attack when you engage in any of the following activities: wearing tight clothes, wearing anything on your arm or wrist (bracelet, watch), being covered with a heavy blanket; taking a shower; being exposed to heat, being exposed to cold. If you experience pain or unpleasant sensation on your skin outside the face,

does it take place on the left/right arm, hand, leg, foot or trunk? Patients had to select the best proposition. Patients reporting at least one of these clinical indicators were considered as allodynic.

Results are expressed as mean \pm S.E.M. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test, one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a post hoc Student–Newman–Keuls test or χ^2 test. The level of significance was set at $P < 0.05$.

Results

Of the 130 enrolled episodic migraine patients, 67 completed all the questions in the questionnaire (58 women, nine men). Mean age was 40 ± 2 years (range 16–69). They had 16 ± 2 years of episodic migraine history. They estimated that they suffered 6.0 ± 0.6 attacks/month (range 1–12). The duration of the migraine attack was 10.3 ± 2.1 h (range 30 min to 72 h) and its intensity 4.6 ± 0.3 on a scale from 0 (no pain) to 10 (extremely intense). The acute treatment of migraine attack mostly involved either triptans or non-steroidal anti-inflammatory drugs or both (Table 1). The patients filled the questionnaire 7.6 ± 1.7 h after the onset of the migraine attack. The majority (64%) of patients filled the questionnaire right at the end of the attack. On average, the delay between the end of migraine attack and questionnaire completion was 5 ± 1 h.

Of the 67 patients, 49 (73%) cited one or more symptom of skin hypersensitivity (allodynia) during or immediately after (within 24 h) the migraine attack (Fig. 1, Table 2). Allodynic symptoms involved cephalic (scalp, face, neck, ears) and/or extracephalic (limbs, trunk) territories (Fig. 1). Of the 49 patients classified as allodynic, 48 (98% of allodynic patients) reported cephalic, 24 (49%) pure cephalic allodynia, 24 (49%) both cephalic and extracephalic and one (2%) pure extracephalic allodynia. There is a correlation ($P = 0.005$) between the intensity of headache pain and the location/extension of allodynia, with pain intensity progressively increasing for non-allodynic

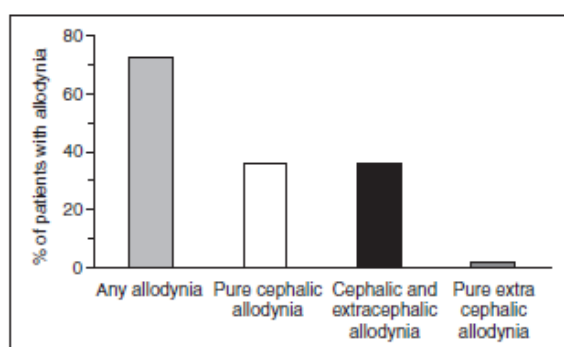
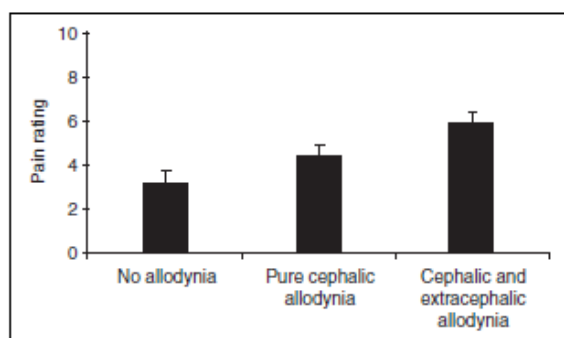
Table 1. Types of medication used for treating acute migraine attacks

Medication used	Number of patients (%)
NSAIDs	11 (16)
Triptans	17 (25)
Triptans + NSAIDs	19 (29)
Others	12 (18)
None	8 (12)
Total	67 (100)

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of migraine attacks in patient with or without cutaneous allodynia

Variables (\pm S.E.M.)	Non-allodynic patients $n = 18$	Allodynic patients $n = 49$	P-value
Gender (male/female)	2/16	7/42	0.98
Age (years)	44 \pm 3	38 \pm 2	0.096
Attack intensity (0–10 scale)	3.1 \pm 0.6	5.0 \pm 0.4	0.016
Duration of migraine (years)	18 \pm 4	16 \pm 3	0.62
Attacks frequency of migraine/month	6.4 \pm 1.2	6.2 \pm 0.7	0.66
Delay of pain relief (min)	117 \pm 29	155 \pm 29	0.36
Delay of pain free (min)	626 \pm 315	616 \pm 132	0.98
Duration of preventive treatment of migraine (months)	25 \pm 11	40 \pm 10	0.32

**Figure 1.** Percentage of migraine patients with allodynia.**Figure 2.** Migraine attack intensity in allodynic and non-allodynic patients.

(3.1 \pm 0.6), pure cephalic allodynic (4.4 \pm 0.5) and extracephalic allodynic (5.9 \pm 0.5) patients (Fig. 2). Furthermore, patients with extracephalic allodynia had a lower frequency of attacks than patients with pure cephalic allodynia ($P = 0.027$; Table 3). On the other hand, the presence of allodynia was unrelated to attack frequency, delay for pain relief and pain free, treatment of migraine attack, duration of preventive treatment of migraine, disease duration and age (Table 2).

The modalities of cephalic and extracephalic CA are different ($\chi^2 = 12.03$; $P = 0.002$). Cephalic CA was mostly mechanical (92%). Prominent scalp symptoms were: sensitivity to touch; soreness or tenderness; difficulty brushing, combing, or washing hair; difficulty lying with head resting on the side of allodynia; and circumscribed area of hypersensitivity and tenderness. Mechanical allodynia was either isolated or associated with thermal allodynia in 52% and 40% of the patients, respectively. Pure thermal allodynia was rarely reported (8%) (Fig. 3). Extracephalic allodynia (including trunk or limbs bilaterally in 2/3 of patients) was mostly thermal (75%). Thermal allodynia could be alone (42% of patients) or associated with mechanical allodynia (33% of patients). Pure mechanical allodynia was observed in only 25% of extracephalic allodynic patients.

Discussion

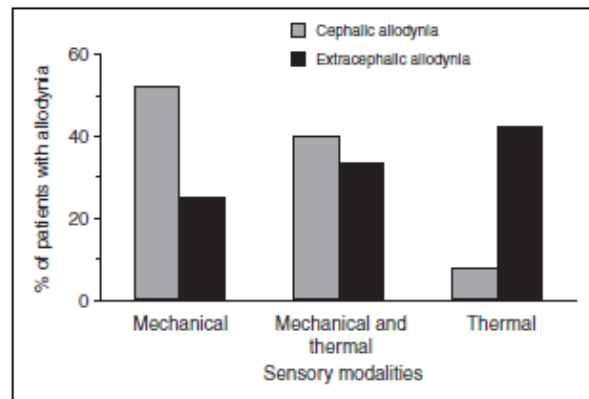
We assessed the presence, localization and features of CA in patients with episodic migraine using a questionnaire. CA was observed in 73% of patients. The two main findings of this study are that (i) the location of CA—cephalic and cephalic + extracephalic—is correlated with the intensity of headache pain, and (ii) cephalic allodynia is mostly mechanical, whereas extracephalic allodynia is mostly thermal.

We used a questionnaire. The reliability of the questionnaire in identifying allodynia has recently been validated by comparing its outcome with that of QST (4,8). Thus, the questionnaire appears to be highly reliable in detecting allodynic patients.

The prevalence of allodynia here is similar to that previously observed in migraineurs seeking secondary and tertiary care (4,8), but slightly higher than that reported in a population-based study (11). Interestingly, however, these are two different types of population with the patients from subspecialty headache clinics (i.e. highly selected populations probably with more severe migraines) showing the highest prevalence of CA.

Table 3. Demographic and clinical characteristics of migraine attacks in patients with pure cephalic allodynia or patients with cephalic and extracephalic allodynia

Variables (\pm S.E.M.)	Pure cephalic allodynic patients $n=24$	Extracephalic allodynic patients $n=25$	P-value
Gender (male/female)	3/21	4/21	1.00
Age (years)	39 ± 3	37 ± 3	0.62
Attack intensity (0–9 scale)	4.4 ± 0.5	5.9 ± 0.5	0.045
Duration of migraine (years)	18 ± 3	14 ± 2	0.25
Attack frequency of migraine/month	7.2 ± 0.9	4.5 ± 0.7	0.027
Delay of pain relief (min)	144 ± 37	157 ± 45	0.83
Delay of pain free (min)	638 ± 205	594 ± 168	0.43
Duration of preventive treatment of migraine (months)	42 ± 12	37 ± 19	0.83

**Figure 3.** Sensory modality of allodynia.

Our results show that the presence of CA is not related to the frequency of migraine attack, disease duration or age but with the intensity of headache pain. This last result is in agreement with previous work (7–9,11). We have shown here, in addition, that the location—and probably the extension from cephalic to cephalic and extracephalic—of CA is correlated with pain intensity.

The triptans, a family of 5HT_{1B/1D} receptor agonists, are commonly prescribed migraine drugs. For many migraine patients, however, triptan therapy appears to provide complete pain relief in some attacks but not in others. Burstein et al. (13) have shown that it is the presence of allodynia that is detrimental to successful triptan therapy. However, this conclusion has recently been challenged (14–16). Moreover, others have shown that headache intensity at treatment intake, rather than allodynia, significantly influences most outcome measures in attacks treated with triptans (9,17). Our result, that the presence of CA is related to the intensity of headache pain, can account for these apparently contradictory results. On the one hand, patients who develop allodynia during the course of an attack

might thus have the highest headache intensity at treatment intake, and they should be rendered pain free when triptan therapy is administered before rather than after the establishment of cutaneous allodynia and high-intensity pain. On the other hand, those who never develop allodynia and have low headache intensity are likely to be rendered pain free at any time after the onset of pain.

Very few studies have actually assessed the anatomical location of CA in migraine. Burstein et al. (6) initially found allodynia in extracephalic areas in 73% of allodynic patients. Extracephalic CA has since been reported in patients with episodic (26.5% of patients (3); 49% in the present study) as well as chronic migraine [66% of patients (18)]. The nature of such a symptom is reminiscent of the fibromyalgia syndrome, characterized by diffuse pain. Fibromyalgia is observed in 22–36% of migraine patients (10,19). It has been hypothesized that episodic migraine and fibromyalgia belong to the same disorder (19,20) and that a common mechanism underlies the widespread hypersensitivity in fibromyalgia and migraine patients.

Cephalic and extracephalic allodynia exhibit different features, with the former being mostly mechanical (92% of patients) and the latter thermal (75% of patients). That cephalic allodynia is mostly mechanical is consistent with previous studies using either QST (4,6,7) or questionnaire (4,8). Also, Burstein et al. (6), using QST, found that extracephalic CA is mostly thermal (~60% of their patients). Interestingly, it has been reported that migraine patients have a lower heat pain threshold within 24 h before their next migraine attack, compared with paired interictal recording, for the forehead, neck and hand (21). Similarly, widespread thermal hypersensitivity has also been reported in fibromyalgia (22).

Thus, patients with episodic migraine can exhibit both cephalic and extracephalic CA, but the occurrence of cephalic and extracephalic CA is correlated with

headache intensity. The modalities of these two CAs are different. This suggests that cephalic and extracephalic CA involve different mechanisms recruited by different levels of pain experience.

That in patients suffering from chronic painful neuropathies and in normal subjects with acute experimental chemogenic pain the severity of mechanical allodynia correlates with the intensity of background pain (23) suggests that the greater the pain experience is the greater the consecutive changes in nociceptive pathways are. A short barrage of nociceptor input, very much like that occurring during a migraine attack, is known to induce central sensitization, a form of use-dependent synaptic plasticity that outlasts afferent activation (24). One manifestation of such central sensitization is mechanical allodynia (6). Thus, use-dependent central sensitization, which probably follows the persistent excitation of unmyelinated primary afferents during the migraine attack, may account for cephalic mechanical allodynia. On the other hand, the mechanisms underlying extracephalic CA remain poorly understood. Extracephalic CA has been suggested to result from the hyperexcitability of cortical and subcortical brain regions (6). A recent animal study has shown that chemical inflammation of the dura elicits cephalic CA that extends beyond the trigeminal dermatome (25). Such extracephalic hypersensitivity requires the rostral ventromedial medulla (RVM), the chemical inflammation of the dura activating RVM pain-facilitating 'on' cells. In accordance with these findings, functional imaging studies (26,27) performed on migraineurs show dysfunction of brainstem structures [i.e. the periaqueductal grey matter (PAG) and the nucleus cuneiformis (NCF)], that are prominent components of pain modulatory pathways (23). The RVM receives inputs from the PAG and NCF, and exerts bi-directional control over nociception under different physiological and pathophysiological conditions (28). Thus, we propose that the pronociceptive role of the descending modulatory circuit is critical for the development of extracephalic CA associated with headache. This is consistent with the evidence that thermal allodynia is mediated by C and A δ nociceptive fibres and descending control that originates from the PAG is highly selective for C and A δ nociceptive input (29). Amongst the many neurotransmitters in the brain, the serotonergic system from the RVM has been implicated in migraine and fibromyalgia pathophysiology (30). Interestingly, one animal study has found that mice deficient in the serotonin transporter develop mechanical allodynia, but not thermal hyperalgesia after the nerve injury (31). Dysregulation of the serotonin transporter has also been reported in migraine (32) and fibromyalgia (33) patients. Altogether, these observations lead to the hypothesis

that alteration of the serotonin transporter is one of the factors determining the development of thermal hypersensitivity in chronic pain states.

In summary, the present study has confirmed that cephalic and extracephalic CA are common in episodic migraine. It provides evidence for their occurrence being correlated with headache intensity and their modality being different. This suggests that cephalic and extracephalic CA involve different mechanisms, at different levels of the brain. Thus, assessing the localization and modality of CA might be pivotal to our understanding of migraine pathophysiology and the treatment of patients.

Acknowledgements

We thank Pr A. Artola for helpful comments on this manuscript and A. M. Gaydier for secretarial assistance. This work was supported by funding from Inserm, MENESR, CHU Clermont-Ferrand and Université ClermontI (France).

References

1. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 395–408.
2. Young WB. Allodynia as a complication of migraine: background and management. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 3–9.
3. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 2004; 63: 848–52.
4. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology* 2005; 65: 1419–22.
5. Lovati C, D'Amico D, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Bertora P, et al. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol Sci* 2007; 28(S2): S220–1.
6. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–24.
7. LoPinto C, Young WB, Ashkenazi A. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 852–6.
8. Ashkenazi A, Silberstein S, Jakubowski M, Burstein R. Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia* 2007; 27: 325–9.
9. Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P, et al. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia* 2008; 28: 1095–105.
10. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Costantini F, Vecchio E, Prudenzano MP, et al. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia* 2009; 29: 453–64.

11. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63: 148–58.
12. Burstein R, Jakubowski M. Almotriptan efficacy in migraine with allodynia: a critique of Schoenen et al. *Cephalalgia* 2009; 29: 1019–20.
13. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19–26.
14. Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008; 28: 1031–8.
15. Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment: results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007; 27: 1055–60.
16. Cady RK, Martin VT, Géraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP, et al. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache* 2009; 49: 687–96.
17. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine—'Act when Mild (AWM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008; 28: 383–91.
18. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, Burstein R, Young WB. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia* 2007; 27: 111–17.
19. Ifergane G, Buskila D, Simiseshvily N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 451–6.
20. Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, Munno I, Dalfino L, Causarano V. Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive 'continuum' of non organic chronic pain? About 100 clinical cases. *Neurol Sci* 2004; 25(S3): S291–2.
21. Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, Helde G, Hagen K, Stovner LJ. Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1199–205.
22. Smith BW, Tooley EM, Montague EQ, Robinson AE, Cosper CJ, Mullins PG. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain* 2008; 140: 420–8.
23. Koltzenburg M, Torebjörk HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994; 117: 579–91.
24. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–9.
25. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang ET, Fioravanti B, De Felice M, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol* 2009; 65: 184–93.
26. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658–60.
27. Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS ONE* 2008; 3: e3799.
28. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds) *Wall and Melzack's textbook of pain*. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2006, p.125–58.
29. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60: 214–25.
30. Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1996; 398: 373–9.
31. Vogel C, Mössner R, Gerlach M, Heinemann T, Murphy DL, Riederer P, et al. Absence of thermal hyperalgesia in serotonin transporter-deficient mice. *J Neurosci* 2003; 23: 708–15.
32. Schuh-Hofer S, Richter M, Geworski L, Villringer A, Israel H, Wenzel R, et al. Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs. *J Neurol* 2007; 254: 789–96.
33. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Mascia G, Fabbrini L, Italiani P, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R99.

ARTICLE 2

En crise, les manifestations allodymiques sont susceptibles de s'étendre à distance du territoire trigéminal avec l'augmentation en intensité de la douleur. Cela laisse supposer, notamment de part le caractère thermique de l'allodynie, l'implication possible de modifications dans la modulation descendante de la nociception. Or, l'existence d'une allodynie lors des crises de migraine serait un facteur de risque d'évolution vers la chronicité. Nous avons donc voulu savoir s'il existait au cours de la migraine chronique, une altération de la perception des informations nociceptives en dehors du territoire trigéminal, et si ces altérations étaient en lien avec une altération des contrôles inhibiteurs descendants. Enfin, la place de l'abus médicamenteux, cofacteur de chronicité, restait également à définir.

A ce titre nous avons recruté 12 patients migraineux en situation de chronicité avec abus de traitements de crise (tels que définis par les critères ICHD-II- révisés), 12 patients migraineux épisodiques et 12 patients contrôles. Leur perception de la douleur a été évaluée en dehors du territoire trigéminal (main) pour les modalités mécanique (Von Freys électronique) et thermique (laser YAP). La somme totale de douleur générée par des stimulations répétées sous forme de blocs de 4 stimulations (une stimulation toute les 5 sec) toutes les 25 secondes pendant 10mn, a été quantifiée (le patient mesurant la douleur après chaque bloc de 4 stimulations par une EVA). L'intensité de la stimulation laser était choisie pour chaque patient comme étant celle capable de générer une douleur comprise entre 3 et 6 à la fin du bloc de 4 stimulations. Cette adaptation de l'intensité de stimulation pour chaque patient permettait d'éviter qu'une éventuelle sommation temporelle accrue de la douleur, ne rende intolérable une stimulation au seuil du fait de la répétition. Puis, l'amplitude des CIDN a été étudiée par l'utilisation d'un stimulus conditionnant hétérotopique (immersion du pied 10 mn à 8°C), sur la douleur générée par chaque bloc de stimulation laser (stimulation test).

Chaque patient a subi une deuxième mesure des CIDN lors d'une situation contrôle avec une stimulation conditionnante neutre (immersion du pied dans de l'eau tiède 30°C)

L'ensemble de ces mesures a été faites pour les trois groupes. Les patients migraineux chroniques avec abus ont ensuite été sevrés de leur traitement de crise, pour permettre, 3 semaines plus tard, une nouvelle de la perception douloureuse et de l'amplitude de leur CIDN.

Les paramètres psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme et addiction) étaient mesurés par des échelles spécifiques validées.

Cette étude a permis ainsi de montrer, que l'ensemble des patients migraineux quelle que soit la fréquence de leur crises, ont une augmentation de la perception de la douleur (hyperalgésie), thermique et extratrigéminal, témoignant d'une sensibilisation centrale. Les migraineux épisodiques ont une diminution de l'effet CIDN témoignant d'une altération de la modulation descendante. Cette

diminution des CIDN est corrélée à la fréquence des crises. De façon surprenante, les patients migraineux chroniques avec abus médicamenteux ont un effet CIDN se rapprochant de celui des patients non migraineux. Le sevrage en antalgique a un effet paradoxal, car il permet aux patients en état de chronicité de revenir à une situation de crises épisodiques mais en parallèle, on constate une perte de l'effet CIDN.

Ainsi, nous sommes amenés à formuler l'hypothèse que l'abus d'antalgique puisse favoriser la répétition des crises par une action sur les afférences périphériques primaires ou sur le cortex, mais pas sur la modulation descendante.

Lorsque l'effet CIDN toutefois est amélioré par les prises régulières d'antalgiques et traitement de crise, cela ne suffit pas à reverser l'état d'hyperalgésie extratrigeminale. Ainsi la sensibilisation centrale qui apparaît comme une constante chez le migraineux est un phénomène indépendant, non modulable par l'inhibition descendante. Elle pourrait être liée à une facilitation tonique descendante permanente, alors que la modulation inhibitrice descendante, elle, est à même d'être altérée par la fréquence des crises mais aussi améliorée par les prises itératives de traitement de crise.

**PARADOXICAL EFFECTS OF MEDICATION OVERUSE ON PAIN
PERCEPTION AND PAIN MODULATION IN MIGRAINE PATIENTS**

Nathalie GUY^{1,2,3}, Pierre CLAVELOU^{1,2,3} Radhouane DALLEL^{1,2,3}

Address: ¹Inserm, UMR 1107 Neuro-Dol, Douleur Trigéminal et Migraine, Clermont-Ferrand, F-63000 France; ²Université Clermont1, Clermont-Ferrand, F-63000 France; ³CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000 France

Manuscript information: 26 pages, 4 figures, 2 tables

Corresponding authors:

Pr. Radhouane DALLEL, email: radhouane.dallel@udamail.fr

Pr. Pierre CLAVELOU, email: pclavelou@chu-clermontferrand.fr

INSERM UMR 1107, Neuro-Dol, Douleur Trigéminal et Migraine

Faculté de Chirurgie Dentaire, 11 boulevard Charles de Gaulle,

63000 Clermont-Ferrand, France

Telephone: (33) 4 73 17 73 13

Fax: (33) 4 73 17 73 06

ABSTRACT

Migraine overuse headache (MOH) manifests itself as an increase in the frequency of migraine attacks associated with repeated consumption of acute migraine treatment. The pathophysiology and role of medication in MOH are poorly understood. We studied pain perception and diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in healthy volunteers (HV), episodic migraine (EM) and MOH patients before and 3 weeks after withdrawal of medications.

A total 36 female participants (12 HV, 12 EM and 12 MOH) were included in a 2 session-protocol. To assess DNIC, blocs of 4 thermal test stimuli (Nd:YAP laser stimulator, diameter 5 mm; duration 2 ms) were delivered at 0.2 Hz on the back of the left hand, repeated every 25 sec for 30 min, at an intensity producing a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS). Between the 10th and 20th min, the contralateral foot was immersed into a water bath (conditioning stimulus) at neutral (30°C) or noxious cold (8°C; DNIC session) temperature, randomly on different days. Pain summation to repetitive thermal stimuli was assessed on responses to trains 1-15.

Both EM and MOH patients have normal mechanical and thermal pain threshold, but enhanced pain perception to repetitive painful stimuli. EM patients also demonstrated smaller DNIC than both HV and MOH patients. Three weeks after medication withdrawal, MOH patients exhibited a significant reduction in the number of headache days per month, which was associated with a paradoxical loss of DNIC.

These data suggest that episodic migraine is associated with high pain ratings for painful stimuli and impaired descending pain inhibition. Interestingly, though medication overuse worsens migraine, it is not associated with such impairment. Thus, medication overuse might prevent migraine-induced impairment in descending control of pain.

Key words: migraine, medication overuse headache, DNIC, anxiety, pain summation, pain modulation

INTRODUCTION

Migraine headache is one of the most complex diseases, pertaining to its wide range of clinical features, multifactorial genetics and influence of environmental factors. The mechanisms underlying the genesis of migraine pain remain enigmatic. Migraine could be particularly disabling when it becomes chronic. Chronic migraine, in the second edition of the International Classification of Headache Disorders (ICDH-II), is classified as a complication of migraine occurring for 15 days/month, since at least 3 months. This situation occurs for 3% of episodic migraineurs (Bigal and Lipton, 2008; Manack et al., 2009; Lipton et al., 2009).

Numerous modifiable risk factors able to promote chronic migraine are identified among which: attack frequency, psychiatric co-morbidities such as anxiety, depression, addictive compartment and medication overuse (Bigal et al., 2006, 2009). Then, when one or more drugs used for acute and/or symptomatic headache treatment is regularly overused for more than 3 months, it can lead to medication overuse headache (MOH) (ICHD-II, 2004). There is an overlap between chronic migraine and MOH for about 65% of patients (Diener and Limmroth, 2004). Moreover, whether medication abuse is an intrinsic cause of chronicity or a consequence of migraine progression is not elucidated.

During last decades, cephalic as well extracephalic cutaneous hypersensitivity has been reported during migraine attacks (for review, see Lovati et al., 2009). Cutaneous allodynia (pain evoked a non-noxious stimulus) is recognized as a sign of central sensitization during migraine episodes and a risk factor for progression into chronic migraine (Bigal et al, 2006, 2008). Preclinical studies have shown that repeated or continuous treatment with antimigraine drugs results in a development of cutaneous allodynia in response to migraine triggers, even weeks after discontinuation of the antimigraine drug (De Felice et al., 2011).

Additionally, descending facilitation is critical for the expression of cutaneous allodynia and may mask the expression of diffuse noxious inhibitory controls (De Felice et al., 2011; Okada-Ogawa et al., 2009).

However, there are very few clinical studies providing conflicting results on the role of medication overuse on pain processing in migraine patients. For instance, de Tommaso et al. (2007) reported impaired DNIC in migraine patients that had discontinued drug overuse for at least two months. On the other hand, Perrotta et al. (2010) found a facilitation of spinal cord pain processing and impairment of DNIC in MOH patients that was improved after medication withdrawal. Thus, the physiopathology and role of medication in MOH are poorly understood. The aim of the present study was to evaluate pain perception and diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in healthy volunteers (HV), episodic migraine (EM) and MOH patients, before and 3 weeks after withdrawal of medications.

METHODS

Study population

Study subjects were recruited from the neurology department of the Clermont Ferrand University Hospital (France). After the first approach to our center, all patients are request to monitor the frequency of headache and of symptomatic treatment intake using a diary on a daily basis over a 3 months selection period. All subjects selected for the study gave their informed consent prior to their inclusion, according to the 1964 declaration of Helsinki. The regional ethic committee “CCP Sud-Est” approved the study.

Three groups of subjects were recruited: healthy volunteers (HV), episodic migraine without aura (EM), and medication overuse headache (MOH). Migraine diagnosis was consistent with the criteria of the International Headache Society (IHS) and the diagnosis of MOH was based upon the revised International Classification of headache Disorders, second edition (ICHD-II). As the definition of MOH covers two different clinical entities, tension type headache and migraine, we studied only patients with migraine as primary headache.

Because migraine is mostly women pathology and because DNIC may be sex specific, we include exclusively women between ages 18 and 65 years. All patients were free of neurological dysfunction or other chronic pain disease and all tests were performed during follicular phase of cycle. Main exclusion criteria in all groups were the following: treatment with tricyclic antidepressants or serotonin reuptake inhibitors, alcohol or drug addiction, and pregnancy. All physiological explorations were performed in EM and MOH patients at more than 24 hours of acute migraine attack. If an attack happened within the 24 hours after test, it was asked patient to call investigator. In MOH group, because of near continuous headache, patients could experience headache at exploration time.

Questionnaires

Standard demographic information, number years of headache, prophylactic and attack medication used before inclusion, were collected. In addition, all subjects completed a psychological assessment with:

- Beck Depression Inventory short form (BDI-SF): The BDI (Beck et al., 1961) is one of the most widely used self-rating scales for measuring depression (Richter et al., 1998). Beck and Steer proposed that the use of the 13 items of cognitive-affective subscale alone (BDI-SF) is sufficient to assess depression. Each item is scored from 0 to 3 and it is suggested that scores higher than 10 are associated with depression state.
- State trait inventory anxiety (STAI YA form) is a 20 items (scored from 1 to 4) self-administered questionnaire that can measure state anxiety. Normative values (Spielberger, 1983) were: 20-39 for low anxiety score, 40-59 for moderate anxiety scores and 60-80 for high anxiety score.

Migraine patients also completed 3 other scales:

- Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan, 1995): a 13 items self-report scale derived from definitions of catastrophizing. PCS instructions ask patients to indicate the degree to which they experienced each of 13 thoughts or feelings when experiencing pain on a five-point scale with the endpoint 0: not at all and 4: all the time. PCS yields a total score range 0-52. A cut off score of 30 represents clinically relevant level of catastrophizing.
- Headache Impact Test (HIT-6): Physical, social, and emotional impact of headaches was assessed using a validated French version of the 6-items short-form Headache Impact Test (HIT-6) questionnaire. Headache functional impact was considered mild, moderate, or severe when the HIT-6 score was <50, 50-59, or > 60, respectively (Yang et al., 2011).
- Medication Dependence Questionnaire in Headache patients (MDQ-H): questionnaire is constructed around 21 items, grouped into seven factors corresponding to the seven

diagnostic criteria for dependence according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) : “withdrawal”, “tolerance”, “dyscontrol”, “quantity”, “activity reduction”, “loss of time”, “consequences”. There is no clear cut off but the global score predicted the number of treatment units, number of headache and emotional distress. In validation study, MDQ-H score was near 80 for MOH patients and 50 for episodic migraine patients (Radat et al, 2006).

-

All patients and control were sat quietly in a room maintained at a constant temperature (23°C).

Pain measurement

We assessed both extracephalic mechanical and thermal pain thresholds. Mechanical stimulation was applied on the back of the non-dominant hand using an electronic algometer (electronic von Frey; Bioseb, France). The strain gauge was connected to a plastic sterile cone (Eppendorf, Hamburg, Germany), the tip of which was applied perpendicularly to the studied skin area. The punctate pressure was gradually increased with a constant slope under visual control of the pressure value up to the detection of mechanical pain threshold. Threshold was defined as the lowest pressure that produced a sensation of pain. Each threshold value was average from three separate consecutive measurements at different points in the test area.

Thermal pain threshold was evoked by laser stimulation of the back of the non-dominant hand using YAP laser stimulator (fiber–optic guidance, diameter 5 mm; duration 2 ms). The stimulator with optic-fibre guidance was placed on a skin area of about 6 cm² at the dorsal aspect of the hand. Cutaneous heat stimuli were applied in incremental intensities in steps of

0.25 J, starting at a minimum of 0.75 J and reaching a maximum of 2 J. Threshold was defined as the lowest intensity that produced a sensation of pain.

Descending pain modulation

Descending modulation of pain can be examined by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). DNIC are sustained by a complex loop, which involves supraspinal structures since, unlike segmental inhibitions, they are not observed in animals in which the cord has previously been transected at the cervical level (Le Bars, 2002). This pain-inhibitory system can be easily triggered in an experimental setting.

In the present study, to assess DNIC, blocks of 4 thermal test stimuli (Nd:YAP laser stimulator, diameter 5 mm; duration 2 ms) were delivered at 0.2 Hz on the back of the left hand, repeated every 25 sec for 30 min, at an intensity producing a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS). The laser beam was moved (~ 1 cm) after each block to avoid spatial summation. After each block of stimulation subjects or patients were asked to score pain on 0-10 VAS scale. The lowest laser energy able to produce a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS) was determined (~10 min before measure of DNIC) by applying first one bloc of 4 thermal test stimuli (spaced 5 sec each) at intensity just below the pain threshold. Thereafter, the intensity of the stimulation was adjusted according to patient response.

Between the 10th and 20th min, the contralateral foot was immersed into a water bath (conditioning stimulus) at neutral (30°C) or noxious cold (8°C; DNIC session) temperature, randomly on different days. The water was constantly re-circulated to prevent laminar warming around the immersed foot. Patients and healthy volunteers were asked to rate the cold pain with numeric scale (0 to 10) immediately after the end of immersion (Fig.1).

In each sequences, the poststimulus histograms (PSTHs) built from the first to 15th responses were used for studying the unconditioned response, those built from the responses

to 16th to 45th stimuli for studying DNIC. To assess the effect of conditioning stimulation, the 16th to 20th, 21th to 25th and 26th to 30th responses were considered. Posteffects were measured on the 31th to 35th, 36th to 40th and 41th to 45th responses after the end of conditioning stimulation. In each sequence, PSTHs, built from the 16th to 20th (first effect), 21th to 25th (second effect) and 26th to 30th (third effect), and from the 31th to 35th (first posteffect), 36th to 40th (second posteffect) and 41th to 45th (third posteffect) responses, were normalized to that built from the 11th to 15th responses (before conditioning stimulation; baseline).

In the EM patients, the DNIC were performed outside acute migraine attacks. Also, in MOH patients DNIC was determined outside acute migraine attacks before withdrawal treatment and 3 weeks after Withdrawal treatment

Withdrawal management

All MOH patients were hospitalized for the first fifth days of withdrawal and instructed to abruptly stop the intake of medication. Withdrawal was initiated just after first session. During withdrawal period, headache were managed with ice pack on the forehead, and if necessary, sedative medication as hydroxyzine 25 mg/day. At discharge of hospital, patients were asked to continue withdrawal at home, until they can wake up without headache. After, they were allowed to take a triptan at the beginning of the next attack. Preventive therapy was begun 3 weeks after withdrawal, just after the last visit.

Data analysis

We performed the Mann-Whitney rank sum test or Wilcoxon signed rank test for continuous variables. The discrete variables were evaluated using the chi-squared test. One-way ANOVA was used to compare the mean values of VAS scores in response to stimulation

between patients (MOH and EM) and controls. Separate ANOVAs were conducted with group (MOH bWT, EM, control or MOH aWT, EM, control) taken as the factor. We used the Wilcoxon signed rank test for paired data to compare the bWT and aWT VAS scores among the MOH patients, and to compare the number of headache days and treatment intake per month bWT and 1 and 6 months aWT. The VAS scores, during the control session as well as during and after the CPT, were presented as percentages of baseline values. In order to verify the effect of the CPT (painful session) a series of ANOVAs for repeated measurements were performed to compare the VAS scores across the conditioning sessions (the non-painful, painful). Spearman's correlation test was used to look for statistically significant correlations between MOH patient variables such as psychological data, number of headache days per months. The results were expressed as mean values (\pm sem). *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Study population

Forty-two female patients were screened in the present study, of which 36 were included. Six participants were excluded (four in HV group and 2 in MOH group) from the study because their pain test was not sufficiently painful (<3 on VAS). There were 12 participants in each group. No significant differences were found for the age between groups (table 1). The demographic and clinical characteristics of the study population are summarized in table 1.

All patients described migraine-like headaches fulfilling both C and D ICHD-II criteria for migraine pain. Five MOH patients suffered in association tension type headache. In the EM group, migraine pain was bilateral in three patients and unilateral in nine of them. MOH patients complain more frequently bilateral headache (n=9) than pure hemicrania (n=3). This difference was significant (chi-square; p=0.04). The mean history duration of headaches and the mean pain intensity of migraine attacks were similar in both groups. Functional impact of the disease were qualified as moderate (57±2) in EM group and severe (63±2) in MOH group and difference reach near significance (p=0.05).

Acute treatment headache was classified as “non-opioids” (triptans, simple analgesics (NSAID or acetaminophen, alone or both in combination,) or “opioids” (tramadol, codeine) even when associated with non-opioids acute treatment headache. Patients use in majority triptans or simple analgesics with different combination. Opioid consumption was near the same into the two groups (respectively n=3 and n=4 for EM and MOH group) and was always associated with simple analgesics intake.

None EM patients take preventive treatment. At inclusion, only three MOH patients take prophylactic drugs (indoramine (n=1), beta blockers (n=1) and carbamazepine (n=1)). These treatments were kept without any modification of dose during all the study, until discharge.

All MOH patients had completely stopped taking analgesics during withdrawal period. Four of them needed hydroxyzine infusion (25 mg/day) especially on the evening, for sleeping assistance since the first five withdrawal days. Ice pack was used sporadically during hospitalization by all MOH patients.

Psychiatric disorders were more often associated with MOH than with EM patients (table 1). We found the MOH patients have significantly higher BDI, PCS and STAI score than HV subjects and EM patients (table1). The MOH patients obtained a MDQ-H score twice as important as EM patients (table 1). Spearman's rank correlation revealed a higher significant association between the number of headache days and BDI score ($r=0.6$; $p=2.9^{-5}$), STAI score ($r=0.57$; $p=0.0002$), PCS score ($r=0.54$; $p=0.005$), and MDQ-H score ($r=0.7$; $p=6.8^{-6}$).

Extracerebral pain perception

Extracerebral mechanical and laser thermal pain thresholds were similar in all three groups. However, Kruskal-Wallis analysis revealed significant differences between groups for the laser energy able to produce a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS) ($p=0.023$). The results of the Mann-Whitney analyses indicated that EM and MOH patients had respectively significant ($p=0.008$) or almost significant ($p=0.051$) lower laser energy compared with controls, but there were no differences between the headache groups ($P>0.05$).

Interestingly, following repetitive stimulation the pain intensity progressively increased in the all three groups. In HV subjects ($p=0.03$), the pain intensity increased significantly from 4.1 ± 0.4 (first block of stimulation) to 5.1 ± 0.4 (15th block of stimulation), in the EM patients ($P<0.001$) from 4.7 ± 0.4 (first block of stimulation) to 6.3 ± 0.4 (15th block of

stimulation), and in the MOH patients ($P < 0.001$) from 4.8 ± 0.4 (first block of stimulation) to 6.4 ± 0.4 (15th block of stimulation). Peaks were observed at around the 5th, 10th and 12th block of stimulation in HV subjects, EM patients and MOH patients, respectively. EM and MOH patients had significantly greater pain summation to repetitive painful stimuli than HV subject (Fig. 2).

Descending pain modulation

The experimental procedure consisted of sequence during which pain elicited by stimulation of the left hand was measured before, during and after application of either noxious (immersion in water at 8°C) or non-noxious (immersion in water at 30°C) thermal conditioning to the contralateral foot (Fig. 1). All participants experienced the conditioning stimulation as painful (VAS: HV= 8.3 ± 0.1 , EM= 7.1 ± 0.1 , MOH= 8.4 ± 0.1) and achieved the experimental procedures. There was no difference between the all three groups ($p = 0.3$). In all participants, the application of non-painful conditioning stimulation (foot immersion in water at 30°C) did not to induce pain inhibition (Fig. 1).

In HV subjects, the laser-evoked pain was depressed during and slightly after the application of the noxious conditioning stimulation of the contralateral foot whereas non-noxious stimulation had no effect (Fig. 1). Note that the depressive effects appeared rapidly and had their maximum effects during the first minute of the conditioning procedure, and outlast the conditioning period by several minutes. The control level recovered gradually but not completely within 10 min. The pain response was reduced by $49.5 \pm 7.6\%$, $37.0 \pm 5.9\%$ and, $37.5 \pm 6.8\%$ during the 16th to 20th, 21th to 25th and 26th to 30th block of stimulation, respectively (Fig. 3). The magnitude of the DNIC effect was significantly lower in the EM patients. The mean inhibition was $27.2 \pm 7.8\%$, $15.5 \pm 4.1\%$ and, $13.5 \pm 5.6\%$ during the 16th to 20th, 21th to 25th and 26th to 30th block of stimulation, respectively (Fig. 3). DNIC was

not affected in the MOH patients, although it is slightly lower compared to the control group. The mean inhibition was $34.3 \pm 7.1\%$, $26.2 \pm 7.0\%$ and, $22.9 \pm 6.3\%$ during the 16th to 20th, 21th to 25th and 26th to 30th block of stimulation, respectively (Fig. 3).

Withdrawal management

Three weeks after withdrawal, the mean number of headache days/month (from 27.5 ± 1.4 to 8.5 ± 2.6 days/month, $p=0.003$) and tablets intake (from 70.0 ± 14.8 to 9.0 ± 3.0 tablets/month, $p=0.002$) dropped dramatically (Fig. 4B). One patient found no significant improvement of the headache after withdrawal.

All patients initiate a preventive treatment after their last visit, with tricyclic antidepressant (4 patients), valproate (3 patients), topiramate (1 patient), oxerotone (2 patients) beta-blocker (1 patient) and nadolol (1 patient). Six months after withdrawal, the mean numbers of headache days/month and tablets intake were 10.5 ± 3.8 and 11.5 ± 4.1 , respectively.

After medication withdrawal, the pain summation evoked by repetitive laser stimulation of the hand was not affected by the medication withdrawal (Fig. 4A). Indeed, the pain intensity increased significantly from 5.4 ± 0.5 (first block of stimulation) to 6.1 ± 0.3 (15th block of stimulation). Peaks were observed at around the 9th, block of stimulation. MOH patients had significantly ($p=0.002$) greater pain summation to repetitive painful stimuli than HV subject.

After medication withdrawal, MOH patients exhibited a paradoxical loss of DNIC ($p=0.007$). The mean inhibition was $16.5 \pm 8.5\%$, $5.2 \pm 11.2\%$ and, $3.6 \pm 4.2\%$ during the 16th to 20th, 21th to 25th and 26th to 30th block of stimulation, respectively (Fig. 4C). The magnitude of DNIC was also significantly lower than those of HV subjects ($p=0.014$, Mann–Whitney U test) but was not different from the EM patients ($p=0.328$).

The correlation analysis, of DNIC magnitude in HV subjects, EM patients, and MOH patients after withdrawal (to alleviate possible effect of medication in MOH group before withdrawal) revealed a negative correlation with number of headache days/month (Spearman's rank correlation, r_s : -0.509; $P=0.0015$).

DISCUSSION

The present study shows that pain perception to repetitive painful stimuli is enhanced in both EM and MOH patients. However, DNIC is reduced only in EM patients, DNIC in MOH patients being the same as in HV subjects. Surprisingly, though, after medication withdrawal, MOH patients exhibit a paradoxical loss of DNIC while their number of headache days per month is significantly reduced.

There was no difference in interictal extracephalic laser heat and mechanical pain thresholds between migraine patients and HV subjects. Consistently, migraine patients have been shown to exhibit normal electrical (Sandrini et al., 2006; Weissman-Fogel et al., 2003; Ayzenberg et al., 2006; de Tommaso et al., 2003, 2007b; Perrotta et al., 2010), laser (de Tommaso et al., 2007a), cold (Sand et al., 2008; Bishop et al., 2001; Utthaikhup et al., 2009) and mechanical (Schwedt et al., 2011; Utthaikhup et al., 2009) pain thresholds. Nevertheless, studies using the thermotest system (Schwedt et al., 2011; Utthaikhup et al., 2009) have reported reduced heat pain threshold in migraine patients. Interestingly, we also found that the laser energy needed to produce a moderate pain is significantly lower in migraine patients than in HV subjects. Such interictal extracephalic heat pain hypersensitivity resembles that found using either QST (Burstein et al., 2000) or questionnaire (Guy et al., 2010). Altogether, this confirms that interictal extracephalic heat pain hypersensitivity is mostly thermal, suggesting a very specific alteration of nociceptive processing in migraine patients.

Pain rating between the 1st and 15th stimulations significantly increased in both migraine patients and control subjects. Temporal summation can thus be successfully obtained, using a laser stimulator, in healthy as well as migraine subjects. However, pain elicited by repeated laser stimulations increases more in migraine patients – both EM and MOH –

compared with healthy controls. Similar facilitation of extracephalic temporal summation to electrical (Fusco et al., 1997; Perrota et al., 2010) and mechanical (Filatova et al., 2008; Weissman-Fogel et al., 2003) stimulation has been reported in both episodic and chronic migraine patients. Interestingly, we found that EM and MOH patients exhibit very similar temporal summations, suggesting that medication overuse is not specifically involved in facilitated temporal summation. Consistently, medication withdrawal does not induce detectable changes in temporal summation in our MOH patients. And there is no relationship between temporal summation and any headache feature (pain intensity, number of headache days per month). This suggests that interictal extracephalic pain hypersensitivity might be induced by migraine but not maintained by either headache or medication overuse. It is interesting to note that persistent extracephalic pain hypersensitivity has been reported in several other cephalic and extracephalic pain (Uthaikhup et al., 2009; Staud et al., 2007; Fernández-de-las-Peñas et al., 2010; Gremeau et al., 2010) and may be a feature of chronic or recurrent pain conditions.

Enhanced temporal summation is thought to reflect, at least in part, central sensitization (for review, see Herrero et al., 2000). May facilitated wind-up of central nociceptive neurons contribute to the development of central sensitization in migraine patients? As temporal summation is thought to be the psychophysiological correlate of wind up (for review, see Herrero et al., 2000), our temporal summation results are thus consistent with this hypothesis.

Facilitation of temporal summation in extracephalic region may be caused by reduced antinociceptive activity from supraspinal structures, i.e. dysfunction of descending pain modulation. To test this hypothesis, we evaluated endogenous pain modulation by using DNIC testing paradigms (Le Bars., 2002). Such protocol associates a noxious conditioning stimulus (painful cold stimulation to activate DNIC) and a noxious test stimulus (laser-

evoked pain used to evaluate conditioning stimulus-evoked analgesia). Consistent with previous studies in migraine patients (Sandrini et al., 2006, de Tommaso et al., 2007b; Perrotta et al., 2010), our EM patients exhibit reduced DNIC. It is noteworthy that DNIC can be similarly decreased in other episodic pain syndromes such as episodic tension-type headache (Drummond and Knudsen., 2010). This suggests that descending pain modulation processes are impaired in subjects with frequent headache episodes. However, unlike Perrotta et al. (2010), we did not find any difference in DNIC between MOH patients and controls. But, surprisingly, these MOH patients exhibited a loss of DNIC after medication withdrawal. Consistently, Tommaso et al. (2007b) also reported impaired DNIC in migraine patients that had discontinued drug overuse for at least two months. Abnormal functioning of DNIC has also been demonstrated in several chronic pain conditions without medication overuse, including chronic tension-type headache (Pielsticker et al., 2005; Sandrini et al., 2006), temporomandibular disorders (King et al., 2009) and fibromyalgia (Staud et al., 2003; Julien et al., 2005). Moreover, women with chronic pain treated with oral opioids have similar DNIC compared with non-opioid-treated matched controls (Ram et al., 2008). Thus, medication overuse might not be a major cause of DNIC impairment. Conversely, the negative correlation between the number of headache days per month and the magnitude of DNIC suggests that migraine might impair descending inhibitory pain controls. Our study reveals that medication overuse has a somehow paradoxical effect: it appears to prevent migraine-induced impairment of descending inhibitory pain controls while it worsens migraine. How medication overuse actually produces these effects is unknown. But, it is very likely that headache features (trigeminal) and DNIC (supraspinal) are due to different mechanisms.

In conclusion, the present study shows that migraine induces a persistent extracephalic heat allodynia in both episodic and chronic migraine patients. This suggests a central

sensitization of pain transmission pathways. Persistent extracephalic pain hypersensitivity has been reported in several other cephalic and extracephalic pains and may be a feature of chronic or recurrent pain conditions. Migraine also induces a variable impairment of descending inhibitory pain controls that is not associated with extracephalic pain hypersensitivity. The clinical role of DNIC alterations remains to be established. Finally, medication overuse has no effect on pain sensitivity, but paradoxically prevents migraine-induced impairment of descending inhibitory pain controls.

REFERENCES

- Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006 ; 26 : 1106-14.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 ; 4 : 561-71
- Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse, DC, Serrano, MA, Lipton RB, MD On behalf of the AMPP Group* Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology* 2008 ; 22; 70 : 1525–1533.
- Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006 ; 46 : 1334– 1343.
- Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009 ; 22: 269-76
- Bishop KL, Holm JE, Borowiak DM, Wilson BA. Perceptions of pain in women with headache: a laboratory investigation of the influence of pain-related anxiety and fear. *Headache*. 2001;41(5):494-9.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000 ; 47: 614–24.
- Classification Subcommittee of the International Headache Society Headache. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9–160.

- De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache. *Curr Opin Neurol.* 2011 ;24 : 193-6.
- De Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Libro G, Pecoraro C, Serpino C, Lamberti P, Livrea P. Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. *J Headache Pain.* 2007a ; 8 : 167-74.
- De Tommaso M, Sardaro M, Pecoraro C, Di Fruscolo O, Serpino C, Lamberti P, Livrea P. Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2007b ; 27 : 881-90.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):475-83.
- Drummond PD, Knudsen L. Central pain modulation and scalp tenderness in frequent episodic tension-type headache. *Headache.* 2011;51(3):375-83
- Fernández-de-las-Peñas C, Galán-del-Río F, Ortega-Santiago R, Jiménez-García R, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral thermal hyperalgesia in trigeminal and extra-trigeminal regions in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Exp Brain Res.* 2010;202(1):171-9
- Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain.* 2008;9(5):295-300.
- Fusco BM, Colantoni O, Giacobazzo M. Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. *Headache.* 1997 ; 37(8) : 486-91.
- Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain* 2010;149:27-32.

- Guy N, Marques AR, Orliaguet T, Lanteri-Minet M, Dallel R, Clavelou P. Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients? *Cephalalgia*. 2010;30(7):881-6.
- Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Windup of spinal cord neurons and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000; 61:169–203.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
- King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain*. 2009;143(3):172-8.
- Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev*. 2002;40(1-3):29-44
- Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009 ; 3 ; 72 : S3-7.
- Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother*. 2009;9(3):395-408
- Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine: classification and nomenclature. *Headache*. 2009 ; 49 : 1206-13.
- Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 2004 ; 63 : 848–52.
- Okada-Ogawa A, Porreca F, Meng ID. Sustained morphine-induced sensitization and loss of diffuse noxious inhibitory controls in dura-sensitive medullary dorsal horn neurons. *J Neurosci*. 2009;29(50):15828-35.
- Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, Bartolo M, Pierelli F, Nappi G. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache

- involves supraspinal pain control. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 272-84.
- Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005; 118: 215–23.
- Radat F, Irachabal S, Lafittau M, Creac'h C, Dousset V, Henry P. Construction of a medication dependence questionnaire in headache patients (MDQ-H) validation of the French version. *Headache*. 2006 ; 46 :233-9.
- Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain*. 2008;139(2):431-8.
- Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998 ; 31(3) : 160-8.
- Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, Helde G, Hagen K, Stovner LJ. Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1199–205.
- Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini A, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 782–9.
- Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RW 4th. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 6-12.
- Serrao M, Perrotta A, Bartolo M, Fiermonte G, Pauri F, Rossi P, Parisi L, Pierelli F. Enhanced trigemino-cervical-spinal reflex recovery cycle in pain-free migraineurs. *Headache*. 2005 ; 45 : 1061-8.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

- Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J Pain*. 2007;8(11):893-901.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003; 101: 167–74
- Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R., Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment* 1995; 7 : 524-532
- Uthakhpur S, Sterling M, Jull G. Widespread sensory hypersensitivity is not a feature of chronic headache in elders. *Clin J Pain*. 2009;25(8):699-704.
- Weissman-Fogel I, Sprecher E, Granovsky Y, Yarnitsky D. Repeated noxious stimulation of the skin enhances cutaneous pain perception of migraine patients in-between attacks: clinical evidence for continuous sub-threshold increase in membrane excitability of central trigeminovascular neurons. *Pain*. 2003 ; 104(3) : 693-700.
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-67.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Time course of pain perception evoked by repetitive painful stimuli of the hand; before, during, and after application of non-painful or painful conditioning thermal stimulation on contralateral foot. To assess DNIC, blocks of 4 thermal test stimuli (Nd:YAP laser stimulator) were delivered at 0.2 Hz on the back of the left hand, repeated every 25 sec for 30 min, at an intensity producing a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS). Between the 10th and 20th min, the contralateral foot was immersed into a water bath at neutral (30°C) or noxious cold (8°C; DNIC session) temperature, randomly on different days.

Figure 2. Time course of pain perception evoked by repetitive laser painful stimuli of the hand in healthy voluntary (HV) subjects, episodic migraine (EM) patients and medication overuse headache (MOH) patients. Testing sessions consisted of a series of 15 blocks of 4 thermal test stimuli (Nd:YAP laser stimulator) were delivered at 0.2 Hz on the back of the left hand, repeated every 25 sec for 10 min, at an intensity producing a moderate pain (3-6 on 0-10 VAS). Mean pain ratings (\pm sem) are shown for the first, fifth, tenth, and 15th stimuli. EM and MOH patients showed significantly (Kruskal–Wallis test and Mann–Whitney U test) greater summation of pain than HV subjects. Significance: *P<0.05; **P<0.01.

Figure 3. Percentages of change of pain perception evoked by repetitive laser painful stimuli of the hand during and after application of painful conditioning thermal stimulation on the contralateral foot in healthy voluntary (HV) subjects, episodic migraine (EM) patients and medication overuse headache (MOH) patients before withdrawal. DNIC was smaller in EM patients relative to HV subjects and MOH patients. Significance: *P<0.05.

Figure 4. Effect of withdrawal on (A) pain summation evoked by repetitive laser painful stimuli of the hand, (B) the number of headache days per month, and on (C) DNIC efficacy. Three weeks after medication withdrawal, medication overuse headache (MOH) patients exhibited a significant reduction in the number of headache days per month which was associated with a loss of DNIC. The greater summation of pain was not modified by withdrawal. Significance: * $P < 0.05$

Table 1. Demographic, clinical characteristics of migraine attacks and psychiatric comorbidities in healthy voluntary (HV) subjects, episodic migraine (EM) patients and medication overuse headache (MOH) patients.

Variables (mean ± sem)	HV	EM	MOH	P values
Age (years)	37.3 ± 2.9	33.8 ± 3.1	35.3 ± 3.1	Ns
Number of headache days/month		2.9 ± 0.3	27.5 ± 1.4	<0.001
Number of tablet intake		4.7 ± 0.9	70.0 ± 14.8	<0.001
Duration of migraine (years)		15.8 ± 2.8	17.5 ± 3.2	Ns
Attack intensity (0–10 scale)		6.9 ± 0.4	6.8 ± 0.4	Ns
Headache Impact Test score		57 ± 2	63 ± 2	0.05
Beck Depression Inventory score	0.8 ± 0.7	2.6 ± 0.8	6.6 ± 1.4	0.001
State Trait Inventory Anxiety form YA form	29.9 ± 2.4	36.3 ± 2.5	44.9 ± 3.9	0.02
Pain Catastrophizing Scale (Sullivan scale)		19.8 ± 2.7	36.0 ± 3.2	0.003
Medication Dependence Questionnaire in Headache		39.3 ± 3.5	81.9 ± 6.7	<0.001

Table 2. Mechanical and thermal pain thresholds evoked, respectively, by application of an electronic algometer (electronic von Frey; Bioseb, France) and Nd:YAP laser stimulator on the back of the non-dominant hand. (* Kruskal-Wallis rank sum test).

	Healthy volunteer group	Migraine episodic group	Migraine overuse headache group	P values
Mechanical pain threshold (g)	374.2 ± 49.6	289.3 ± 20.1	340.5 ± 28.1	0.10
Thermal pain threshold (J)	1.71 ± 0.09	1.63 ± 0.08	1.69 ± 0.07	0.3
Laser energy to produce pain range between 3 to 6 on VAS scale (J)	1.40 ± 0.06	1.19 ± 0.04	1.23 ± 0.09	0.023*

Figure 1

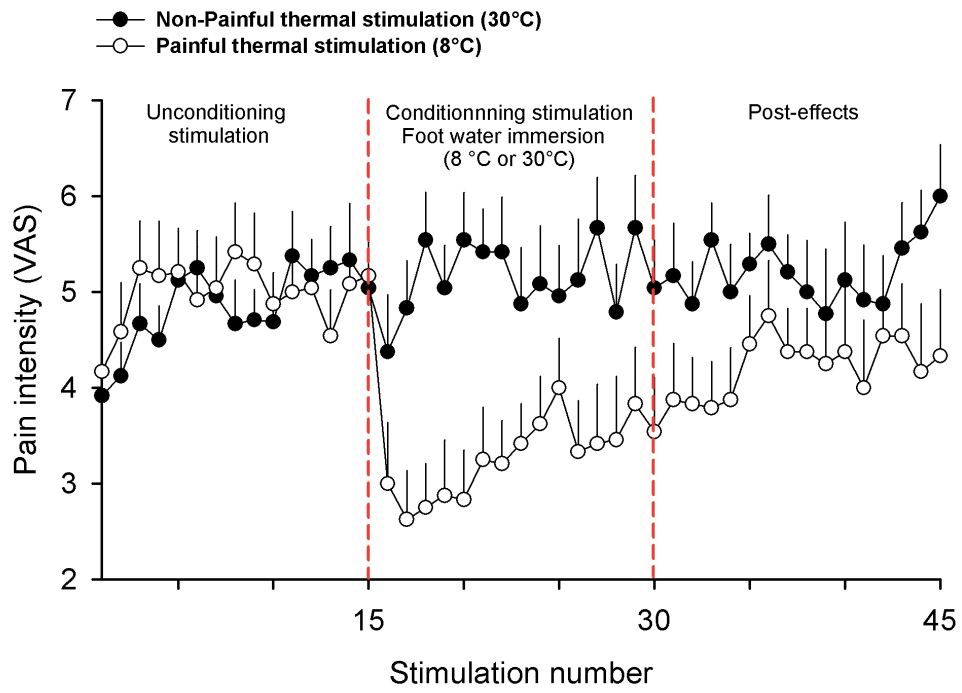


Figure 2

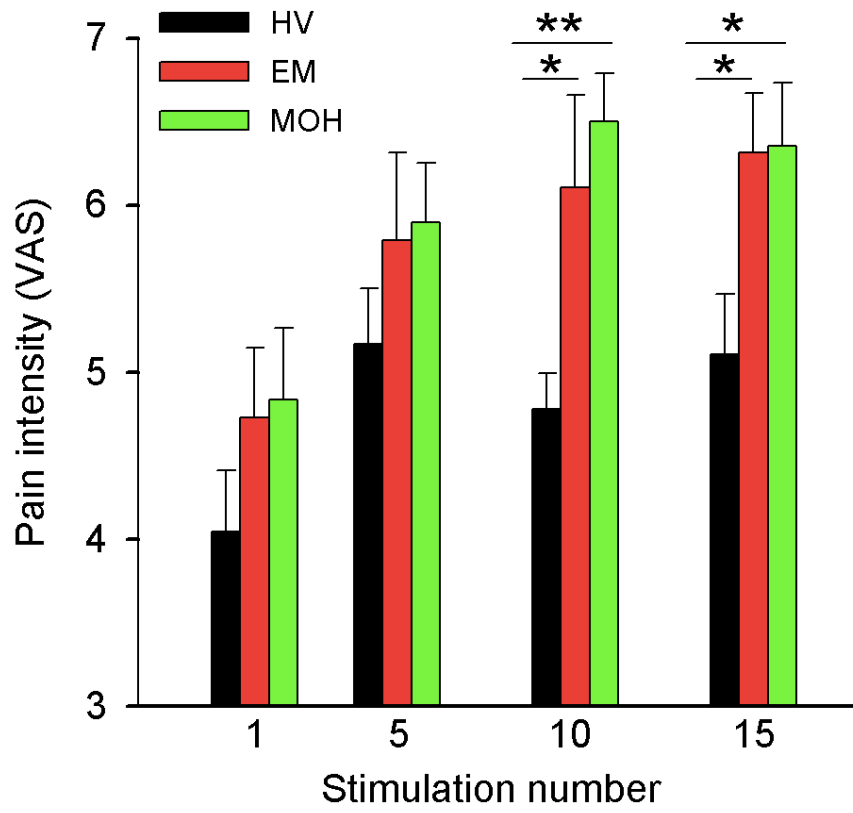


Figure 3

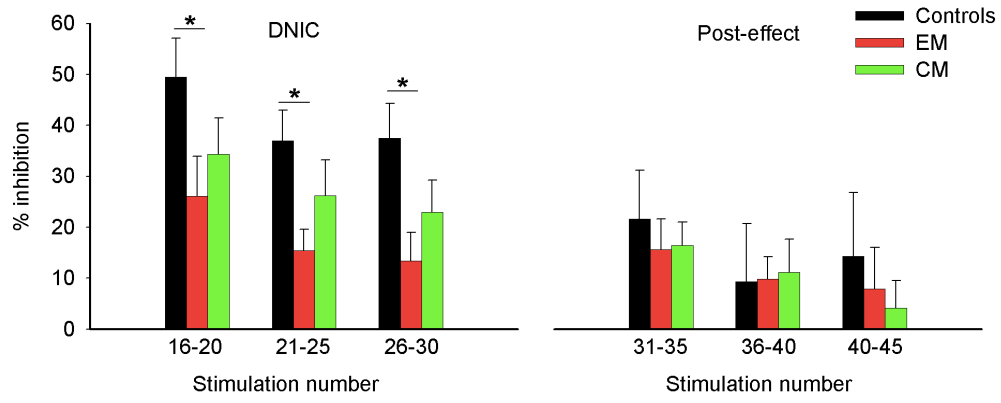
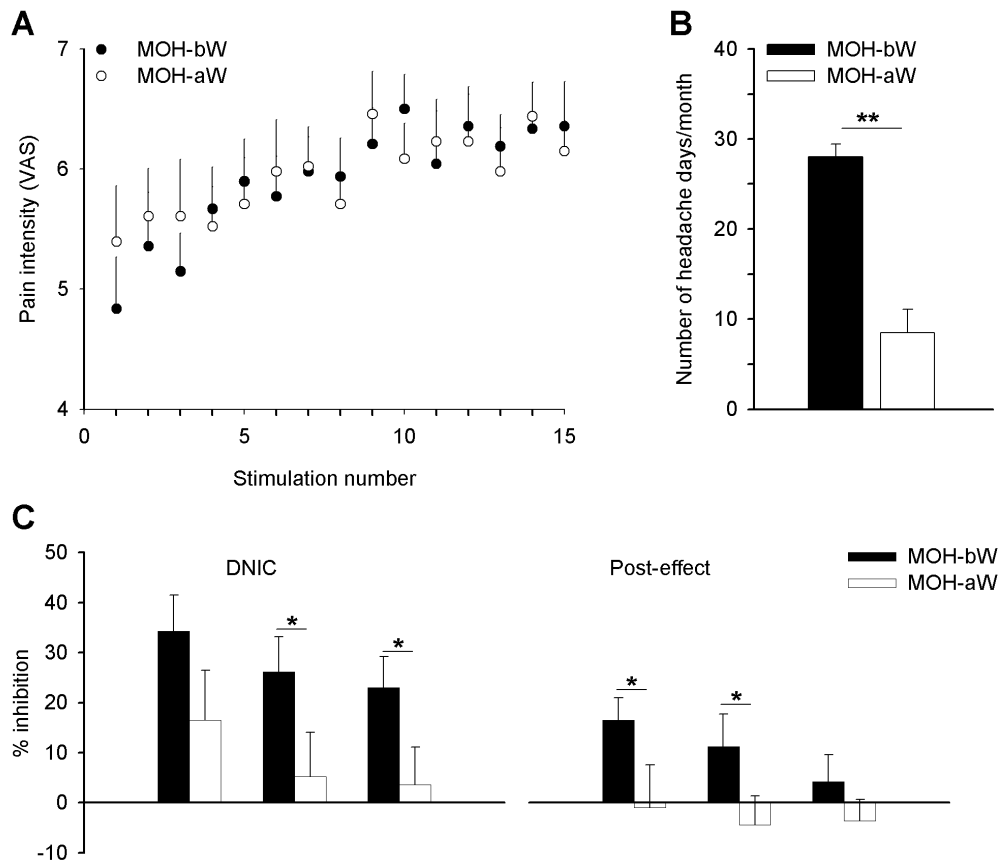


Figure 4



ARTICLE 3

Si les travaux précédents, témoignent du fait qu'une altération de la perception de la douleur, hyperalgésie et/ou allodynie, puisse exister en dehors du territoire trigéminal, en lien avec une modification de la modulation descendante (facilitation/ inhibition) alors que la douleur initiale est purement céphalique, d'autres douleurs céphaliques dont l'expression clinique est une allodynie localisée méritent d'être explorées. C'est le cas de la névralgie du trijumeau dont la principale manifestation clinique est une allodynie mécanique dynamique.

A l'heure actuelle, aucune des hypothèses mécanistiques proposées (compression de la racine du nerf par un vaisseau, démyélinisation, désafférentation) ne permet de rendre compte à elle seule des mécanismes responsables des douleurs paroxystiques. Aucune ne permet d'expliquer pourquoi des thérapeutiques très diverses (antiépileptiques, thermocoagulation, décompression vasculaire), ayant des mécanismes d'action différents sont capables de réduire ou de supprimer ces douleurs. Il est possible que plusieurs facteurs puissent coexister chez un même patient pour qu'une douleur paroxystique se développe.

Ainsi nous avons cherché à déterminer chez 15 patients atteints de névralgie du trijumeau dite « classique » et 15 volontaires sains appariés l'existence des facteurs suivant :

-altération de la perception de la douleur par mesure des seuils de douleur thermique (thermotest) et mécanique (von frey électronique) dans le territoire des 3 branches du nerf trijumeau et de façon bilatéral.

-existence d'un conflit vasculonerveux en IRM

-altération de la conduction proximale du nerf par l'étude des latences du réflexe de clignement

-désafférentation d'origine dentaire (dents absentes ou ayant subi un traitement canalaire) par un panoramique dentaire.

Ce travail a permis d'identifier chez les patients souffrant de névralgie du trijumeau un plus grand nombre de désafférentations d'origine dentaire sans latéralisation préférentielle avec le côté douloureux. L'existence d'un contact vaisseau-nerf, est un élément également plus souvent retrouvé du côté douloureux chez les patients atteints de névralgie du trijumeau mais ce facteur ne semble pas non plus en lui-même suffisant. Après stimulation électrique du territoire V1, la conduction nerveuse proximale quand à elle est normale.

Ces résultats, en accord avec la littérature nous conduisent à envisager que 3 conditions coexistantes conduisent au développement d'une allodynie mécanique dynamique dans le cas de la névralgie du trijumeau : l'intégrité des fibres A β , l'altération des fibres de petit calibre A δ et C par des désafférentations périphériques mais également la compression. L'altération des fibres de petit calibre peut permettre, par des remaniements centraux aux fibres A β d'accéder, au niveau central, aux voies de la nociception. Il est également possible que le contact ou la compression vaisseau-nerf

puisse promouvoir la genèse de potentiel d'action au niveau des fibres A β réalisant alors un stimulus déclanchant interne. Ce dernier point pourrait expliquer le soulagement immédiat ressenti par les patients ayant subi une microdécompression.

**Bilateral pain hypersensitivity over the trigeminal region and dental deafferentations
in patients with classical trigeminal neuralgia**

Nathalie GUY^{1,2,3}, Béatrice CLAISE⁴; Pierre CLAVELOU^{1,2,3}, Radhouane DALLEL^{1,2}

Address: ¹Inserm, UMR 1107 Neurodol, Douleur Trigéminal et Migraine, Clermont-Ferrand, F-63000 France; ²Université Clermont1, Clermont-Ferrand, F-63000 France; ³Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000 France, ⁴Service de Neuroradiologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000 France

Manuscript information: 25 pages, 4 tables

Correspondence: Pr. Radhouane Dallel

INSERM UMR 1107, Neurodol, Douleur Trigéminal et Migraine
Faculté de Chirurgie Dentaire, 11 boulevard Charles de Gaulle,
63000 Clermont-Ferrand, France

Telephone: (33) 4 73 17 73 13

Fax: (33) 4 73 17 73 06

Email: radhouane.dallel@udamail.fr

ABSTRACT

The mechanism of classical trigeminal neuralgia (CTN) has been much disputed. Neurovascular contacts, demyelination and deafferentation have been involved in the pathophysiology of CTN. However, these mechanisms are only inferred from clinical observations rather than established with experimental methods. Thus, a foremost question is to confirm the role of compression, demyelination and deafferentation – our hypothesis is that they are actually combined – in TN. To address this question, we used the Quantitative Sensory Testing to quantify sensory function; MR imaging to demonstrate the neurovascular compression and/or demyelination; recording trigeminal reflexes to assess the trigeminal sensory pathways and panoramic radiographs to assess dental deafferentations.

We found that the majority of the CTN patients showed normal parameters of blink reflex and have neurovascular contacts on the symptomatic side. Patients with CTN have significantly more dental deafferentations and lower pain thresholds than the control subjects. The correlation analysis revealed a relationship between the number of dental deafferentations and pain thresholds. In contrast no association was found between pain symptom neither with the number of dental deafferentations nor with the presence of trigeminal neurovascular contacts.

This study revealed the presence of bilateral trigeminal pain hypersensitivity over the trigeminal region in patients with CTN, suggesting a central sensitization process in this patient population. The relationship between the pain thresholds and the number of dental deafferentations suggest a role of the peripheral input as a driving factor for inducing sensitization. Further, our study supports that central sensitization, may have clinical implications in term of the spreading symptomatology, and may promote the development of

pain symptoms. In contrast, as for the NVC, the dental deafferentation is only one of several (unknown) conditions that are necessary but not sufficient for trigeminal neuralgia.

INTRODUCTION

The clinical hallmark of classical trigeminal neuralgia (CTN) is a sudden, excruciating paroxysmal pain in the second or third divisions of the trigeminal nerve (for review see Fromm, 1991; Nurmikko et al., 2006). Between paroxysms the patient is usually pain free, but a dull background pain may persist in some cases. The paroxysmal pain of CTN is initiated by innocuous stimulation of discrete areas ('trigger zones') usually in the lower central part of the face (cheek, chin, lips, tooth or tongue). The diagnosis of CTN depends strictly on clinical criteria. There are no diagnostic (biological, anatomic-pathological) tests. The anticonvulsant drug carbamazepine is the major therapeutic tool. However, its effectiveness may taper, and side effects are a major problem. Several other drugs, usually other anticonvulsants used for neuropathic pain, are also somewhat effective (Fromm, 1994). Many patients who eventually become refractory to medication are candidates for surgery.

CTN is assumed to be due to vascular compression of the central axons of the trigeminal nerve at the level of the pons (Jannetta, 1967). Demyelination of the trigeminal nerve can account for the 2–4% of TN patients with multiple sclerosis (Jensen et al., 1982). Finally, dental deafferentation might also contribute to CTN (Ratner et al., 1979; Roberts et al., 19984). These mechanisms – compression, demyelination and deafferentation – are, however, only inferred from clinical observations rather than established with experimental methods. Thus, a foremost question is to confirm the role of compression, demyelination and deafferentation – our hypothesis is that they are actually combined – in CTN. To address this question, we used the Quantitative Sensory Testing to quantify sensory function (thermal and mechanical pain thresholds); MR imaging to demonstrate the neurovascular compression and/or demyelination; recording trigeminal reflexes to assess the trigeminal sensory pathways and panoramic radiographs to assess dental deafferentations.

METHODS

Fifteen trigeminal neuralgia male and female patients, meeting the IHS criteria for classical trigeminal neuralgia (CTN), and fifteen ages matched healthy control patients were included. All fifteen patient cases were experiencing a painful period however pain was neither present nor triggered during the study. None of the patients had undergone surgery treatment before explorations. All were treated with carbamazepine or oxcarbazepine at time of study except one, who was treated with lamotrigine. No patient received tricyclic antidepressants, opioids, or serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors. Exclusion criteria were symptomatic TN due to MS or tumors of the root entry zone (known cholesteatoma, meningioma, or neurinoma), and other severe medical or psychiatric illness. Patients were recruited from our headache clinic from April 2004 to October 2006. Exclusion criteria were as follows: previous orofacial injuries, neurological or psychiatric history, diabetes, and medication within 48 h. The local ethics committee approved the protocol. All participants gave their written informed consent according to the Declaration of Helsinki.

Pain threshold assessment

Thermal pain threshold was assessed with a Medoc 2001 thermal sensory analyzer was used. A 9X9mm Peltier thermode was applied on the skin territory of the ophthalmic (V1), maxillary (V2), and mandibular (V3) branches of both trigeminal nerves in every patient and control subjects in randomized order. Starting with temperature adaptation of 32°C, ascending and descending ramps of 1°C/s were delivered. The subject was instructed to stop (press a button) stimulus delivery in order to determine the cold and heat pain threshold. Stimuli were automatically stopped at 10°C and 50°C to prevent skin damage. For each

threshold, 5 series of increasing intensities are given and after deleting the highest and the lowest value, the mean of the remaining 3 values is used as the threshold.

Mechanical pain threshold was assessed on the skin territory of the ophthalmic (V1), maxillary (V2), and mandibular (V3) branches of both trigeminal nerves in every patient and control subjects using an electronic algometer (electronic Von Frey; Bioseb, France). The strain gauge was connected to a plastic sterile cone (Eppendorf, Hamburg, Germany), the tip of which was applied perpendicularly to the studied skin area. The punctate pressure was gradually increased with a constant slope under visual control of the pressure value up to the detection of mechanical pain threshold. Threshold was defined as the lowest pressure that produced a sensation of pain. Each threshold value was average from three separate consecutive measurements at different points in the test area.

In order not to cross accidentally the boundaries of adjoining dermatomes, stimuli were applied on the emergence of each branch. Concerning CTN group, results from measurement were pooled to form groups in the following way: divisions of the affected side and contralateral unaffected branches. Concerning control group results, from measurement of right and left side were taken into account, and compared. Because of the absence of right-left difference, pain threshold were averaged for each trigeminal branch. Examiners were not blinded to the diagnosis.

Imaging study

All MR imaging examinations were performed on a 3.0-T MR scanner (Siemens) with a standard head coil. Each patient underwent MR imaging using 3D CISS and time-of-flight (TOF) MR angiography technique, centered on the pons in the region of the trigeminal nerve. The pulse sequences used were as follows: (a) 3D CISS sequence [6.1/1.5 (repetition time ms/ echo time ms), 60° flip angle, 240 × 240-mm field of view, 512 × 512 matrix, two

acquisitions, 31.25-kHz bandwidth, cartesian sampling) and (b) 3D TOF MR angiography (22/3.2, 15° flip angle, 240 × 240-mm field of view, 256 × 512 matrix, one acquisition, 44-mm slab thickness).

An experienced neuroradiologist, who was blinded to the clinical details, independently analyzed all 3D CISS images and 3D TOF MR angiography. The relationship of the trigeminal nerve and adjacent blood vessel was evaluated. The assessment of the severity of the neurovascular contact was based on the morphologic contact between the outer walls of the offending vessel and the trigeminal nerve (Chun-Cheng et al., 2009; Ni et al., 2009). The degree of vascular contact with the trigeminal nerve was classified into the following categories: type I (compression type, distortion or deviation of the nerve resulted from vascular compression), type II (nerve and blood vessel only existed contact, no cerebrospinal fluid between the nerve and vessel) and type III (no contact and no compression).

The dental status of the patients and control subjects was evaluated using panoramic radiographs. We counted the number of the tooth removed (extracted) and the number of tooth with root canal treatment.

Conduction nerve study by Blink Reflex (BR)

All patients were reclining or lying, relaxed. Surface electrodes were used to stimulate the nerve and record the evoked muscle action potentials. The recording and reference electrodes were placed on the lower aspect of the orbicularis oculi muscle with a ground electrode over the forehead. The stimulation range between 10 and 20 mA (just strong enough to elicit visible blinking), with the frequency of 0.5 Hz, was applied in order to avoid habituation. Supraorbital nerve was stimulated bilaterally above the eye (1cm from midline at the supraorbital notch) with the cathode over supraorbital nerve. Latency of R1, and

shorter latencies of the ipsi and contralateral R2 component have been measured both on the affected and unaffected sides.

Statistical analysis

All data were tabled. The frequencies, percentages, means, standard deviations and ranges were compared between groups and between sides.

For comparison of quantitative variables with normal distribution, we used a two way ANOVA. Non-parametric tests included Wilcoxon Rank Sum, Mann–Whitney test and Kruskal Wallis. After the initial descriptive evaluation, abnormal values were identified with z-score value calculated for each variable of CTN group (pain threshold, dental deafferentation, blink reflex latencies). Distributions of frequencies were analyzed by chi-square tests. Level of significance was at $p < 0.05$.

Statistical analyses were performed with a statistical software package (Sigma stat for Windows).

RESULTS

Demographic and clinical data of the sample

Fifteen patients with CTN, 10 women and 5 men, aged 27-73 years (mean age: 59 ± 3 years) and fifteen control subjects, 10 women and 5 men, aged 28-77 years (mean age: 28 to 77 years) were included in the study. No significant differences were found for the gender or age between both groups (table 1).

In the CTN group, the duration of the symptoms ranged from 1 to 10 years (mean 2.9 ± 0.7 years). The right side of the face was found to be involved in ten patients (66%) and the left side in five patients (33%). No case presented with bilateral involvement (table 2). The numbers of divisions involved were as follow: only one division in 6 patients (40 %), two in 7 patients (47 %) and all three divisions in 2 patients (13 %). The maxillary (V2) division was the most commonly involved (n=13, 86%), followed by the mandibular (V3) (n=9, 60%) and the ophthalmic division (n=4, 27%). Unlike the others divisions, ophthalmic branch was never involved in isolation. The combination of V2 and V3 was seen in five patients, the combination of V1 and V2 in 2 patients and the combined involvement of all three divisions was seen in 2 patients. The trigger zone location was intraoral in 67% (n=10, all in the tooth) of the patients and extraoral in 33 % (n=5, 3 in the perioral skin and 2 on the hair) of the patients (table 2). The paroxysmal pain is described as being like an electric shock, and was provoked by light touching the perioral skin, tooth brushing, mastication or talking (table 2).

Blink Reflex

The periorbital cutaneous stimulation elicited the blink reflex, which consists of two components: an early R1 and a late R2. The R1 component is elicited unilaterally on the side of the stimulation and the R2 component bilaterally with unilateral stimulation. The latencies for R1 and R2 components were obtained from 13 of 15 control subjects and 13 of 15 CTN patients, since two in each group refused to undergo the test, for fear of electrical stimulation. The mean latencies of R1 and R2 components recording are shown in table 3. There is no significant difference between the right and the left side in control group. Also, there is no significant difference between symptomatic side and asymptomatic side in the CTN group.

No patients showed an abnormal finding by blink reflex study. Indeed, there was no significant difference in R1 and R2 latencies, between CTN patients and control subjects.

Neurovascular contact

The neurovascular contacts were detected in 8 of the 15 control subjects (53%). These neurovascular contacts were observed in the right side in 4 cases, the left side in 2 cases and bilateral in 2 cases. All neurovascular contacts were of type II (table 1).

The neurovascular contacts were identified in 14 (93%) of the CTN patients, ipsilateral to TN symptoms. Six of them (40%) had also neurovascular contacts contralateral to TN symptoms. It was detected more frequently neurovascular contacts on the symptomatic side compared with asymptomatic side (Fisher's Exact Test, $p=0.005$). The severity of the neurovascular contacts revealed by MR imaging on the symptomatic and asymptomatic side was summarized in table 1. They were described as type I for seven patients (47%), and as type II for seven (47%). Two of six patients with bilateral neurovascular interaction had also a type I compression on the pain free side.

There were significantly more neurovascular contacts in the CTN group than in the control group ($p=0.035$, Fisher's exact test).

Pain perception

In the control group, the pain thresholds did not differ significantly between the right and the left sides for all variables (table 4). However, the heat and mechanical pain threshold were significantly lower in the maxillary division than in the mandible and ophthalmic division (table 4). No significant difference in the cold pain threshold was observed between the trigeminal divisions. The lack of difference could be bound to the limit of our stimulator that cannot descend beyond 10°C to prevent skin damage.

In the CTN group, the pain thresholds did not differ significantly between the affected and the unaffected sides for all variables. The heat pain threshold was significantly lower in the maxillary division than in the mandible and the ophthalmic division. The mechanical pain threshold was also lower in the maxillary division than in the mandible and the ophthalmic division, but the difference reach significance only at the ophthalmic division ($P<0.001$), and not at the mandible division ($P=0.13$).

Compared to the control group, the heat pain threshold was lower at all tested locations bilaterally in the CTN patients (table 4). Similarly, the cold pain thresholds were higher at all tested locations bilaterally in the CTN patients (table 4) but the difference was significant only at the ophthalmic and the maxillary division. Finally, the mechanical pain thresholds were also lower at all tested locations bilaterally in the CTN patients but it was significant only at the mandibular division (table 4).

Dental deafferentations

All control subjects have several dental deafferentations resulting either from root canal treatment or from tooth extraction (table 1). The mean number of dental deafferentations was 11.5 ± 1.6 . There was no difference between the left (5.6 ± 0.8) and the right (5.9 ± 0.9) sides. In contrast, there were significantly (Paired t-test, $P=0.003$) more dental deafferentations in the maxillary (7.3 ± 1.0) than the mandible division (4.3 ± 0.8).

As in the control group, all CTN patients have several dental deafferentations. The mean number of dental deafferentations was 18.7 ± 2.5 . There was no difference between the affected side (9.3 ± 1.4) and the unaffected (9.4 ± 1.3) sides. In contrast, there were also in this group, significantly (Paired t-test, $P=0.037$) more dental deafferentations in the maxillary (10.4 ± 1.3) than the mandible division (8.3 ± 1.3).

Compared to the control group, these were significantly ($p=0.022$) more dental deafferentations in the CTN patients.

In the control group, the correlation analysis revealed a significant correlation (Pearson correlation, $P=0.0098$, $n=60$) between the number of dental deafferentations and the heat pain threshold. Indeed, control subjects with greater number of dental deafferentations tend to have a lower heat pain threshold. This correlation was not found in patients with CTN. However, when we pooled both groups, we found a significant correlation between the number of dental deafferentations and the heat pain threshold (Pearson correlation, $P=0.0014$, $n=120$), and between the number of dental deafferentations and mechanical pain threshold (Pearson correlation, $P=0.042$, $n=120$).

DISCUSSION

In agreement with previous study, we found that the majority of the CTN patients showed normal parameters of blink reflex and have neurovascular contacts on the symptomatic side. The present study provides for the first time that the CTN patients have significantly more dental deafferentations and higher bilateral trigeminal pain sensitivity than the control subjects. The correlation analysis revealed a relationship between the number of dental deafferentations and pain thresholds. In contrast no association was found between pain symptom neither with the number of dental deafferentations nor with the presence of trigeminal neurovascular contacts.

Blink reflex

The blink reflex study is routinely used to diagnose trigeminal neuralgia, which is a main study for detecting myelinated nerve fiber function (Crucchi et al., 1990, 2006, Liao et al., 2010; Jääskeläinen, 2004). It comprises two responses: the first or early reflex, R1, is a short EMG response that occurs with latency < 13ms ipsilateral to the side of the stimulation. The second or late response, R2, is bilateral, more prolonged and occur with ipsilateral latency<41ms and controlateral latency<44ms. In our study, no patients showed an abnormal finding during blink reflex. Indeed, there was no significant difference in R1 and R2 latencies, neither between symptomatic/asymptomatic sides, nor between patients and control subjects. This result is consistent with previous studies (Crucchi et al., 1990, 2006, Liao et al., 2010) and may suggest a less important role of myelinated fibers in trigeminal neuralgia.

Neurovascular contacts

In the last four decades, neurovascular contact (NVC) is commonly accepted as being, in most patients, the main or most common cause of CTN, justifying microvascular decompression as a neurosurgical option. There are several lines of evidence that support this view (for review see Nurmikko, 2006). First, with recent advances in MR imaging and image-reconstruction techniques, the existence of the NVC at the root entry zone of the affected trigeminal nerve in patients with TN is often detected, or at least suspected, with an incidence between 77%-100% (Meaney et al., 1995; Akimoto et al., 2002; Patel et al., 2003; Yoshino et al., 2003; Satoh et al., 2009) (93% in our series). Second, elimination of the compression leads to pain relief in most patients (Burchiel et al., 1988; Barker et al., 1996). Third, an immediate improvement in nerve conduction (Leandri et al., 1998) and sensory functions were observed following decompression (Miles et al., 1997).

However, the trigeminal NVC was also frequently detected at the asymptomatic side of the CTN patients as well as in control subjects (for review see Cha et al., 2011). In our study, the rate of NVC was 40 % on the asymptomatic side and 53 % in the control subjects, which is consistent with previous reports (see Cha et al., 2011 for review). Furthermore, it is reported that in 3 to 17 % of the cases of CTN (7 % in our series) there is no NVC (Ishikawa et al., 2002; Rath et al., 1996; Revuelta-Gutierrez et al., 2006; Sindou et al., 2002). Altogether these findings suggest that, although the NVC is an important factor, it is necessary but not sufficient to produce CTN (Miller et al., 2009).

Moler (1999) suggest that the controversy regarding the role of NVC can be resolved by assuming that NVC is only one of several conditions that are necessary for the pain, while none of these are sufficient. The fact that the CTN also has other and equally effective treatment options can also be explained by the hypothesis that more than one condition is

necessary in order so that symptoms from NVC become manifest, but neither one of these condition is sufficient. If several factors are necessary, removal of any one will cause relief and it may be erroneously be claimed that each of these factors caused the symptoms (Moller, 1999).

Pain perception

In two studies, quantitative sensory tests were used to measure sensory perception thresholds on the face of the patients with CTN (Jääskeläinen, 2004). The tactile and thermal sensibility, were found to be altered in the symptomatic distribution (Bowsher et al., 1997) and, in addition in the neighboring division (Nurmikko et al., 1991). However, none of these studies used a thermode appropriate small for the study of the trigeminal distribution, and proper reference values for individual patient's diagnosis have not been available. Other methodological problems include the use of the contralateral as the normal reference point. It has been shown that in several chronic conditions, thermal sensibility is also altered in the contralateral homologous area (Wahren et al., 1990; Jääskeläinen, 2004), which cannot thus be regarded as an unaffected point for comparisons.

In our study, using appropriate mechanical and thermal stimulators (a small thermode) as well as in control group, we found no significant difference between the symptomatic and the asymptomatic sides suggesting that the NVC had no influence on the pain perception. In contrast, pain thresholds for all modalities were lower in CTN patients over the trigeminal region. In line with our findings, one recent psychophysical study in 92 patients with CTN report positive sensory signs (heat or mechanical hyperalgesia) for two third of them (Maier et al, 2010). Interestingly, the most affected division (maxillary) exhibit a lower pain threshold to all modalities compared to others divisions on both sides of both groups. Hypersensitivity of the V2 division to noxious and non-noxious stimuli has been previously

reported in healthy controls (Matos et al, 2011; Yekta et al, 2010; Essik et al, 2004). There are a number of possible explanations for the site-dependent differences in the pain thresholds. They may be related to differences in skin morphology, spatial summation of sensory information and/or central neural processing. The lower pain thresholds are probably not due to aging because studies have rather demonstrated that older persons have increased pain thresholds to thermal and mechanical stimuli compared to young persons (Lautenbacher, 2010). The fact that lower pain thresholds were observed following stimulation of all three divisions of the trigeminal nerve on both symptomatic and even nonsymptomatic sides might reflect a central sensitization mechanism associated with the development of CTN. A recent study by Obermann et al. (2007) found a facilitation of central trigeminal nociceptive processing in patients with atypical trigeminal neuralgia in comparison to patient with classical trigeminal neuralgia. However, unfortunately, they did not use a control group to allow central sensitization in patients with CTN.

Dental deafferentation

There is some evidence suggesting that the teeth could have a role in the pathophysiology of the CNT. First, the trigeminal neuralgia is often triggered by brushing teeth (for review see Nurmikko, 2006). Second, patients with long-lasting CTN had significantly more number of previous dental procedures (de Siqueira et al., 2004). Third, among patients with CTN, Ratner et al. (1979) found in nearly all instances a close relationship between pain experience and the existence of cavities in alveolar bone and jawbone of patients. The cavities were at the site of previous tooth extraction. After surgical curettage and in conjunction with local antibiotic medication, the patient's symptoms were eliminated (Ratner et al., 1979). However, these concepts have not been generally accepted because of the absence of beneficial results from the extraction of teeth or root canal treatment in cases

of trigeminal neuralgias. Often such treatments are performed at a patient's insistence, with no betterment or even worsening of the condition. Furthermore, the bones theory does not explain the symptomatology in patients who have not tooth extraction.

In the present study, we reinvestigated the role of teeth in the pathophysiology of CTN. We hypothesizes that multiple and repetitive trauma to the intraoral structures (traumatic injury, periodontal surgery, pulp extirpation, endodontic therapy, apicoectomy, tooth extraction), might alter the neural continuity of the tissues creating deafferentation. The concept that CTN might arise from dental disease was put forth by Harris (1926), who also mentioned isolation of streptococci from the maxillary bone of a patient with TN. Later, Black (1974) has developed an animal model of TN and, on the basis of it, has proposed a possible dental etiology of central areas of deafferentation with consequent development of TN. In the present study, we found that all CTN patients have a very large number of dental deafferentations significantly higher than control subjects. Interestingly, we found a significant association between the number of dental deafferentation and pain threshold. The patients with greater number of dental deafferentations tend to have bilateral trigeminal pain hypersensitivity, suggesting a role of the peripheral input as a driving factor for inducing central sensitization.

Deafferentation of the tooth pulp or dental nerve has been shown to produce degenerative-like alterations in trigeminal primary afferent endings in the brainstem (Johnson et al., 1987) and in trigeminal brainstem neurons (Gobel, 1984; Sugimoto, 1987), and induce a significant alterations in the functional properties of neurons of the spinal trigeminal nucleus (Hu et al., 1986; Hu et al., 1990; Kwan et al., 1993). The mechanisms responsible for these changes are still unclear. The dental pulp is richly innervated by unmyelinated (C-fibers) axons (Johnsen et al., 1978, Nair et al., 1995). It has been shown that after C-fiber injury, uninjured A-fiber central terminals can collaterally sprout into

lamina II of the dorsal horn (Mannion et al., 1998). When this occurs in the dorsal horn of the spinal cord, second-order neurons within lamina II, which usually receive nociceptive inputs, will also receive collaterals from non-nociceptive A β -fibers, that might bring information misinterpreted as pain even when non-noxious stimuli such as hot, cold, or pressure are applied to the tooth (allodynia) (Melis et al., 2003). Nerve injury may also cause structural changes in the dorsal horn; excitotoxic cell death is thought to deplete inhibitory interneurons and increase pain (Moore et al., 2002).

Based on this finding, we suggest that selective C-fiber deafferentation may play an important role in the pathophysiology of the CTN. However, we found that the number of dental deafferentations is not related to the location of the CTN since there is no difference between symptomatic and asymptomatic side. Thus, as for the NVC, the dental deafferentation is only one of several conditions that are necessary but not sufficient for pain.

CONCLUSION

Taken together, the present study detected the presence of bilateral pain hypersensitivity in the trigeminal region in patients with CTN suggesting a central sensitization process in this patient population. The decrease of pain threshold was associated with the number of dental deafferentations supporting a role of the peripheral input as a driving factor for inducing sensitization. Our study further support that the central sensitization may have clinical implications in term of the spreading symptomatology and may promote the development of pain symptoms. In contrast, as for NVC, dental deafferentation is only one of several (unknown) conditions that are necessary but not sufficient for pain.

REFERENCES

- Akimoto H, Nagaoka T, Nariai T, Takada Y, Ohno K, Yoshino N. Preoperative evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia by use of three-dimensional reconstruction from two types of high-resolution magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 2002;51(4):956-61
- Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 1996;25;334(17):1077-83.
- Black RG: A laboratory model for trigeminal neuralgia. *Adv Neural*. 1974;4:651-658.
- Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. 2010;149(1):76-88.
- Bowsher D, Miles JB, Haggett CE, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia: a quantitative sensory perception threshold study in patients who had not undergone previous invasive procedures. *J Neurosurg*. 1997;86:190-2
- Burchiel KJ, Clarke H, Haglund M, Loeser JD. Long-term efficacy of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1988;69(1):35-8.

- Cha J, Kim ST, Kim HJ, Choi JW, Kim HJ, Jeon P, Kim KH, Byun HS, Park K. Trigeminal neuralgia: assessment with T2 VISTA and FLAIR VISTA fusion imaging. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2633-9.
- Chun-Cheng Q, Qing-Shi Z, Ji-Qing Z, Zhi-Gang W. A single-blinded pilot study assessing neurovascular contact by using high-resolution MR imaging in patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Radiol.* 2009;69:459–63.
- Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2006;66:139–141.
- Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:1034–42.
- DaSilva AF, DosSantos MF. The role of sensory fiber demography in trigeminal and postherpetic neuralgias. *J Dent Res.* 2012;91(1):17-24
- de Siqueira SR, Nóbrega JC, Valle LB, Teixeira MJ, de Siqueira JT. Idiopathic trigeminal neuralgia: clinical aspects and dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(3):311-5.
- Essick G, Guest S, Martinez E, Chen C, McGlone F. Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity. *Somatosens Mot Res.* 2004;21(3-4):159-75.
- Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(8):500-9.

Fromm GH. Neuralgias of the face and oral cavity. Pain digest. 1991;1:67-77.

Gobel S. An electron microscopic analysis of the trans-synaptic effects of peripheral nerve injury subsequent to tooth pulp extirpations on neurons in laminae I and II of the medullary dorsal horn. J Neurosci. 1984;4(9):2281-90.

Harris W: Neuritis and neuralgia, London, 1926, Oxford University Press.

Hu JW, Dostrovsky JO, Lenz YE, Ball GJ, Sessle BJ. Tooth pulp deafferentation is associated with functional alterations in the properties of neurons in the trigeminal spinal tract nucleus. J Neurophysiol. 1986;56(6):1650-68.

Hu JW, Sharav Y, Sessle BJ. Effects of one- or two-stage deafferentation of mandibular and maxillary tooth pulps on the functional properties of trigeminal brainstem neurons. Brain Res. 1990;21;516(2):271-9.

Ishikawa M, Nishi S, Aoki T, et al. Operative findings in cases of trigeminal neuralgia without vascular compression: proposal of a different mechanism. J Clin Neurosci. 2002;9:200-204.

Jääskeläinen SK. Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. J Orofac Pain. 2004;18(2):85-107

- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967;26:159–162.
- Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis : clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand.* 1982;65:182–189.
- Johnsen D, Johns S: Quantitation of nerve fibres in the primary and permanent canine and incisor teeth in man. *Arch Oral Biol.* 1978;23(9):825-829.
- Kwan CL, Hu JW, Sessle BJ. Effects of tooth pulp deafferentation on brainstem neurons of the rat trigeminal subnucleus oralis. *Somatosens Mot Res.* 1993;10(2):115-31.
- Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med.* 2012;13 Suppl 2:S44-50.
- Leandri M, Eldridge P, Miles J. Recovery of nerve conduction following microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurology.* 1998;51(6):1641-6.
- Liao MF, Lee M, Hsieh MJ, Cheng MY, Lee JD, Weng HH, Ro LS. Evaluation of the pathophysiology of classical trigeminal neuralgia by blink reflex study and current perception threshold testing. *J Headache Pain.* 2010;11(3):241-6.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain.* 2001;124:2347-60.

Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439-50.

Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE, Woolf 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*. 1996;16(16):5189-95.

Matos R, Wang K, Jensen JD, Jensen T, Neuman B, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing in the trigeminal region: site and gender differences. *J Orofac Pain*. 2011;25(2):161-9.

Meaney JF, Eldridge PR, Dunn LT, Nixon TE, Whitehouse GH, Miles JB. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia with magnetic resonance imaging. Comparison with surgical findings in 52 consecutive operative cases. *J Neurosurg*. 1995;83(5):799-805

Melis M, Lobo SL, Ceneviz C, Zawawi K, Al-Badawi E, Maloney G, Mehta N. Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache*. 2003;43(10):1060-74.

Miles JB, Eldridge PR, Haggett CE, Bowsher D. Sensory effects of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1997;86(2):193-6.

- Miller JP, Acar F, Hamilton BE, Burchiel KJ. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2009;110(4):627-32
- Møller AR. Vascular compression of cranial nerves: II: pathophysiology. *Neurol Res.* 1999;21(5):439-43.
- 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.* 2002;22(15):6724-31.
- Nair PN: Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(6):710-719.
- Nash PG, Macefield VG, Klineberg IJ, Gustin SM, Murray GM, Henderson LA. Changes in human primary motor cortex activity during acute cutaneous and muscle orofacial pain. *J Orofac Pain.* 2010;24(4):379-90
- Ni S, Su W, Li X, Zeng Q, Liu Y, Zhu S, et al. Enhanced threedimensional fast spoiled gradient recalled MRI combined with magnetic resonance angiography for preoperative assessment of patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci.* 2009;16:1555–9.
- Nurmikko TJ. Altered cutaneous sensation in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol.* 1991;48(5):523- 7.

Nurmikko TJ. Trigeminal neuralgia and other facial neuralgias. *Handb Clin Neurol.* 2006;81:573-96.

Obermann M, Yoon MS, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2007;28;69(9):835-41

Patel NK, Aquilina K, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB. How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. *Br J Neurosurg.* 2003;17(1):60-4.

Rappaport ZH, Govrin-Lippmann R, Devor M. An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;68:182-6.

Rath SA, Klein HJ, Richter HP. Findings and long-term results of subsequent operations after failed microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 1996;39:933–938.

Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, Shklar G, Socransky SS. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;48:3-20.

- Revuelta-Gutierrez R, Lopez-Gonzales MA, Soto-Hernandez JL. Surgical treatment of trigeminal neuralgia without vascular compression: 20 years of experience. *Surg Neurol.* 2006;66:32–36.
- Roberts AM, Person P, Chandran NB, Hori JM. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:121-9.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006;123(3):231-43.
- Satoh T, Omi M, Nabeshima M, Onoda K, Date I. Severity analysis of neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia: assessment with the inner view of the 3D MR cisternogram and angiogram fusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(3):603-7.
- Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict): prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:1–13.

- Sugimoto T, 1987. Effects of chemical convulsants on chronic transsynaptic destruction of medullary dorsal horn neurons following inferior alveolar neurotomy in adult rats. In: L.M. Pubols, B.J. Sessle (Ed.). Effects of Injury on Trigeminal and Spinal Somatosensory Systems. Liss, New York, pp. 167–174.
- Wahren LK, Torebjörk E, Nyström B. Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*. 1991;46(1):23-30
- Yekta SS, Smeets R, Stein JM, Ellrich J. Assessment of trigeminal nerve functions by quantitative sensory testing in patients and healthy volunteers. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(10):2437-51.
- Yoshino N, Akimoto H, Yamada I, Nagaoka T, Tetsumura A, Kurabayashi T, Honda E, Nakamura S, Sasaki T. Trigeminal neuralgia: evaluation of neuralgic manifestation and site of neurovascular compression with 3D CISS MR imaging and MR angiography. *Radiology*. 2003;228(2):539-45.
- Zhou Q, Liu ZL, Qu CC, Ni SL, Xue F, Zeng QS. Preoperative demonstration of neurovascular relationship in trigeminal neuralgia by using 3D FIESTA sequence. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(5):666-71.

Table 1. Demographic, dental deafferentations and neuroimaging results in controls subjects and in patients with classical trigeminal neuralgia (CTN)

Variables (mean ± sem)	Controls subjects	CTN Patients	P-value
Gender (Women/men)	10/5	10 /5	Ns
Age (years)	59±3	62±4	Ns
Dental deafferentation	11.5±1.6	18.7±2.5	0.022
Right (ipsilateral)	5.9±0.9	9.4±1.3	0.027
Left (contralateral)	5.6±0.8	9.3±1.4	0.017
V2	7.3±1.0	10.4±1.3	0.056
V3	4.3±0.8	8.3±1.3	0.014
Duration (years)		2.9±0.7, 1-10	
Trigger zone		Tooth 10, Skin 3, Hair 2	
Number of subject or patients with NVC Severity of NVC :	8 (53%, 6 right/4 left)	14 (93%, 14 ipsilateral/6 contralateral)	0.035
Type I			
Type II	11	1	
Type III	4	7	
	0	7	

Table 2. Pain characteristics in patients with classical trigeminal neuralgia

Distribution of pain	Trigger zone	Trigger stimulus
V2-V3	Tooth	Brushing, Eating, Talking
V1-V2	Tooth Hair	Brushing
V3	Tooth	Brushing, Eating, Talking
V3	Tooth	Brushing, Eating
V2-V3	Tooth	Brushing, Eating, Talking
V2	Tooth	Brushing, Eating, Talking
V1-V2	Tooth	Brushing
V2	Tooth	Brushing
V2-V3	Tooth	Brushing, Eating, Talking
V2-V3	Tooth	Light touch, Chewing, Eating
V2-V3	Upper lip	Light touch
V2	Skin of cheek	Light touch
V1-V2-V3	Jaw	Chewing, Mouth opening
V2	Jaw	Chewing, Talking, Mouth opening
V1-V2-V3	Hair Skin of cheek	Brushing Light touch

Table 3. Comparisons of latencies of blink reflex components between control subjects and patients with classical trigeminal neuralgia (CTN)

Control subjects (n=13)		CTN patients (n=13)	
Right		Affected side	
R1 ipsilateral	10.30 ± 0.19	R1 ipsilateral	10.02 ± 0.17
R2 ipsilateral	32.77 ± 0.32	R2 ipsilateral	33.42 ± 0.40
R2 contralateral	32.70 ± 0.29	R2 contralateral	33.63 ± 0.39
Left		Unaffected side	
R1 ipsilateral	10.08 ± 0.20	R1 ipsilateral	9.86 ± 0.16
R2 ipsilateral	32.52 ± 0.34	R2 ipsilateral	32.29 ± 0.37
R2 contralateral	32.74 ± 0.28	R2 contralateral	33.68 ± 0.37

Table 4. Thermal and mechanical pain thresholds in controls subjects and in patients with classical trigeminal neuralgia (CTN)

Variables (mean ± sem)	Controls subjects	CTN Patients	P-value
Heat pain threshold (°C)			
V1 ipsilateral	49.5±0.3	47.0±0.8	0.005
V1 contralateral	49.6±0.3	46.6±1.1	0.032
V2 ipsilateral	48.3±0.7	45.4±1.3	0.068
V2 contralateral	47.9±0.6	43.9±1.2	0.011
V3 ipsilateral	49.2±0.7	47.4±0.9	0.081
V3 contralateral	49.3±0.5	46.4±0.8	0.006
Cold pain threshold (°C)			
V1 ipsilateral	10.1±0.1	13.0±1.2	0.013
V1 contralateral	10.1±0.1	13.0±1.3	0.027
V2 ipsilateral	10.2±0.2	13.3±1.3	0.031
V2 contralateral	10.0±0.0	11.1±0.6	Ns
V3 ipsilateral	10.1±0.1	11.4±0.7	Ns
V3 contralateral	10.0±0.0	11.3±0.6	Ns
Mechanical pain threshold (mg)			
V1 ipsilateral	209±25	164±17	Ns
V1 contralateral	202±22	146±16	Ns
V2 ipsilateral	171±19	130±12	Ns
V2 contralateral	158±16	120±11	Ns
V3 ipsilateral	190±21	145±18	0.034
V3 contralateral	188±17	127±11	0.011

CONCLUSION

La douleur, lorsqu'elle devient exagérée et chronique perd sa fonction d'alerte et devient pathologique. Certaines douleurs céphaliques n'ont en apparence aucune lésion organique décelable. C'est le cas de la migraine ou de la névralgie du trijumeau dans sa forme classique, dont les mécanismes sont incomplètement connus et pour lesquels l'examen neurologique usuel tout comme les explorations de routine ne mettent pas en évidence d'anomalie ou de cause évidente.

Pourtant ces douleurs s'accompagnent toutes deux de manifestations allodyniques cutanées, apanage habituel des douleurs dites « neuropathiques ». A ce titre, l'allodynie cutanée, en reflétant l'existence d'une sensibilisation centrale, traduit que ces deux douleurs céphaliques, pourtant bien différentes, s'accompagnent de modifications fonctionnelles du système nerveux central. L'extension des manifestations allodyniques au delà du territoire initialement concerné, traduit aussi le fait que les informations nociceptives sont à même d'évoluer à la fois dans le temps et l'espace, en fonction de la durée, de l'intensité ou de la répétition éventuelle de la stimulation nociceptive initiale.

Dans le cas de la migraine, nous avons pu montrer, que des manifestations douloureuses localisées étaient susceptibles d'induire par leur intensité d'une part et leur répétition dans le temps d'autre part, des modifications profondes du fonctionnement cérébral, conduisant à l'amplification et l'extension spatiale (allodynie et hyperalgésie extracéphalique) de la douleur. Les mécanismes qui conduisent à l'extension de la douleur au delà du territoire céphalique sont cependant encore mal connus. Néanmoins on peut supposer que l'activation répétée et prolongée des structures trigémino-vasculaires, est responsable d'une sensibilisation centrale de neurones où convergent également des informations nociceptives afférentes issues des régions extratrigéminales.

Ainsi la sensibilisation centrale peut concerner des neurones thalamiques de troisième ordre mais également des neurones spinaux de deuxième ordre via une modification de la modulation descendante (perte d'inhibition ou augmentation de la facilitation). La sensibilisation centrale des neurones de troisième ordre peut aussi coexister avec une modification de la modulation descendante. En effet, elle peut être la conséquence de la sensibilisation centrale des neurones de deuxième ordre trigéminaux et/ou spinaux.

En tout cas, la sensibilisation centrale de ces structures, pourrait sous tendre l'altération extracéphalique de la perception douloureuse chez le migraineux.

Nos travaux, en montrant que, de façon plus générale, l'hypersensibilité à la douleur concerne des modalités avant tout thermiques, soulève l'hypothèse préférentielle d'une modification de la modulation descendante, sachant que celle ci vient contrôler préférentiellement les afférences A δ et C.

Si l'allodynie thermique extratrigéminale se développe surtout au cours de la crise avec l'augmentation de l'intensité de la douleur, l'hyperalgésie thermique extratrigéminale, elle, est

présente entre les crises et de façon constante, quels que soient la fréquence des crises ou les traitements entrepris.

Nos travaux permettent également de montrer par l'étude des CIDN, qu'il existe chez les migraineux en dehors des crises, une perte relative de la modulation inhibitrice descendante. Néanmoins, les CIDN peuvent être améliorée lorsque des antalgiques/traitements de crise de migraine sont régulièrement consommés. Mais l'amélioration des CIDN, ne diminue pas l'hyperalgesie thermique extratrigéminal.

Ce constat fait supposer qu'inhibition descendante et sensibilisation centrale impliquent des voies et des mécanismes différents et indépendants. Bien que l'on ne puisse pas écarter des phénomènes segmentaires, il est possible qu'une facilitation descendante tonique permanente puisse sous-tendre la sensibilisation centrale au niveau spinal, et en conséquence l'hyperalgesie thermique extratrigéminal permanente. En tout cas, on ne peut pas impliquer l'altération des CIDN.

En revanche, le degré d'altération des CIDN apparaît corrélé avec la fréquence des crises, tout comme l'allodynie. Aussi, si l'hyperalgesie thermique extratrigéminal intercritique pourrait être sous-tendue par une facilitation descendante tonique, on peut également envisager que l'allodynie en crise soit, elle, davantage liée une levée de la modulation inhibitrice.

L'inhibition descendante explorée par les CIDN, apparaît être davantage un phénomène phasique, à même de se modifier dans le temps. L'altération des CIDN pourrait être alors un des facteurs conduisant à l'évolution d'une migraine épisodique vers un état de chronicité.

Néanmoins d'autres facteurs interviennent. En effet, il est admis que les traitements de crise de la migraine pris de façon régulière, au point de caractériser un abus, sont cofacteurs de chronicité. Nos travaux confirment du reste que le sevrage en antalgiques améliore la fréquence des crises, conformément aux données de la littérature, la plupart des patients étant à même de retrouver un statut de migraineux épisodique.

L'étude des CIDN chez les patients en abus médicamenteux et après sevrage, permet de montrer que le rôle promoteur de l'abus médicamenteux sur la fréquence des crises ne fait pas intervenir une altération de la modulation inhibitrice descendante issues des structures du tronc cérébral. Ainsi les traitements de crise aggravent la fréquence des crises soit via un effet périphérique au niveau des afférences primaires, soit au niveau cortical.

L'allodynie de la névralgie du trijumeau, bien que différente dans son expression clinique puisqu'avant tout très localisée, paroxystique, mécanique dynamique, a également été le point de départ à une réflexion mécanistique sur la pathogénie de ces douleurs faciales.

Le travail effectué, en montrant que les patients atteints de névralgie classique ont un plus grand nombre de désafférentation d'origine dentaire, sans latéralisation préférentielle avec le côté douloureux, a conduit à envisager que cela pouvait être constituer un facteur prédisposant. Nos travaux ont en effet permis de montrer que les patients atteints de névralgie du trijumeau classique

ont une allodynie bilatérale et à tous les modes, dépassant le simple territoire de la névralgie. Cette allodynie cutanée de part son extension au delà du territoire initialement douloureux traduit une sensibilisation centrale. De plus nous avons pu montrer qu'il existe une plus grande sensibilité à la douleur (du moins en ce qui concerne les modalités thermique chaud et mécanique) dans le territoire cutané V2, également concerné par un plus grand nombre de dents déafférentées au niveau mandibulaire. D'autre part, il existe une corrélation entre l'abaissement des seuils de douleur nombre de déafférentations dentaires. Ainsi, des lésions répétées des rameaux nerveux dentaires sont à même d'engendrer une sensibilisation centrale. De plus, on peut émettre l'hypothèse que des altérations multiples ou répétées des fibres de petit calibre, majoritairement de type C, présentes au niveau dentaire, sont à même d'induire des modifications plastiques au niveau de la corne dorsale du sous noyau caudal. Ces remaniements permettraient alors aux fibres myélinisées de gros calibre de type A β , d'accéder aux voies de la nociception, notamment les couches superficielles. En se référant aux travaux effectués chez l'animal, une désinhibition glycinergique, NMDA dépendante faisant intervenir les neurones pKC γ ne peut être exclu (Miraucourt et al, 2007).

La compression lorsqu'elle est importante est peut être à même d'aggraver la déafférentation, notamment au niveau des fibres A δ si l'on prend en compte la disposition anatomique de ces fibres, plus supérieure et plus exposée à la compression (Dasilva et al, 2012). L'intégrité des fibres A β qui véhicule l'information tactile non douloureuse semble être un élément important pour que se développe l'allodynie mécanique dynamique et la normalité de la conduction proximale est en faveur cette hypothèse. Il est possible néanmoins que la compression, dans ce contexte puisse jouer un rôle uniquement de générateur local de potentiels d'action au niveau de ces fibres de gros calibre, ce qui expliquerait qui plus est 2 faits cliniques :

- l'existence d'un contact ou d'une compression vaisseau-nerf ne sont pas suffisant pour entrainer une douleur en l'absence de modification plastique au niveau de la corne dorsale du sous noyau caudal
- la disparition très rapide parfois quasi immédiate de la douleur lorsque les patients subissent une micro décompression vasculaire.

En conclusion, l'exploration de l'allodynie dans le cadre de douleurs faciales dont la pathogénie reste encore mal connue, permet de progresser dans la compréhension des mécanismes qui les sous-tendent pour permettre une prise en charge plus rationnelle.

1.1 Migraine without aura

- A. At least 5 attacks fulfilling criteria B-D
- B. Headache attacks lasting 4-72 h (untreated or unsuccessfully treated)
- C. Headache has ≥ 2 of the following characteristics:
 - 1. unilateral location
 - 2. pulsating quality
 - 3. moderate or severe pain intensity
 - 4. aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (*eg*, walking, climbing stairs)
- D. During headache ≥ 1 of the following:
 - 1. nausea and/or vomiting
 - 2. photophobia and phonophobia
- E. Not attributed to another disorder

ICHD-II. *Cephalalgia* 2004; **24** (Suppl 1) ©International Headache Society 2003/4

Annexe 2

Table 1 Revised International Headache Society criteria for chronic migraine

Appendix 1.5.1 Chronic migraine

- A. Headache (tension-type and/or migraine) on ≥ 15 days per month for at least 3 months*
 - B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria for 1.1 Migraine without aura
 - C. On ≥ 8 days per month for at least 3 months headache has fulfilled C1 and/or C2 below, that is, has fulfilled criteria for pain and associated symptoms of migraine without aura
 - 1. Has at least two of a–d
 - (a) unilateral location
 - (b) pulsating quality
 - (c) moderate or severe pain intensity
 - (d) aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g. walking or climbing stairs) and at least one of a or b
 - (a) nausea and/or vomiting
 - (b) photophobia and phonophobia
 - 2. Treated and relieved by triptan(s) or ergot before the expected development of C1 above
- D. No medication overuse[†] and not attributed to another causative disorder[‡]

*Characterization of frequently recurring headache generally requires a headache diary to record information on pain and associated symptoms day-by-day for at least 1 month. Sample diaries are available at <http://www.i-h-s.org>

[†]Medication overuse as defined under 8.2 *Medication-overuse headache*.

[‡]History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5–12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such a disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but headache does not develop in close temporal relation to the disorder.

Annexe 3

Table 2 Revised criteria for medication overuse headache

Appendix 8.2 Medication overuse headache

Diagnostic criteria:

A. Headache present on ≥ 15 days/month

B. Regular overuse for >3 months of one or more acute/symptomatic treatment drugs as defined under sub forms of 8.2.

1. Ergotamine, triptans, opioids, or combination analgesic medications on ≥ 10 days/month on a regular basis for >3 months
2. Simple analgesics or any combination of ergotamine, triptans, analgesics opioids on ≥ 15 days/month on a regular basis for >3 months without overuse of any single class alone

C. Headache has developed or markedly worsened during medication overuse

13.1.1 Classical trigeminal neuralgia

- A. Paroxysmal attacks of pain lasting from a fraction of 1 sec to 2 min, affecting one or more divisions of the trigeminal nerve and fulfilling criteria B and C
- B. Pain has ≥ 1 of the following characteristics:
 - 1. intense, sharp, superficial or stabbing
 - 2. precipitated from trigger areas or by trigger factors
- C. Attacks are stereotyped in the individual patient
- D. There is no clinically evident neurological deficit
- E. Not attributed to another disorder

ICHD-II. *Cephalalgia* 2004; **24** (Suppl 1) ©International Headache Society 2003/4

REFERENCES

- Adamczyk M, Bulski T, Sowińska J, Furmanek A, Bekiesińska-Figatowska M. Trigeminal nerve - artery contact in people without trigeminal neuralgia – MR study. *Med Sci Monit.* 2007 ; 13 Suppl 1 : 38-43.
- Áfra J. Cortical excitability in migraine. *J. Headache and Pain.* 2000 ; 2 : 73-81.
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain.* 2005a ; 128 : 932-939.
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch. Neurol.* 2005b ; 62 : 1270-1275.
- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011 ; 20 : 570-84.
- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Cannabinoid (CB1) receptor activation inhibits trigeminovascular neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 ; 320 : 64-71.
- Alarcon G et Cervero F. The effects of electrical stimulation of A and C visceral afferent fibres on the excitability of viscerosomatic neurones in the thoracic spinal cord of the cat. *Brain Research.* 1990 ; 509 : 24-30.
- Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci.* 1999 ; 65 : 2269-87
- Amara S, Arriza J, Leff, S, Swanson L, Evans R, Rosenfeld M. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene-related peptide. *Science.* 1985 ; 229 : 1094-1097.
- Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin-a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain.* 1996 ; 66 : 51-62.
- Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA, Ciaverella DP, Nesbit GM, Burchiel KJ. High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. *Neurosurgery.* 2006 ; 58 : 666-73
- Andre J, Zeau B, Pohl M, Cesselin F, Benoliel JJ, Becker C. Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats : Behavioral and biochemical studies. *J. Neurosci.* 2005 ; 25 : 7896-7904.
- Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain.* 2011 ; 152 : 1233-7.
- Antal A, Arlt S, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls : A consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia.* 2006 ; 26 : 865-870
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 2005 ; 9 : 463-84.
- Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience.* 1986 ; 19 : 695-708.
- Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli : A placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg.* 1995 ; 81 : 63-8.

- Arendt-Nielsen L, Sluka KA, Nie HL. Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain*. 2008 ; 140 : 465-71.
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010 ; 149 : 573-81.
- Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, van der Geest RJ, van der Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology*. 2010 ; 26 ; 75 : 1520-6.
- Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011 ; 69 : 635-45.
- Ashkenazi A, Silberstein S, Jakubowski M, Burstein R. Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia*. 2007a ; 27 : 325-329.
- Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, Burstein R, Young WB. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia*. 2007b ; 27 : 111-7.
- Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine : experimental evidence. *Headache*. 1999 ; 39 : 469-476.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998 ; 50 : 1111-1114
- Aurora SK, Borrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*. 2007 ; 47 : 996-1003.
- Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006 ; 26(9) : 1106-14.
- Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*. 2005 ; 116 : 359-65.
- Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, Wakai A, Okamoto M, Woolf CJ. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci*. 2003 ; 24 : 818-30.
- Baez MA, Brink TS, Mason P. Roles for pain modulatory cells during micturition and continence. *J Neurosci*. 2005 ; 25 : 384-94.
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001 ; 357 : 1016-1017.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003 ; 43 : 179-190.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003 ; 163 : 2433-45
- Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhaton NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE Jr, Geraciotti TD Jr. Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1997 ; 22 : 517-529.
- Barasi S, Duggal KN. The effect of local and systemic application of dopaminergic agents on tail flick latency in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1985 ; 117 : 87-94.

- Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL. Putative pain modulating neurons in the rostral ventral medulla : reflex-related activity predicts effects of morphine. *Brain Res.* 1986 ; 26 ; 366 : 203-10.
- Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL. Putative nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat display highly correlated firing patterns. *Somatosens Mot Res.* 1989 ; 6 : 413-25.
- Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The long- term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1077–1083.
- Bartsch T et Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain.* 2003 ; 126 : 1801-1813.
- Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann. Neurol.* 2004 ; 56 : 371-381.
- Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain.* 2004b ; 109 : 367-378
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems : Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 1984 ; 7 : 309-38
- Bates CA et Killackey HP. The organization of the neonatal rat's brainstem trigeminal complex and its role in the formation of central trigeminal patterns. *Journal of Comparative Neurology.* 1985 ; 240 : 265-287.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain.* 2000 ; 123 : 2189-202
- Behbehani MM et Zemlan FP. Response of nucleus raphe magnus neurons to electrical stimulation of nucleus cuneiformis : Role of acetylcholine. *Brain Res.* 1986 ; 369 : 110-118.
- Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci.* 2006 ; 15 ; 26 : 12014-22.
- Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience.* 2007 ; 147 : 260-271.
- Benedetti F, Amanzio M, Thoen W. Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology.* 2011 ; 213 : 791-7.
- Berger RJ, Zuccarello M, Keller JT. Nitric oxide synthase immunoreactivity in the rat dura mater. *Neuroreport* 1994 ; 5 : 519-521.
- Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann. Neurol.* 2007 ; 61 : 251-262.
- Berman AL. The brain stem of the cat : A cytoarchitectonic atlas with stereotactic coordinates. University of Wisconsin Press ed. Madison. 1968.
- Bernard JF, Dalle R, Raboisson P, Villanueva L, Le Bars D. Organization of the efferent projections from the spinal cervical enlargement to the parabrachial area and periaqueductal gray : A PHA-L study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1995 ; 353 : 480-505.
- Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy.* 2000 ; 20 : 152S-158S.
- Biagianti B, Grazi L, Gambini O, Usai S, Muffatti R, Scarone S, Bussone G. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse. *Neurol Sci.* 2012 ; 33 Suppl 1 : S151-5.

Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire : A comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*. 2003 ; 43 : 336-42.

Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006a; 25 ; 67 : 252-7.

Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine : A population study. *Neurology*. 2006b ; 28 ; 66 : 545-50.

Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headaches : A population-based study. *Arch Intern Med*. 2007; 8 ; 167 : 1964-70.

Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population : Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008a ; 71 : 559-66.

Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine : Conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008b ; 9 ; 71 : 848-55

Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008c ; 48 : 7-15.

Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse, DC, Serrano, MA, Lipton RB. On behalf of the AMPP Group*. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers : A population study. *Neurology*. 2008d ; 22 ; 70 : 1525-1533.

Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine ? *Curr Opin Neurol*. 2009 ; 22 : 269-76

Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia : rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*. 2006 ; 120 : 8-15.

Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat.Neurosci*. 2009 ; 12 : 92-98.

Bittar GT, Graff-Radford SB. The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. *Headache*. 1993 ; 33 : 155-60.

Blair AS, Gordon DS. Trigeminal neuralgia and dental malocclusions. *Br Med J*. 1973 ; 4 : 38-40

Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medecine*. 2002 ; 8 : 136-142.

Bodnar RJ. Spinal circuitry mediating opioid antinociception : Antagonist and synergy studies in multiple sites. *J Biomed Sci*. 2000 ; 7 : 181-94.

Bolton S, O'Shaughnessy CT, Goadsby PJ. Properties of neurons in the trigeminal nucleus caudalis responding to noxious dural and facial stimulation. *Brain Research*. 2005 ; 1046 : 122-129.

Bonavita V, De Simone R. Pain as an evolutionary necessity. *Neurol Sci*. 2011 ; 32 Suppl 1 : S61-6.

Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschaliere A. Mechanism of the Antinociceptive Effect of Paracetamol *Drugs* 2003 ; 63 Special Issue 2 : 1-4

Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*. 1992 ;13 ; 595 : 353-7.

Bouhassira D, Chitour D, Villanueva L, Le Bars D. Morphine and diffuse noxious inhibitory controls in the rat: effects of lesions of the rostral ventromedial medulla. *Eur J Pharmacol*. 1993 ; 2 ; 232 : 207-15.

Bouhassira D, Le Bars D, Villanueva L. Heterotopic activation of A delta and C fibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurones in the rat. *J Physiol*. 1987 ; 389 : 301-17.

- Bove GM et Moskowitz MA. Primary afferent neurons innervating Guinea pig dura. *J Neurophysiol.* 1997 ; 77 : 299-308.
- Bowsher D, Miles JB, Haggett CE, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia: a quantitative sensory perception threshold study in patients who had not undergone previous invasive procedures. *J Neurosurg.* 1997 ; 86 : 190-2
- Bowyer SM, Tepley N, Papuashvili N, Kato S, Barkley GL, Welch KM, Okada YC. Analysis of MEG signals of spreading cortical depression with propagation constrained to a rectangular cortical strip. II. Gyrencephalic swine model. *Brain Res.* 1999 ; 843 : 79-86
- Brenchat A, Romero L, García M, Pujol M, Burgueño J, Torrens A, Hamon M, Baeyens JM, Buschmann H, Zamanillo D, Vela JM. 5-HT7 receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain.* 2009 ; 141 : 239-47.
- Brodal A, Szabo T, Torvik A. Corticofugal fibers to sensory trigeminal nuclei and nucleus of solitary tract. An experimental study in the cat. *Journal of Comparative Neurology.* 1956 ; 106 : 527-555.
- Brooks JC, Nurmikko TJ, Bimson WE, Singh KD, Roberts N. fMRI of thermal pain : Effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage.* 2002 ; 15 : 293-301.
- Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol.* 1998 ; 79 : 964-982.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2000a ; 47 : 614-24.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynie during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain.* 2000b ; 123 : 1703-9.
- Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain.* 2001 ; 89 :107-10.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans : A race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2004a ; 55(1) : 19-26
- Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain : A race against the development of central sensitization. *Ann Neurol.* 2004b ; 55 : 27-36.
- Burstein R, Jakubowski M. Almotriptan efficacy in migraine with allodynia : A critique of Schoenen et al. *Cephalalgia.* 2009 ; 29 : 1019-20
- Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol.* 2010 ; 68 : 81-91.
- Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol.* 2009 ; 88 : 184-202.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 ; 81 : 428-32.
- Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia.* 1995 ; 15 : 277-280.
- Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H.3rd and Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology.* 1991 ; 30 : 1193-1200.
- Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. *Eur J Pain.* 2000 ; 4 : 83-96.

- Camilleri M, Coulie B, Tack JF. Visceral hypersensitivity : Facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001 ; 48 : 125-131.
- Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966 ; 29 : 265-7.
- Campbell JN, Khan AA, Meyer RA, Raja SN. Responses to heat of C-fiber nociceptors in monkey are altered by injury in the receptive field but not by adjacent injury. *Pain*. 1988 ; 32 : 327-32.
- Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*. 2002 ; 59 : 72-8.
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999 ; 39 : 190 - 196.
- Castro ME, Pascual J, Romon T et al. Differential distribution of [3H] sumatriptan binding sites (5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors) in human brain : Focus on brainstem and spinal cord. *Neuropharmacology*. 1997 ; 36 : 535-542.
- Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache*. 2010 ; 50 : 403-12.
- Cervero F et Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999 ; 353 : 2145-2148.
- Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex : An electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci*. 2009 ; 29 : 12532-41.
- Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Trigemincervical complex responses after lesioning dopaminergic A11 nucleus are modified by dopamine and serotonin mechanisms. *Pain*. 2011 ; 152 : 2365-76.
- Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet*. 2011 ; 12 ; 43 : 695-8.
- Chen Z, Muscoli C, Doyle T, Bryant L, Cuzzocrea S, Mollace V, Mastroianni R, Masini E, Salvemini D. NMDA-receptor activation and nitroxidative regulation of the glutamatergic pathway during nociceptive processing. *Pain*. 2010 ; 149 : 100-6.
- Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*. 1982 ; 25 ; 236 : 329-37.
- Chou CH, Fuh JL, Wu JC, Wang SJ. Comparison of self-reported cutaneous allodynia and brushing allodynia during migraine attacks. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 682-5
- Chung JM, Kenshalo DRJ, Gerhart KD, Willis WD. Excitation of primate spinothalamic neurons by cutaneous C-fiber volleys. *J Neurophysiol*. 1979 ; 42 : 1354-1369.
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*. 1994 ; 14 : 4095-108.
- Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 2010 ; 151 : 430-9.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem*. 2009 ; 92 : 249-59.
- Coppola G, Schoenen J. Cortical Excitability in Chronic Migraine. *Curr PainHeadache Rep*. 2011 ; 12.
- Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, Schoenen J, Pierelli F. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol*. 2010 ; 30 ; 10 : 126.

- Connor HE, Feniuk W, Beattie DT et al. Naratriptan : Biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia*. 1997 ; 17 : 145-152.
- Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache*. 2007 ; 47 : 531-9.
- Coste J, Voisin DL, Luccarini P, Dallel R. A role for wind-up in trigeminal sensory processing : Intensity coding of nociceptive stimuli in the rat. *Cephalalgia*. 2008 Jun ; 28(6) : 631-9.
- Courade JP, Chassaing C, Bardin L et al. 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001 ; 432 : 1-7.
- Coutinho SV, Urban MO, Gebhart GF. Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain*. 1998 ; 78 : 59-69.
- Coulombe MA, Spooner MF, Gaumond I, Carrier JC, Marchand S. Estrogen receptors beta and alpha have specific pro-and anti-nociceptive actions. *Neuroscience*. 2011 ; 16 ; 184 : 172-82.
- Craig AD. An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Prog Brain Res*. 1996 ; 107 : 225-242.
- Creac'h C, Radat F, Mick G, Guegan-Massardier E, Giraud P, Guy N, Fabre N, Nachit-Ouinekh F, Lanteri-Minet M. One or several types of triptan overuse headaches ? *Headache*. 2009 ; 49 : 519-28.
- Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, Galeotti F, Manfredi M. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology*. 2001 ; 26 ; 56 : 1722-6.
- Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2006 ; 10 ; 66 : 139-41.
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008 ; 15 : 1013-28.
- Cuadrado ML, Young WB, Fernández-de-las-Peñas C, Arias JA, Pareja JA. Migrainous corpalgia: body pain and allodynia associated with migraine attacks. *Cephalalgia*. 2008 ; 28 : 87-91
- Cui M, Feng Y, McAdoo DJ, Willis WD. Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 ; 289 : 868-876.
- Cumberbatch MJ, Williamson DJ, Mason GS, Hill RG, Hargreaves RJ : Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br.J.Pharmacol*. 1999 ; 126 : 1478-1486.
- Currà A, Coppola G, Gorini M, Porretta E, Bracaglia M, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Drug-induced changes in cortical inhibition in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 1282-90.
- D'Agostino VC, Francia E, Licursi V, Cerbo R. Clinical and personality features of allodynic migraine. *Neurol Sci*. 2010 ; 31 Suppl 1 : S159-61
- Dallel R, Raboisson P, Woda A, Sessle BJ. Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat. *Brain Research*. 1990 ; 521 : 95-106.
- 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. *Journal of Neuroscience* 1998 ; 18 : 3529-3536.

- Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin DL. Neurobiologie de la douleur trigéminal. *Médecine-Science*. 2003 ; 19 : 567-574.
- Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg*. 1934 ; 24 : 447-455
- Darian-Smith I. Neural mechanisms of facial sensation. *International Review of Neurobiology* 1966 ; 9 : 301-395.
- Dasilva AF, Dossantos MF. The Role of Sensory Fiber Demography in Trigeminal and Postherpetic Neuralgias. *J Dent Res*. 2012 ; 91 : 17-24.
- Davis KD, Dostrovsky JO. Activation of trigeminal brain-stem nociceptive neurons by dural artery stimulation. *Pain*. 1986 ; 25 : 395-401.
- De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2009 ; 29 :1277-84.
- De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Dussor G, Lai J, Meng ID, Chichorro J, Andrews JS, Rakhit S, Maddaford S, Dodick D, Porreca F. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain*. 2010 ; 133 : 2475-88.
- De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, Dodick DW, Vanderah TW, Dussor G, Porreca F. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol*. 2010 ; 67 : 325-37.
- De Koninck Y. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target. *Curr Opin Pharmacol*. 2007 ;7 : 93-9.
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007 ; 47 : 1418-1426.
- Depaulis A, Keay KA, Bandler R. Longitudinal neuronal organization of defensive reactions in the midbrain periaqueductal gray region of the rat. *Exp Brain Res*. 1992 ; 90 : 307-318.
- De Resende MA, Silva LF, Sato K, Arendt-Nielsen L, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in the medullary reticularis nucleus dorsalis, but not the rostral ventromedial medulla, prevents analgesia produced by Diffuse Noxious Inhibitory Control in rats with muscle inflammation. *J Pain*. 2011 ; 12 : 687-97.
- De Ridder D, Møller A, Verlooy J, Cornelissen M, De Ridder L. Is the root entry/exit zone important in microvascular compression syndromes? *Neurosurgery*. 2002 ; 51 : 427-33
- De Tommaso M, Guido M, Libro G, Losito L, Sciruicchio V, Monetti C, Puca F. Abnormal brain processing of cutaneous pain in migraine patients during the attack. *Neurosci Lett*. 2002 ;15 ; 333 : 29-32.
- De Tommaso M, Valeriani M, Guido M, Libro G, Specchio LM, Tonali P, Puca F. Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain*. 2003 ; 101 : 25-32.
- De Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005 ; 45 : 1208-18.
- De Tommaso M, Sardaro M, Pecoraro C, Di Fruscolo O, Serpino C, Lamberti P, Livrea P. Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2007 ; 27 : 881-90.
- De Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Libro G, Pecoraro C, serpino C, Lamberti P, Livrea P. Effect of repote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. *J Headache Pain*. 2007 ; 8 : 167-174

De Tommaso M. Laser-evoked potentials in primary headaches and cranial neuralgias. *Expert Rev Neurother* 2008 ; 8 : 1339-1345

Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg*. 2002 ; 96 : 532-43.

Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002 ; 18 : 4-13.

Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2007 ; 47 : 355-63.

Diamond S, Freitag FG, Feoktistov A, Nissan G. Sumatriptan 6 mg subcutaneous as an effective migraine treatment in patients with cutaneous allodynia who historically fail to respond to oral triptans. *J Headache Pain*. 2007 ; 8 : 13-8.

Díaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falqués M, Vila C. The Impact of Allodynia on the Efficacy of Almotriptan When Given Early in Migraine : Data From the "Act When Mild" Study. *Int J Neurosci*. 2011 ; 22.

Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache : A worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004 ; 3 : 475-83.

Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2012 ; 32 : 423-7

Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA : Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience*. 1992 ; 48 : 187-203.

Dimitriadou V, Rouleau A, Trung Tuong MD, Newlands GJ, Miller HR, Luffau G, Schwartz JC, Garbarg M : Functional relationships between sensory nerve fibers and mast cells of dura mater in normal and inflammatory conditions. *Neuroscience*. 1997 ; 77 : 829-839.

Dines KC et Powell HC. Mast cell interactions with the nervous system : Relationship to mechanisms of disease. *J Neuropathol. Exp. Neurol*. 1997 ; 56 : 627-640.

Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache : Clinical implications. *Headache*. 2006 ; 46 (Suppl 4) : S202-S211.

Dodick DW. Clinical practice : Chronic daily headache. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 158-165.

Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res*. 2009 ; 1280 : 52-59.

Doly S, Fischer J, Brisorgueil MJ, Verge D, Conrath M. Pre- and postsynaptic localization of the 5-HT7 receptor in rat dorsal spinal cord : Immunocytochemical evidence. *J Comp Neurol*. 2005 ; 490 : 256-269.

Durham PL et Russo AF : Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci*. 1999 ; 19 : 3423-3429.

Ebersberger A, Ringkamp M, Reeh PW, Handwerker HO. Recordings from brain stem neurons responding to chemical stimulation of the subarachnoid space. *J Neurophysiol*. 1997 ; 77 : 3122-33.

Ebersberger A. Physiology of meningeal innervation : Aspects and consequences of chemosensitivity of meningeal nociceptors. *Microsc Res Tech*. 2001 ; 53 : 138-146.

- Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, Zhang ET, Fioravanti B, De Felice M, Chichorro JG, Ossipov MH, King T, Lai J, Kori SH, Nelsen AC, Cannon KE, Heinricher MM, Porreca F. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol.* 2009 ; 65 : 184-93.
- Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 ; 48(3) : 438-56.
- Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache : Therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001 ; 15 : 745-753.
- Edvinsson L et Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia.* 1994 ; 14 : 320-327.
- Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) : Association with clinical variables. *Pain.* 2003 ; 106 : 427-37.
- Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation : A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain.* 2003 ; 101 : 155-65.
- Edwards RR, Ness TJ, Fillingim RB. Endogenous opioids, blood pressure, and diffuse noxious inhibitory controls : A preliminary study. *Percept Mot Skills.* 2004 ; 99 : 679-87.
- Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology.* 2005 ; 9 ; 65 : 437-43.
- Eichenbaum H, Lipton PA. Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus.* 2008 ; 18(12) : 1314-24.
- Eidlitz-Markus T, Shuper A, Goral O, Zeharia A. Migraine and cephalic cutaneous allodynia in pediatric patients. *Headache.* 2007 ; 47 : 1219-23.
- Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Büchel C. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron.* 2009 ; 27 ; 63 : 533-43.
- Elias WJ, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes of the head and face. *Curr Pain Headache Rep.* 2002 ; 6 : 115-24.
- Ellrich J, Andersen OK, Messlinger K, Arendt-Nielsen L. Convergence of meningeal and facial afferents onto trigeminal brainstem neurons : An electrophysiological study in rat and man. *Pain.* 1999 ; 82 : 229-37.
- Erbay SH, Bhadelia RA, O'Callaghan M, Gupta P, Riesenburger R, Krackov W, Polak JF. Nerve atrophy in severe trigeminal neuralgia: noninvasive confirmation at MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2006 ; 238 : 689-92.
- Evans RW, Graff-Radford SB, Bassiur JP. Pretrigeminal neuralgia. *Headache.* 2005 ; 45 : 242-4.
- Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 2007 ; 128 : 101-110.
- Fanciullacci M, Alessandri M, Sicuteri R, Marabini S. Responsiveness of the trigeminovascular system to nitroglycerine in cluster headache patients. *Brain.* 1997 ; 120 : 283-288.
- Faraci FM et Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation : Role of endothelium and potassium channels. *Physiol. Rev.* 1998 ; 78 : 53-97.
- Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain.* 1991 ; 44 : 255-62.
- Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA. Generalized mechanical pain sensitivity over nerve tissues in patients with strictly unilateral migraine. *Clin J Pain.* 2009 ; 25 : 401-6.

Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983 ; 3 : 2545-52.

Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu. Rev. Neurosci*. 1991 ; 14 : 219-245.

Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004 ; 5 : 565-75.

Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In Mc Mahon SB, Klotzenburg M, eds *Wall and melzack's Textbook of pain* 5th ed. Edinburg UK : Elsevier Churchill Livingstone. 2006 : 125-142.

Fields HL. Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2007 ; 32 : 242-6.

Fioravanti B, Kasasbeh A, Edelmayer R, Skinner DP Jr, Hartings JA, Burklund RD, De Felice M, French ED, Dussor GO, Dodick DW, Porreca F, Vanderah TW. Evaluation of cutaneous allodynia following induction of cortical spreading depression in freely moving rats. *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 1090-100.

Fischer MJ, Koulchitsky S, Messlinger K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci*. 2005 ; 25 : 5877-5883.

Fleetwood-Walker SM, Hope PJ, Mitchell R. Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurons. *J Physiol*. 1988 ; 399 : 335-48.

Foo H, Mason P. Sensory suppression during feeding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 ; 15; 102 : 16865-9.

France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*. 1999 ; 81 : 77-84.

France CR, Suchowiecki S. Assessing supraspinal modulation of pain perception in individuals at risk for hypertension. *Psychophysiology*. 2001 ; 38 : 107-113.

Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1990 ; 40 : 1493-5.

Fukuda H, Ishikawa M, Okumura R. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with magnetic resonance imaging: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg Neurol*. 2003 ; 59 : 93-9

Fukushima T et Kerr FWL. Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems of the brainstem in the rat : Presence of gelatinosa neurons with thalamic connections. *J Comp Neurol*. 1979 ; 183 : 169-184.

Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006 ;129 : 543-50.

Fujiwara S, Sasaki M, Wada T, Kudo K, Hirooka R, Ishigaki D, Nishikawa Y, Ono A, Yamaguchi M, Ogasawara K. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression. *J Neuroimaging*. 2011 ; 21 : 102-8

Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, Trequattrini A, Palumbo R. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995 ; 15 : 384-390.

- Galli F, Pozzi G, Frustaci A, Allena M, Anastasi S, Chirumbolo A, Ghiotto N, Guidetti V, Matarrese A, Nappi G, Pazzi S, Quartesan R, Sances G, Tassorelli C. Differences in the personality profile of medication-overuse headache sufferers and drug addict patients: a comparative study using MMPI-2. *Headache*. 2011 ; 51 : 1212-27
- Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: From dipoles to functional significance. *Clin Neurophysiol*. 2003 ; 33 : 279-292.
- Gardner WJ, Miklos MV. Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med Assoc*. 1959 ; 8 ; 170 : 1773-6.
- Gartside SE, Hajos-Korcsok E, Bagdy E, Harsing LG Jr, Sharp T, Hajos M. Neurochemical and electrophysiological studies on the functional significance of burst firing in serotonergic neurons. *Neuroscience* 2000 ; 98 : 295-300.
- Gao X, Zhang Y, Wu G. Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration to rats. *Eur J Pharmacol*. 2001 ; 418 : 73-7.
- Gauriau C, Bernard JF. Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci*. 2004 ; 21 ; 24 : 752-61.
- Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control : An evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain*. 2004 ; 110 : 72-8.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 ; 27 : 729-37.
- Gear RW, Aley KO, Levine JD. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci*. 1999 ; 15 ; 19 : 7175-81.
- Giffin, NJ et al. Premonitory symptoms in migraine : An electronic diary study. *Neurology*. 2003 ; 60 : 935-940.
- Goadsby PJ et Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine : Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann. Neurol*. 1993 ; 33 : 48-56.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol*. 1990 ; 28 : 183-187.
- Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation : Evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2002 ; 22 : 107-111.
- Goadsby PJ et Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina* : a c-fos immunocytochemical study. *J. Anat*. 1997 ; 190 : 367-75
- Goadsby, PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2007 ; 13 : 39-44.
- Goadsby PJ et Duckworth JW. Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral bloodflow in the spinalized cat. *Brain Res*. 1989 ; 2 : 71-7.
- Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea J. Early vs. Non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008 ; 28 : 383-91.
- Gobetti JP, Zillich RM. Odontogenic pain treated as tic douloureux. *J Mich Dent Assoc* 1981 ; 63 : 745-7
- Goffaux P, Phillips NA, Sinai M, Pushkar D. Behavioural and electrophysiological measures of task switching during single and mixed-task conditions. *Biol Psychol*. 2006 ; 72 : 278-90.
- Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia-when the spine echoes what the

brain expects. *Pain*. 2007 ; 130 : 137-43.

Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, Chalaye P, Rainville P, Marchand S. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain*. 2011 ; 152 : 2065-73.

Goodin BR, McGuire L, Allshouse M, Stapleton L, Haythornthwaite JA, Burns N, Mayes LA, Edwards RR. Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes : Sex differences. *J Pain*. 2009 ; 10 : 180-90.

Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, Yarnitsky D. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm : Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter ? *Pain*. 2008 ; 136 : 142-9.

Gray JA, McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety*. 2000 ; Oxford UP, Oxford.

Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache*. 2002 ; 42 : 483-90.

Greenspan JD, Thomadaki M, McGillis SL. Spatial summation of perceived pressure, sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Mot Res*. 1997 ; 14 : 107-12.

Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008 ; 71 : 1183-90.

Guy N, Chalus M, Dallel R, Voisin DL. Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat. *Eur J Neurosci*. 2005 ; 21 : 741-54.

Guo JY, Wang JY, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice : The conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol*. 2010 ; 24 : 1561-7.

Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 ; 10 : 318-22.

Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Berman D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 ; 113 : 1447-55.

Ha SM, Kim SH, Yoo EH, Han IB, Shin DA, Cho KG, Chung SS, Park YS. Patients with idiopathic trigeminal neuralgia have a sharper-than-normal trigeminal-pontine angle and trigeminal nerve atrophy. *Acta Neurochir*. 2012 ; 12 : On press

Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G, Simpson NS, Sethna N, Mullington JM. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain*. 2011 ; 23.

Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache*. 1993 ; 33 : 452-455.

Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 ; 98 : 4687-92

Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravidahl G, Zwart JA, Stovner LJ. Management of medication overuse headache : 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009 ; 29 : 221-32.

Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache : An 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*. 2011 Oct 21.

- Haghparsat A, Ordikhani-Seyedlar M, Ziaei M. Electrolytic lesion of the nucleus raphe magnus reduced the antinociceptive effects of bilateral morphine microinjected into the nucleus cuneiformis in rats. *Neurosci Lett*. 2008 ; 438 : 351-355.
- Haines SJ, Jannetta PJ, Zorub DS. Microvascular relations of the trigeminal nerve. An anatomical study with clinical correlation. *J Neurosurg*. 1980 ; 52 : 381-6.
- Haines SJ, Martinez AJ, Jannetta PJ. Arterial cross compression of the trigeminal nerve at the pons in trigeminal neuralgia. Case report with autopsy findings. *J Neurosurg*. 1979 ; 50 : 257-9
- Hardy DG, Rhoton AL Jr. Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and the trigeminal nerve. *J Neurosurg*. 1978 ; 49 : 669-78.
- Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura : A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8 : 718-23.
- Heatley RV, Denburg JA, Bayer N, Bienenstock J. Increased plasma histamine levels in migraine patients. *Clin. Allergy*. 1982 ; 12 : 145-149.
- Hebb AL, Zacharko RM, Dominguez H, Trudel F, Laforest S, Drolet G. Odor-induced variation in anxiety-like behavior in mice is associated with discrete and differential effects on mesocortico-limbic cholecystokinin mRNA expression. *Neuropsychopharmacology*. 2002 ; 27 : 744-755.
- Hebb AL, Zacharko RM, Gauthier M, Trudel F, Laforest S, Drolet G. Brief exposure to predator odor and resultant anxiety enhances mesocorticolimbic activity and enkephalin expression in CD-1 mice. *Eur. J. Neurosci*. 2004 ; 20 : 2415-2429.
- Hebb AL, Poulin JF, Roach SP, Zacharko RM, Drolet G. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides : Interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 ; 29 : 1225-38.
- Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006 ; 26 : 742-6.
- Heinricher MM, Barbaro NM, Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat : Firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. *Somatosens Mot Res*. 1989 ; 6 : 427-39.
- Heinricher MM, McGaraughty S, Fan DA. The role of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla in the antinociceptive actions of systemically administered morphine. *Pain*. 1999 ; 81 : 57-65.
- Heinricher MM, McGaraughty S, Tortorici V. Circuitry underlying anti-opioid actions of cholecystokinin within the rostral ventromedial medulla. *J. Neurophysiol*. 2001 ; 85 : 280-286.
- Hildebrand C, Fried K, Tuisku F, Johansson CS. Teeth and tooth nerves. *Prog Neurobiol*. 1995 ; 45 : 165-222.
- Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery*. 1994 ; 35 : 299-303
- Hirata H, Hu JW, Bereiter DA. Responses of medullary dorsal horn neurons to corneal stimulation by CO(2) pulses in the rat. *J. Neurophysiol*. 1999 ; 82 : 2092-107.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine : A randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008 ; 20 ; 372 : 2115-23.

- Ho TW, Edvinsson L and Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6 : 573-582.
- Hohmann AG et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*. 2005 ; 435 : 1108-1112.
- Holden JE, Proudfit HK. Enkephalin neurons that project to the A7 catecholamine cell group are located in brainstem nuclei that modulate nociception : Ventromedial medulla. *Neuroscience*. 1998 ; 83 : 929- 947.
- Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat. *Eur J Neurosci*. 2006 ; 24 : 2825-33.
- Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, Jonkman A, Goadsby PJ. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat*. 2001 ; 198 (Pt 1) : 29-35.
- Hosoya Y, Matsushita M, Sugiura, Y. A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. *Brain Res*. 1983 ; 266 : 329-333.
- Hosoya Y, Sugiura Y, Ito R, Kohno K. Descending projections from the hypothalamic paraventricular nucleus to the A5 area, including the superior salivatory nucleus, in the rat. *Exp. Brain Res*. 1990 ; 82 : 513-518.
- Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion : Co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res*. 2001 ; 909 : 112-120.
- 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*. 1990 ; 41 : 331-345.
- Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci*. 2001 ; 2 : 83-91.
- Isnard J, Magnin M, Jung J, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Does the insula tell our brain that we are in pain. *Pain*. 2011 ; 152 : 946-951.
- Itoh S, Katsura G, Maeda Y. Caerulein and cholecystokinin suppress beta-endorphin-induced analgesia in the rat. *Eur. J. Pharmacol*. 1982 ; 80 : 421-425.
- Iwata K, Kenshalo DR, Dubner R, Nahin RL. Diencephalic projections from the superficial and deep laminae of the medullary dorsal horn in the rat. *J Comp Neurol*. 1992 ; 321 : 404-20.
- Iwata K, Kamo H, Ogawa A, Tsuboi Y, Noma N, Mitsuhashi Y, Taira M, Koshikawa N, Kitagawa J. Anterior cingulate cortical neuronal activity during perception of noxious thermal stimuli in monkeys. *J Neurophysiol*. 2005 ; 94 : 1980-91.
- Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire ? *Neurology*. 2005 ; 65 : 1419-22.
- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. 1967. *J Neurosurg*. 2007 ; 107 : 216-9.
- Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia*. 1996 ; 16 : 310-316.
- Jensen TS, Yaksh TL. Effects of an intrathecal dopamine agonist, apomorphine, on thermal and chemical evoked noxious responses in rats. *Brain Res*. 1984 ; 296 : 285-93.
- Jones SL. Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail-flick reflex. *Eur J Pharmacol*. 1996 ; 27 ; 318 : 37-40.

Juhl GI, Jensen TS, Norholt SE, Svensson P. Central sensitization phenomena after third molar surgery: a quantitative sensory testing study. *Eur J Pain*. 2008 ; 12 : 116-27.

Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005 ; 114 : 295-302.

Jurna I, Zetler G. Antinociceptive effect of centrally administered caerulein and cholecystokinin (CCK). *Eur.J.Pharmacol*. 1981 ; 173 : 323-331.

Kakigi R. Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J Neurol Sci*. 1994 ; 125 : 198-205.

Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS, et al. Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery* 2003 ; 52 : 1251-1261.

Kalita J, Yadav RK, Misra UK. A comparison of migraine patients with and without allodynic symptoms. *Clin J Pain*. 2009 ; 25 : 696-8.

Karakurum B, Soylu O, Karataş M, Giray S, Tan M, Arlier Z, Benli S. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. *Int J Neurosci*. 2004 ; 114 : 1391-9.

Katayama Y, Ueno Y, Tsukiyama T, Tsubokawa T. Long lasting suppression of firing of cortical neurons and decrease in cortical blood flow following train pulse stimulation of the locus coeruleus in the cat. *Brain Res*. 1981 ; 6 : 173-9.

Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache : A focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Saf*. 2001a ; 24 : 921-927.

Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001b ; 57 : 1694-1698.

Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004 ; 62 : 788-790.

Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, Bandler R, Goadsby PJ. Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and uppercervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res*. 1993 ; 26 : 95-102.

Kawasaki Y, Kohno T, Zhuang ZY, Brenner GJ, Wang H, Van Der Meer C, Befort K, Woolf CJ, Ji RR. Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization. *J Neurosci*. 2004 ; 22 ; 24 : 8310-21.

Keller JT, Marfurt CF. Peptidergic and serotonergic innervation of the rat dura mater. *J Comp Neurol*. 1991 ; 309 : 515-534.

Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B et al. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission : A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2006 ; 26 : 4437-4443.

Kerr FWL. The fine structure of the subnucleus caudalis of the trigeminal nerve. *Brain Research*. 1970 ; 23 : 129-145.

King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain*. 2009 ; 143 : 172-8.

- Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005 ; 45 : 992-8.
- Kitt CA, Gruber K, Davis M, Woolf CJ, Levine JD. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain*. 2000 ; 85 : 3-7.
- Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain*. 2010 ; 14 : 77-82.
- Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjörk HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*. 1992;51 : 207-19
- Klun B, Prestor B. Microvascular relations of the trigeminal nerve: an anatomical study. *Neurosurgery*. 1986 ; 19 : 535-9
- Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception : A functional genetic link for migraine ? *J. Neurosci*. 2002 ; 22 ; RC213.
- Knight YE et Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input : A role in migraine ? *Neuroscience*. 2001 ; 106 : 793-800.
- Knight YE, Bartsch T, Goadsby PJ. Trigeminal antinociception induced by bicuculline in the periaqueductal gray (PAG) is not affected by PAG P/Q-type calcium channel blockade in rat. *Neurosci. Lett*. 2003 ; 336 : 113-116.
- Knudsen L, Petersen GL, Næsted Nørskov K, Vase L, Finnerup N, Jensen TS, Svensson P. Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scandinavian Journal of Pain*. 2011 ; 2 : 108-120.
- Knyihar-Csillik E, Tajti J, Chadaide Z, Csillik B, Vecsei L. Functional immunohistochemistry of neuropeptides and nitric oxide synthase in the nerve fibers of the supratentorial dura mater in an experimental migraine model. *Microsc. Res. Tech*. 2001 ; 53 :193-211.
- Knyihar-Csillik E, Tajti J, Samsam M, Sary G, Buzas P, Vecsei L. Depletion of calcitonin gene-related peptide from the caudal trigeminal nucleus of the rat after electrical stimulation of the Gasserian ganglion. *Exp. Brain Res*. 1998 ; 118 :111-114.
- Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin : The effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology*. 2001 ; 95 : 395-402.
- Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000 ; 88 : 69-78.
- Kunz M, Scholl KE, Schu U, Lautenbacher S. GABAergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): a test by use of lorazepam. *Exp Brain Res*. 2006 ; 175(2) : 363-71
- Kugelberg E, Lindblom U. The mechanism of pain in trigeminal neuralgia. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1959 ; 22 : 36-43
- Kwiat GC, Basbaum AI. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosens Mot Res*. 1992 ; 9 : 157-173.
- Lai, TH, Fuh, JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine : Characteristics and comparison with cluster headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009 ; 80 : 1116-1119.
- Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC. Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia*. 2008 ; 28 : 1031-8.
- Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. *Headache*. 2007 ; 47 : 247-52.

Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*. 2003 ; 10 : 143-9.

Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. *Headache*. 2007 ; 47 : 247-52.

Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse : A systematic review. *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 837-50.

Lapirot O, Melin C, Modolo A, Nicolas C, Messaoudi Y, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dallel R. Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission in the medullary dorsal horn. *Pain*. 2011 ; 152 : 1821-31.

Lapirot O, Chebbi R, Monconduit L, Artola A, Dallel R, Luccarini P. NK1 receptor-expressing spinoparabrachial neurons trigger diffuse noxious inhibitory controls through lateral parabrachial activation in the male rat. *Pain*. 2009 ; 142 : 245-54.

Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*. 2007 ; 23(6) : 506-10.

Largo C, Ibarz JM, Herreras O. Effects of the gliotoxin fluorocitrate on spreading depression and glial membrane potential in rat brain in situ. *J Neurophysiol*. 1997 ; 78 : 295-307.

Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet*. 1997 ; 349 : 401-402.

Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition : A new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1998 ; 18 : 27-32.

Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002 ; 22 : 54-61.

Latreoliere A, Woolf CJ. Central sensitization : A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2010 ; 10 : 895-926.

Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) : A contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain*. 2002 ; 6 : 365-74.

Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 1997 ; 13 : 189-96.

Lautenbacher S, Prager M, Rollman GB. Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention : A functional measurement analysis. *Somatosens Mot Res*. 2007 ; 24 : 189-201.

Lautenbacher S, Kunz M, Burkhardt S. The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter ? *Pain*. 2008 ; 140 : 429-35.

Law AS, Lilly JP. Trigeminal neuralgia mimicking odontogenic pain. A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995 ; 80 : 96-100.

Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol*. 1944 ; 7 : 359-390.

Le Bars D, Chitour D, Clot AM. The encoding of thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*. 1981 ; 28 ; 230 : 394-9.

- Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain*. 1992 ; 48 : 13-20.
- Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev*. 2002 ; 40 : 29-44.
- Lee KY, Chung K, Chung JM. Involvement of reactive oxygen species in long-term potentiation in the spinal cord dorsal horn. *J Neurophysiol*. 2010 ; 103 : 382-91.
- Leffler AS, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain*. 2002a ; 6 : 161-76.
- Leffler AS, Hansson P, Kosek E. Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *Eur J Pain*. 2002b ; 6 : 149-59.
- Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1994 ; 91 : 3739-3743.
- Leonard G, Goffaux P, Mathieu D, Blanchard J, Kenny B, Marchand S. Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain*. 2009 ; 15 ; 147 : 217-23.
- Leung CG, Mason P. Physiological properties of raphe magnus neurons during sleep and waking. *J Neurophysiol*. 1999 ; 81 : 584-95.
- Levant B et McCarson KE. D3 dopamine receptors in rat spinal cord : Implications for sensory and motor function. *Neurosci. Lett*. 2001 ; 303 : 9-12.
- Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*. 1991 ; 44 : 69-72.
- Levy D, Burstein R. The vascular theory of migraine : Leave it or love it ? *Ann Neurol*. 2011 ; 69 : 600-1.
- Levy D, Moskowitz MA, Nuseda R, Burstein R. Activation of the migraine pain pathway by cortical spreading depression : Do we need more evidence ? *Cephalalgia*. 2011 Oct 13.
- Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors : Implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*. 2005 ; 58 : 698-705.
- Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors : Implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*. 2005 ; 58 : 698-705.
- Lewin I, Nechushtan H, Ke Q, Razin E. Regulation of AP-1 expression and activity in antigen-stimulated mast cells : The role played by protein kinase C and the possible involvement of Fos interacting protein. *Blood*. 1993 ; 82 : 3745-3751.
- Liao MF, Lee M, Hsieh MJ, Cheng MY, Lee JD, Weng HH, Ro LS. Evaluation of the pathophysiology of classical trigeminal neuralgia by blink reflex study and current perception threshold testing. *J Headache Pain*. 2010 ; 11 : 241-6.
- Limmroth V, Katsarava Z, Liedert B, Guehring H, Schmitz K, Diener HC, Michel MC. An in vivo rat model to study calcitonin gene related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain*. 2001 ; 92 : 101-106.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*. 2002 ; 8 ; 59 : 1011-4.
- Linde M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 585-96.

- Linsay B. The dental treatment of trigeminal neuralgia when associated with the wearing of full dentures. *Aust Dent J.* 1969 ; 14 : 359-369.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007 ; 30 ; 68 : 343-9.
- Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF, American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol.* 2008 ; 63 : 148-158.
- Lipton RB. Tracing transformation : Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology.* 2009 ; 3 ; 72 : S3-7.
- Liu QS, Qiao JT, Dafny N. D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception. *Life Sci.* 1992 ; 251 : 1485-92.
- Liu L, Tsuruoka M, Maeda M, Hayashi B, Wang X, Inoue T. Descending modulation of visceral nociceptive transmission from the locus coeruleus/subcoeruleus in the rat. *Brain res Bull.* 2008 ; 76 : 616-625
- Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, Sirinathsinghji DJ, Butler AJ, Hill RG. Differential distribution of 5HT1D- and 5HT1B-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system : Implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia.* 1997 ; 17 : 833-42.
- Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2004 ; 54 : 973-82
- LoPinto C, Young WB, Ashkenazi A. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine. *Cephalalgia.* 2006 ; 26 : 852-6.
- Lovati C, D'Amico D, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Bertora P, Pomati S, Mariani C, Bussone G. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol Sci.* 2007 ; 28 : S2 : S220-1.
- Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, Mariani C, Bussone G. Acute and interictal allodynia in patients with different headache forms: an Italian pilot study. *Headache.* 2008; 48(2) : 272-7.
- Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother.* 2009 ; 9 : 395-408.
- Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Raimondi E, Rosa S, Zardoni M, Bussone G, Mariani C. Correlation between presence of allodynia and sleep quality in migraineurs. *Neurol Sci.* 2010 ; 31 Suppl 1 : S155-8.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain.* 2001 ; 124 : 2347-60.
- Love S, Hilton DA, Coakham HB. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. *Brain Pathol.* 1998 ; 8 : 1-11
- Lovick TA. Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey : A role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci. Biobehav.* 2008 ; 32 : 852-862.
- Lundberg LE, Jorum E, Holm E, Torebjork HE. Intra-neural electrical stimulation of cutaneous nociceptive fibres in humans : Effects of different pulse patterns on magnitude of pain. *Acta Physiol Scand.* 1992 ; 146 : 41-48.
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain.* 2010 ; 151 : 816-24.

- Lutz J, Linn J, Mehrkens JH, Thon N, Stahl R, Seelos K, Brückmann H, Holtmannspötter M. Trigeminal neuralgia due to neurovascular compression: high-spatial-resolution diffusion-tensor imaging reveals microstructural neural changes. *Radiology*. 2011 ; 258 : 524-30.
- Ma QP et Hill R, Sirinathsingji D. Colocalization of CGRP with 5-HT1B/1D receptors and substance P in trigeminal ganglion neurons in rats. *Eur. J. Neurosci*. 2001 ; 13 : 2099-2104.
- McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999 ; 23 : 1059-78.
- Madden T, Rosen N, Young W. Exploring home allodynia testing for future clinical and scientific uses. *Headache*. 2009 ; 49 : 132-4.
- Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*. 1998 ; 74 : 257-268.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010 ; 150 : 439-50.
- Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011 ; 70 : 838-45
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine : Epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 ; 15 : 70-8.
- Manack A, Turkel C, Silberstein S. The evolution of chronic migraine : Classification and nomenclature. *Headache*. 2009 ; 49 : 1206-13.
- Marfurt CF, Rajchert DM. Trigeminal primary afferent projections to "non-trigeminal" areas of the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1991 ; 15 ; 303 : 489-511.
- Martikainen IK, Närhi MV, Pertovaara A. Spatial integration of cold pressor pain sensation in humans. *Neurosci Lett*. 2004 ; 6 ; 361 : 140-3.
- Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu Rev Neurosci*. 2001 ; 24 : 737-77.
- Mason P. Central mechanisms of pain modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 1999 ; 9 : 436-41.
- Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004 ; 63 : 848-52.
- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans : Pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999 ; 19 : 115-27.
- McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide : Functional role in cerebrovascular regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986 ; 83 : 5731-5735.
- Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med*. 2010 ; 16 : 153-9
- Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache*. 2001 ; 41 : 573-8.
- Mendell LM et Wall PD. Responses of dorsal cord cell to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*. 1965 ; 206 : 97-99.

- Meng ID, Harasawa I. Chronic morphine exposure increases the proportion of on-cells in the rostral ventromedial medulla in rats. *Life Sci.* 2007 ; 24 ; 80 : 1915-20.
- Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature.* 1998 ; 395 : 381-383.
- Messlinger K, Hanesch U, Kurosawa M, Pawlak M, Schmidt RF. Calcitonin gene related peptide released from dural nerve fibers mediates increase of meningeal blood flow in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995 ; 73 : 1020-1024.
- Miles JB, Eldridge PR, Haggett CE, Bowsher D. Sensory effects of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1997 ; 86 : 193-6.
- Millan MJ. The role of descending noradrenergic and serotonergic pathways in the modulation of nociception : Focus on receptor multiplicity. In : Dickenson A, Besson JM. (Eds.), *The Pharmacology of Pain*, 1997 ; Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 130. Springer, Berlin, pp. 385-446.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002 ; 66 : 355-474.
- Miller JP, Acar F, Hamilton BE, Burchiel KJ. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2009 ; 110 : 627-32.
- Mills RJ, Young CA, Smith ET. Central trigeminal involvement in multiple sclerosis using high-resolution MRI at 3 T. *Br J Radiol.* 2010 ; 83 : 493-8.
- Miracourt LS, Peirs C, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through astrocyte-derived D-serine. *Pain.* 2011 ; 152 : 1340-8.
- Miracourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKCgamma interneurons. *PLoS One.* 2007 ; 7 ; 2 : e1116.
- Mirza AF, Mo J, Holt JL, Kairalla JA, Heft MW, Ding M, Ahn AH. Is there a relationship between throbbing pain and arterial pulsations? *J Neurosci.* 2012 ; 30 ; 32 : 7572-6.
- Mitchell LA, MacDonald RA, Brodie EE. Temperature and the cold pressor test. *J Pain.* 2004 ; 5 : 233-7.
- Moisset X, Villain N, Ducreux D, Serrie A, Cunin G, Valade D, Calvino B, Bouhassira D. Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain.* 2011 ; 15(2) : 124-31.
- Monconduit L, Bourgeois L, Bernard JF, Le Bars D, Villanueva L. Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex. *J Neurosci.* 1999 ; 19 : 9063-72.
- 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.* 2002 ; 1 ; 22 : 6724-31.
- Morrison JH, Foote SL, O'Connor D, Bloom FE. Laminar, tangential and regional organization of the noradrenergic innervation of monkey cortex : Dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemistry. *Brain Res. Bull.* 1982 ; 9 : 309-19.
- Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of C- fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J. Neurosci.* 1993 ; 13 : 1167-1177.
- Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. 'Pain inhibits pain' mechanisms : Is pain modulation simply due to distraction ? *Pain.* 2010 ; 150 : 113-20.
- 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.* 2002 ; 1 ; 22 : 6724-31.

- Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One*. 2008 ; 3 : e3799.
- Moulton EA, Becerra L, Maleki N, Pendse G, Tully S, Hargreaves R, Burstein R, Borsook D. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*. 2011 ; 21 : 435-48.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*. 2001a ; 41 : 565-572.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine : Evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology*. 2001b ; 56 : 178-183.
- Munro G. Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *Eur J Pharmacol*. 2007 ; 575 : 66-74.
- Nash PG, Macefield VG, Klineberg IJ, Gustin SM, Murray GM, Henderson LA. Bilateral activation of the trigeminothalamic tract by acute orofacial cutaneous and muscle pain in humans. *Pain*. 2010 ; 151 : 384-93.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine : A systematic review. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 599-609.
- Neziri AY, Scaramozzino P, Andersen OK, Dickenson AH, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur J Pain*. 2011 ; 15 : 376-83.
- Nicol CF. A four year double-blind study of tegretol in facial pain. *Headache*. 1969 ; 9 : 54-7.
- Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology*. 1984 ; 34 : 418-26
- Nir RR, Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia : The role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain*. 2011 ; 15 : 491-7.
- Normand E, Potvin S, Gaumont I, Cloutier G, Corbin JF, Marchand S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 ; 72 : 219-24.
- Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons : Implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2011a; 5 ; 31 : 14204-17.
- Nosedá R, Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol*. 2011b; 24 : 197-202.
- Nurmikko TJ. Altered cutaneous sensation in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1991a ; 48 : 523-7.
- Nurmikko T, Wells C, Bowsher D. Pain and allodynia in postherpetic neuralgia: role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta Neurol Scand*. 1991 ; 84 : 146-52.
- Obermann M, Yoon MS, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007 ; 28 ; 69 : 835-41.
- Ochsner KN, Ludlow DH, Knierim K, Hanelin J, Ramachandran T, Glover GC, Mackey SC. Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain*. 2006 ; 120 : 69-77.
- Ogawa H et Wang X. Neurons in the cortical taste area receive nociceptive inputs from the whole body as well as the oral cavity in the rat. *Neurosci. Lett*. 2002 ; 322 : 87-90.

- Okada-Ogawa A, Porreca F, Meng ID. Sustained morphine-induced sensitization and loss of diffuse noxious inhibitory controls in dura-sensitive medullary dorsal horn neurons. *J Neurosci.* 2009 ; 16 ; 29 : 15828-35.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM, BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2004 ; 11 ; 350 : 1104-10.
- Olesen J. The classification and diagnosis of headache disorders. *Neurol. Clin.* 1990 ; 8 : 793-799.
- Olesen SS, Brock C, Krarup AL, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 ; 8 : 724-30.
- Olszewski J. On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol.* 1950 ; 92 : 401-413.
- Olness K, Hall H, Rozniecki JJ, Schmidt W, Boucher W, Theoharides TC. Mast cell activation in children with migraine before and after training in self-regulation. *Headache.* 1999 ; 39: 101-107.
- Oono Y, Fujii K, Motohashi K, Umino M. Diffuse noxious inhibitory controls triggered by heterotopic CO₂ laser conditioning stimulation decreased the SEP amplitudes induced by electrical tooth stimulation with different intensity at an equally inhibitory rate. *Pain.* 2008 ; 136 : 356-36.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010 ; 120 : 3779-87.
- Otto MW, Dougher MJ. Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Percept Mot Skills.* 1985 ; 61 : 383-90.
- Ottosson A et Edvinsson L. Release of histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia.* 1997 ; 17 : 166-174.
- Pajot J, Pelissier T, Sierralta F, Raboisson P, Dallel R. Differential effects of trigeminal tractotomy on A δ and C-fiber-mediated nociceptive responses. *Brain Res.* 2000 ; 863 : 289-292.
- Park SH, Hwang SK, Lee SH, Park J, Hwang JH, Hamm IS. Nerve atrophy and a small cerebellopontine angle cistern in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2009 ; 110 : 633-7.
- Pascual J, Arco Cd, Romon T et al. [³H] Sumatriptan binding sites in human brain : Regional-dependent labelling of 5HT_{1D} and 5HT_{1F} receptors. *Eur J Pharmacol.* 1996 ; 295 : 271-274.
- Pascualy M, Petrie EC, Brodtkin K, Peskind ER, Veith RC, Raskind MA. Effects of advanced aging on plasma catecholamine responses to the cold pressor test. *Neurobiol Aging.* 1999 ; 20 : 637-42.
- Patel NK, Aquilina K, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB. How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. *Br J Neurosurg.* 2003 ; 17 : 60-4.
- Pavlovic ZW, Bodnar RJ. Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. *Brain Res.* 1998 ; 1 ; 779 : 158-69.
- Peker S, Dinçer A, Necmettin Pamir M. Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals: 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. *Acta Neurochir* 2009 ; 151 : 1081-8.
- Pelissier T, Alloui A, Caussade F et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors : In vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 ; 278 : 8-14.
- Pernia-Andrade AJ, Tortorici V, Vanegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. *Pain.* 2004 ; 111 : 191-200.

- Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, Bartolo M, Pierelli F, Nappi G. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 272-84.
- Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA, Koopmans R, Sluifster ME. Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*. 1992 ; 50 : 177-87.
- Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*. 2000 ; 30 : 263-88.
- Piché M, Arsenault M, Rainville P. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci*. 2009 ; 11 ; 29 : 14236-46.
- Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*. 2005 ; 118 : 215-23.
- Pinsawasdi P, Seltzer S. The induction of trigeminal neuralgia like symptoms by pulp periapical pathosis. *Journal of Endodontics* 1986 ; 12 : 2 : 73-75
- Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, Greenberg MS. Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder. A pilot study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990 ; 47 : 541-544.
- Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM, Rawlins JN, Tracey I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*. 2001 15 ; 21 : 9896-903.
- Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 ; 107 : 355-360.
- Potrebic S, Ahn AH, Skinner K, Fields HL, Basbaum AI. Peptidergic nociceptors of both trigeminal and dorsal root ganglia express serotonin 1D receptors : Implications for the selective antimigraine action of triptans. *J Neurosci*. 2003 ; 23 : 10988-97.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci*. 2002 ; 25 : 319-25.
- Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*. 1977 ; 3 : 57-68.
- Price DD, McHaffie JG. Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain : A psychophysical evaluation in humans. *Pain*. 1988 ; 34 : 245-52.
- Pud D, Sprecher E, Yarnitsky D. Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett*. 2005 ; 3 ; 380 : 209-13.
- Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*. 2009 ; 144 : 16-9.
- Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 ; 16 : 262-7.
- Quiton RL, Greenspan JD. Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*. 2007 ; 132 : S134-S149.
- 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. *Journal of Neurophysiology*. 1995 ; 73: 496-505.
- Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, Giraud P, Nachit-Ouinekh F, Lantéri-

- Minet M. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache : A cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache*. 2008 ; 48 : 1026-36.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997 ; 15 ; 277 : 968-71.
- Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alter DNIC but not cold perception in patients with chronic pain-new perspective of oral opioid-induced hyperalgesia. *Pain*. 2008 ; 139 : 431-8.
- Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain*. 1994 ; 56(2) : 127-38.
- Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache*. 1987 ; 27 : 416-420.
- Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, Shklar G, Socransky SS. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979 ; 48 : 3-20.
- Regis J, Metellus P, Hayashi M, et al. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2006 ; 104 : 913-924.
- Renehan WE, Jacquin MF, Mooney RD, Rhoades RW. Structure function relationships in rat medullary and cervical dorsal horns. II. Medullary dorsal horn cells. *J Neurophysiol*. 1986 ; 55 : 1187-201.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ. Emotional control of nociceptive reactions (ECON) : Do affective valence and arousal play a role ? *Pain*. 2008 ; 136 : 250-261.
- Richter RC, Behbehani MM Evidence for glutamic acid as a possible neurotransmitter between the mesencephalic nucleus cuneiformis and the medullary nucleus raphe magnus in the lightly anesthetized rat. *Brain Res*. 1991 ; 544 : 279-286.
- Riederer F, Marti M, Luechinger R, Lanzenberger R, Meyenburg JV, Gantenbein AR, Pirrotta R, Gaul C, Kollias S, Sándor PS. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: Correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry*. 2012 ; 2 ; 1-9
- Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in perception of noxious experimental stimuli : A meta-analysis. *Pain*. 1998 ; 74 : 181-187.
- Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999 ; 81 : 225-35.
- Roberts AM, Person P, Chandran NB, Hori JM. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984 ; 58 : 121-9.
- Roch M, Messlinger K, Kulchitsky V, Tichonovich O, Azev O, Koulchitsky S. Ongoing activity in trigeminal wide-dynamic range neurons is driven from the periphery. *Neuroscience*. 2007 ; 12 ; 150 : 681-91.
- Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1996 ; 15 : 129-136
- Rooney KF, Sewell RD. Evaluation of selective actions of dopamine D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists on opioid antinociception. *Eur J Pharmacol*. 1989 ; 22 ; 168 : 329-36.
- Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*. 1983 ; 304 : 129-135.
- Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache : A prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalgia*. 2006 ; 26 : 1097-105.

- Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin.* 2004 ; 22 : 185-206.
- Rule RR, Shimamura AP, Knight RT. Orbitofrontal cortex and dynamic filtering of emotional stimuli. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2002 ; 2 : 264-70.
- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain.* 1996 ; 119 : 355-61.
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine : Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2011 ; 10(5) : 457-70.
- Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J. Neurosci.* 2004 ; 24 : 7199-7203.
- Sanada T, Kohase H, Makino K, Umino M. Effects of alpha-adrenergic agonists on pain modulation in diffuse noxious inhibitory control. *J Med Dent Sci.* 2009 ; 56 : 17-24.
- Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia.* 2006 ; 26 : 782-9.
- Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, Helde G, Hagen K, Stovner LJ. Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase. *Eur J Neurol.* 2008 ; 15 : 1199-205.
- Saper JR, Lake AE 3rd. Medication overuse headache : Type I and type II. *Cephalalgia.* 2006 ; 26 : 1262.
- Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. L-Arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache : Relation with serotonin content and secretion and glutamate content. *J. Neurol. Sci.* 2002 ; 198 : 9-15.
- Sarsam Z, Garcia-Finana M, Nurmikko TJ, et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg* 2010 ; 24 : 18-25.
- Sato H, Fox K, Daw NW. Effect of electrical stimulation of locus coeruleus on the activity of neurons in the cat visual cortex. *J Neurophysiol.* 1989 ; 62 : 946-58.
- Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M, Oppmann M, Messlinger K. Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat. *Neuroscience.* 1999 ; 90 : 543-54.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain.* 2003 ; 106 : 81-89.
- Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction : A review of preclinical studies. *Biol Psychiatry.* 2008 ; 1; 63 : 256-62.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, de Noordhout AM. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine : Published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clin Neurophysiol.* 2003 ; 114 : 955-72.
- Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol.* 1995 ; 2 : 115-122.
- Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P, Monseu G, Vandenheede M, Belgian Headache Society. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks : A study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia.* 2008 ; 28 : 1095-105.
- Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P, Monseu G, Vandenheede M, Belgian Headache Society. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks : A study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia.* 2008 ; 28 : 1095-105.
- Schoenen J, Vandenheede M. Almotriptan efficacy in migraine with allodynia : A rebuttal to Burstein and

- Jakubowski's critique of Schoenen et al. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 1147-8.
- Schouenborg, J et Sjölund BH. Activity evoked by A-and C-afferent fibers in rat dorsal horn neurons and its relation to a flexion reflex. *Journal of Neurophysiology*. 1983 ; 50 : 1108- 1121.
- Schouenborg J. Functional and topographical properties of field potentials evoked in rat dorsal horn by cutaneous c-fibre stimulation. *J.Physiol*. 1984 ; 356 : 169-192.
- Schürks M, Diener HC. Migraine, allodynia, and implications for treatment. *Eur J Neurol*. 2008 ; 15 : 1279-85.
- Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RW 4th. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*. 2011 ; 31 : 6-12.
- Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease-how far have we come ? *J Clin Invest*. 2010 ; 1 ; 120 : 3788-97.
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 ; 65 : 220-31.
- Seifert F, Bschorer K, De Col R, Filitz J, Peltz E, Koppert W, Maihöfner C. Medial prefrontal cortex activity is predictive for hyperalgesia and pharmacological antihyperalgesia. *J Neurosci*. 2009 ; 13 ; 29 : 6167-75
- Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 ; 23 : 23-32.
- Serrao M, Rossi P, Sandrini G, Parisi L, Amabile GA, Nappi G, Pierelli F. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*. 2004 ; 112 : 353-60.
- Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain : Brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000 ; 11 : 57-91.
- Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg*. 1998 ; 86 : 1250-6.
- Settle M. The hypothalamus. *Neonatal Netw*. 2000 ;19 : 9-14.
- Shigenaga Y, Chen IC, Suemune S, Nishimori T, Nasution ID, Yoshida A, Sato H, Okamoto T, Sera M, Hosoi M. Oral and facial representation within the medullary and upper cervical dorsal horns in the cat. *J Comp Neurol*. 1986 ; 15 : 388-40.
- Sinay VJ, Bonamico LH, Dubrovsky A. Subclinical sensory abnormalities in trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2003 ; 23 : 541-4.
- Sindou M, Chiha M, Mertens P. Anatomical findings in microsurgical vascular decompression for trigeminal neuralgia. Correlations between topography of pain and site of the neuro-vascular conflict. *Acta Neurochir Suppl*. 1995 ; 64 : 125-7.
- Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir*. 2002 ; 144 : 1-12
- Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002 ; 18 : 22-7
- Sivilotti L, Woolf CJ. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization : Disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol*. 1994 ; 72 : 169-79.
- Sjöqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. *Acta Psychiatry Neurol Scand Suppl*. 1938 ; 1-139.

Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. 2007 ; 30 : 494-505.

Song GH, Venkatraman V, Ho KY, Chee MW, Yeoh KG, Wilder-Smith CH. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain*. 2006 ; 15 ; 126 : 79-90.

Spiller WG. Remarks on the central representation of sensation. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1915 ; 42 : 399-418.

Sprenger C, Bingel U, Büchel C. Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain*. 2011 ; 152 : 428-39.

Stajčić Z, Juniper RP, Todorović L. Peripheral streptomycin/lidocaine injections versus lidocaine alone in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. A double blind controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 1990 ; 18 : 243-6.

Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*. 2003 ; 101 : 167-74.

Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol*. 2004 ; 142 : 1171-81.

Strassman AM, Mineta Y, Vos BP. Distribution of fos-like immunoreactivity in the medullary and upper cervical dorsal horn produced by stimulation of dural blood vessels in the rat. *J Neurosci*. 1994 ; 14 : 3725-35.

Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996 ; 384 : 560-564.

Suh HH, Collins KA, Tseng LF. Intrathecal cholecystokinin octapeptide attenuates the antinociception and release of immunoreactive Met-enkephalin induced by intraventricular beta-endorphin in the rat. *Neuropeptides*. 1992 ; 21 : 131-7.

Sugimoto T, Takemura M, Sakai A, Ishimaru M. Cell size analysis of trigeminal primary afferent neurons comprising individual peripheral branches of the rat mandibular nerve. *Exp Neurol*. 1986 ; 93 : 565-73.

Sugimoto T, Takemura M, Wakisaka S. Cell size analysis of primary neurons innervating the cornea and tooth pulp of the rat. *Pain*. 1988 ; 32 : 375-81.

Sugiyo S, Takemura M, Dubner R, Ren K. Trigeminal transition zone/rostral ventromedial medulla connections and facilitation of orofacial hyperalgesia after masseter inflammation in rats. *J Comp Neurol*. 2005 ; 26 ; 493 : 510-23.

Sukhotinsky I, Dilekoz E, Wang Y, Qin T, Eikermann-Haerter K, Waeber C, Ayata C. Chronic daily cortical spreading depressions suppress spreading depression susceptibility. *Cephalalgia*. 2011 ; 19.

Suplita RL 2nd, Farthing JN, Gutierrez T, Hohmann AG. Inhibition of fatty-acid amide hydrolase enhances cannabinoid stress-induced analgesia : Sites of action in the dorsolateral periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuropharmacology*. 2005 ; 49 : 1201-9.

Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006 ; 46 : 34-9.

Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pronociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*. 2010 ; 50 : 185-197.

Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2010 ; 30 : 1101-1109.

Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol.* 2003 ; 60 : 1089-94

Takazawa T, MacDermott AB. Glycinergic and GABAergic tonic inhibition fine tune inhibitory control in regionally distinct subpopulations of dorsal horn neurons. *J Physiol.* 2010 ; 15 ; 588 : 2571-87.

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science.* 1991 ; 15 ; 251 : 1355-8.

Teepker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain : Correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology.* 2010 ; 61 : 131-40.

Terayama R, Guan Y, Dubner R, Ren K. Activity-induced plasticity in brain stem pain modulatory circuitry after inflammation. *Neuroreport.* 2000 ; 26 ; 11 : 1915-9.

Tfelt-Hansen P, Olesen J. Possible site of action of CGRP antagonists in migraine. *Cephalalgia.* 2011 ; 31 : 748-50.

Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, Pang X, Letourneau R, Webster E, Chrousos G. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology.* 1998 ; 139 : 403-413.

Thomsen LL et Olesen J. The autonomic nervous system and the regulation of arterial tone in migraine. *Clin. Auton. Res.* 1995 ; 5 : 243-250.

Thomsen LL et Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr. Opin. Neurol.* 2001 ; 14 : 315-321.

Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, Dafer RM, Aurora SK, Stein MR, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Depression and anxiety : Effect on the migraine-obesity relationship. *Headache.* 2007 ; 47 : 866-75.

Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, Drexler E, Martin VT, Hutchinson S, Aurora SK, Recober A, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache.* 2009 ; 49 : 1333-44.

Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science.* 2005 ; 11 ; 307 : 1642-5.

Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.* 2006 ; 6 : 153-60.

Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol.* 1992 ; 448 : 765-80.

Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain.* 2004 ; 112 : 113-20.

Tortorici V, Vanegas H. Anti-nociception induced by systemic or PAG-microinjected lysine-acetylsalicylate in rats. Effects on tail-flick related activity of medullary off- and on-cells. *Eur J Neurosci.* 1995 ; 7 : 1857-65.

Tortorici V et Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain.* 1994 ; 57 : 197-205.

Tortorici V, Vásquez E, Vanegas H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res.* 1996 ; 24 ; 725 : 106-10.

- Tortorici V, Aponte Y, Acevedo H, Nogueira L, Vanegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. *Eur J Neurosci.* 2009 ; 29 : 1188-96.
- Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci.* 2000 ; 12 : 4074-80.
- Tortorici V, Nogueira L, Salas R, Vanegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain.* 2003 ; 102 : 9-16.
- Torvik A. Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures ; an experimental study in the rat. *J.Comp Neurol.* 1956 ; 106, 51-141.
- Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res.* 2008 ; 16 ; 1230 : 73-9.
- Tracey I. Getting the pain you expect : Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med.* 2010 ; 16 : 1277-83.
- Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans ? *Nat. Rev. Neurol.* 2011 ; 7: 173-181
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in Neurobiology.* 1992 ; 38 : 397-421.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain.* 1999 ; 79 : 105-11.
- Tseng LF. Evidence for epsilon-opioid receptor-mediated beta-endorphin-induced analgesia. *Trends Pharmacol Sci.* 2001 ; 22 : 623-30.
- Tseng LF et Wang Q. Forebrain sites differentially sensitive to beta-endorphin and morphine for analgesia and release of Met-enkephalin in the pentobarbital-anesthetized rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 ; 261 : 1028-36.
- Tseng LL, Tang R, Stackman R, Camara A, Fujimoto JM. Brainstem sites differentially sensitive to beta-endorphin and morphine for analgesia and release of met-enkephalin in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 ; 253 : 930-7.
- Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M et al. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 561-568.
- Urban MO, Coutinho SV, Gebhart GF. Biphasic modulation of visceral nociception by neurotensin in rat rostral ventromedial medulla. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999a ; 290 : 207-13.
- Urban MO, Coutinho SV, Gebhart GF. Involvement of excitatory amino acid receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in modulating secondary hyperalgesia produced by mustard oil. *Pain.* 1999b ; 81 : 45-55.
- Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF. Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience.* 1999c ; 90 : 349-52.
- Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain-an fMRI analysis. *Pain.* 2004 ; 109 : 399-408.
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache.* 2008 ; 48 : 109-117.

- Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000 ; 24 : 125-132.
- Vanegas H, Tortorici V, Eblen-Zajjur A, Vásquez E. PAG-microinjected dipyron (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. *Brain Res.* 1997 ; 6 ; 759 : 171-4.
- Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev.* 2004 ; 46 : 295-309.
- Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V. NSAIDs, Opioids, Cannabinoids and the control of pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals.* 2010 ; 3 : 1335-1346.
- Van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neurosci. Biobehav.Rev.* 1997 ; 21 : 649-678.
- Van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain.* 2010 ; 11 : 408-19.
- Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW et al. TRPV1 receptor in expression of opioid-induced hyperalgesia. *J Pain.* 2009 ; 10 : 243-252.
- Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine : Epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin.* 2009 ; 27 : 467-79.
- Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, Ossipov MH, Xie JY, King T, Lai J, Porreca F. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience.* 2006 ; 21 ; 140 : 1311-20.
- Vera-Portocarrero LP, Ossipov MH, King T, Porreca F. Reversal of inflammatory and noninflammatory visceral pain by central or peripheral actions of sumatriptan. *Gastroenterology.* 2008 ; 135 : 1369-78.
- Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyron (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res.* 2005 ; 28 ; 1048 : 211-7.
- Veloso F., Kumar K. and Toth C. Headache secondary to deep brain implantation. *Headache.* 1998 ; 38 : 507-515.
- Villanueva L et Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs : Diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res.* 1995 ; 28 : 113-25.
- Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain.* 1996 ; 67 : 231-240.
- Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J Physiol.* 2005 ; 1 ; 566 : 929-37.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies : Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology.* 2004 ; 47 Suppl 1 : 3-13.
- Wagman IH et Price DD. Responses of dorsal horn cells of *M. mulatta* to cutaneous and sural nerve A and C fiber stimuli. *Journal of Neurophysiology.* 1969 ; 32 : 803-817.
- Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res.* 1994 ; 637 : 204-210.
- Wang H, Kohno T, Amaya F, Brenner GJ, Ito N, Allchorne A, Ji RR, Woolf CJ. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci.* 2005 ; 31 ; 25 : 7986-92.

- Waite PME et Tracey DJ. 1995. Trigeminal sensory system. *In The rat nervous system*, ed. Paxinos G, pp. 705-724. Academic Press.
- Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain*. 2000 ; 15 ; 89 : 89-96.
- Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D. Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res*. 2008 ; 186 : 79-85.
- Wen YR, Wang CC, Yeh GC, Hsu SF, Huang YJ, Li YL, Sun WZ. DNIC-mediated analgesia produced by a supramaximal electrical or a high-dose formalin conditioning stimulus : Roles of opioid and alpha2-adrenergic receptors. *J Biomed Sci*. 2010 ; 19 ; 17 : 19.
- Weiller C et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Med*. 1995 ; 1 : 658-660.
- Wiech K et Tracey I. The influence of negative emotions on pain : Behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009 ; 47 : 987-94
- Wiesenfeld-Hallin Z, de Araujo Lucas G, Alster P, Xu XJ, Hökfelt T. Cholecystokinin/opioid interactions. *Brain Res*. 1999 ; 848 : 78-89.
- Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkkko A. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*. 2004 ; 53 : 1595-601.
- Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia : A pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 ; 24 : 119-28.
- Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache*. 2001 ; 41 : 303-309.
- Williams L, O'Connell K, Tubridy N. Headaches in a rheumatology clinic : When one pain leads to another. *Eur J Neurol*. 2008 ; 15 : 274-277.
- Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain*. 1984 ; 107 : 1095-112.
- Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D. Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon : Diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation. *Neurophysiol Clin*. 1999 ; 29 : 379-400.
- Willer JC, Le Bars D, De Broucker T. Diffuse noxious inhibitory controls in man : Involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol*. 1990 ; 182 : 347-355.
- Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG, Shepherd SL. Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia*. 1997 ; 17 : 518-524.
- Woda A, Molat JL, Luccarini P. Low doses of N-methyl-D-aspartate antagonists in superficial laminae of medulla oblongata facilitate wind-up of convergent neurones. *Neuroscience*. 2001 ; 107 : 317-327.
- Wolthausen J, Sternberg S, Gerloff C, May A. Are cortical spreading depression and headache in migraine causally linked ? *Cephalalgia*. 2009 ; 29 : 244-9.
- Woolf CJ et Salter MW. Neuronal plasticity : Increasing the gain in pain. *Science*. 2000 ; 288 : 1765-9.
- Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci*. 1990 ; 10 : 2717-26.

- Woolf CJ et Thompson SW. 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.
- Woolf CJ. A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitization. *Drugs*. 1994 ; 47 Suppl 5 : 1-9
- Woolf CJ. What is this thing called pain ? *J Clin Invest*. 2010 ; 120 : 3742-4.
- Woolf CJ. Central sensitization : Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 ; 152 : S2-15.
- Yaksh TL, 1999. Central pharmacology of nociceptive transmission. In : Wall PD, Melzack R (Eds.), *Textbook of Pain*, 4th Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 253-308.
- Yaksh TL et Wilson PR. Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979 ; 208 : 446-453.
- Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Lautenbacher S, Marchand S, Wilder-Smith O. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*. 2010 ;14 : 339.
- Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain : Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008 ; 15 ; 138 : 22-8.
- Yehuda S, Carasso R. A brief history of pain perception and pain tolerance in aging. In : Mostofsky D, Lomranz J editor. *Handbook of pain and Aging*. New York, NY : Plenum Press ; 1997 ; p19-33.
- Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, Tagaya M, Abumiya T, Ejima N, Tamaki N, Yamaguchi T, Minematsu K. Unique profile of spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002 ; 22 : 835-42.
- Young WB, Richardson ES, Shukla P. Brush allodynia in hospitalized headache patients. *Headache*. 2005 ; 45 : 999-1003.
- Yun IA, Wakabayashi KT, Fields HL, Nicola SM. The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues. *J Neurosci*. 2004 ; 24 ; 24 : 2923-33.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes : A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 ; 37 : 339-52.
- Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *Pain*. 1999 ; 79 : 51-8.
- Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ; 7 : CD007312
- Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad Med J*. 2011 ; 87 : 410-6.
- Zakrzewska JM. Assessment and treatment of trigeminal neuralgia. *Br J Hosp Med*. 2010 ; 71 : 490-4.
- Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Pini LA. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain*. 2011 ; 12 : 303-10.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache : The effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2006 ; 27 ; 66 : 1894-8.
- Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011 ; 69 : 855-65.

Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression : Implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010 ; 30 ; 30 : 8807-14.

Zhou Q, Liu ZL, Qu CC, Ni SL, Xue F, Zeng QS. Preoperative demonstration of neurovascular relationship in trigeminal neuralgia by using 3D FIESTA sequence. *Magn Reson Imaging*. 2012 ; 30 : 666-71.

Zhuo M et Gebhart GF. Characterization of descending inhibition and facilitation from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Pain*. 1990 ; 42 : 337-50.

Zhuo M, Gebhart GF. Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res*. 1991 ; 31 ; 550 : 35-48

Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending facilitation and inhibition of spinal nociceptive transmission from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *J Neurophysiol*. 1992 ; 67 : 1599-614.

Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol*. 1997 ; 78 :746-58.

Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003 ; 10 : 147-52.

Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Jansen JC, Odink J, Ferrari MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks-a transcranial Doppler study. *Cephalalgia*. 1992 ; 12 ; 29-32.

TABLE DES MATIERES	pages
INTRODUCTION	2
I. ORGANISATION DE LA NOCICEPTION TRIGEMINALE	3
A. <u>Le complexe sensitif du trijumeau</u>	3
1. <u>Le noyau principal</u>	5
2. <u>Le noyau spinal</u>	5
B. <u>Les afférences trigéminales</u>	6
1. <u>Organisation générale</u>	6
2. <u>Particularités des afférences méningées</u>	7
C. <u>Les projections centrales</u>	7
1. <u>Chez l'animal</u>	7
2. <u>Chez l'homme</u>	9
II. MODULATION DES MESSAGES NOCICEPTIFS	10
A. <u>Modulation spinale</u>	11
1. <u>Amplification</u>	11
a) Sensibilisation Périphérique	11
b) Sensibilisation Centrale et Wind up	11
- <i>Sensibilisation centrale</i>	11
- <i>Wind up</i>	12
- <i>Mécanismes</i>	13
2. <u>Inhibition</u>	14
B. <u>Modulation supra-spinale</u>	15
1. <u>Contrôles Endogènes Facilitateurs Descendants</u>	15
2. <u>Contrôles Endogènes Inhibiteurs Descendants</u>	19
3. <u>Pharmacologie de la modulation endogène descendante</u>	21
a) Opioides	21
b) Noradrénaline	22
c) Dopamine	23
d) Sérotonine	23
e) Cholecystokinine	24
4. <u>Modulation par les influences cognitives</u>	25
a) <u>Modulation par les attentes</u>	25
- <i>Chez l'homme</i>	25
- <i>Chez l'animal</i>	26
b) Anxiété, stress, dépression	27
- <i>Chez l'homme</i>	27
- <i>Chez l'animal</i>	27
5. <u>Effets d'agents pharmacologiques exogènes sur la modulation descendante</u>	28

a) Paracétamol	29
b) AINS	29
c) Triptans	30

C. Les Contrôles Inhibiteurs Diffus Induits par une stimulation nociceptive (CIDN) 31

1. <u>Chez l'animal</u>	31
2. <u>Chez l'homme</u>	32
a) Considérations Techniques	32
b) Facteurs physiologiques susceptibles d'influencer l'effet CIDN	34
<i>-influence du sexe</i>	34
<i>-influence de l'âge</i>	34
<i>-influence du sommeil</i>	35
<i>-influence des facteurs psychologiques et cognitifs</i>	36
c) Données d'imagerie	37
d) Pertinence clinique des CIDN	38
<i>- CIDN et douleurs chroniques</i>	38
<i>- Les CIDN, facteur de risque de chronicité</i>	38
3. <u>Pharmacologie des CIDN</u>	39
4. <u>Effets d'agents pharmacologiques exogènes sur les CIDN</u>	40

III. LA MIGRAINE 40

A. Physiopathologie (Figure6) 41

1. <u>Migraine et Système Trigémino-Vasculaire</u>	41
a) Rôle du CGRP	42
b) Rôle du monoxyde d'azote (NO)	44
c) Rôle des mastocytes	44
d) Autres	45
e) Implication des récepteurs TRPV1	45
2. <u>Migraine et cortex</u>	46
3. <u>Migraine et modulation endogène de la douleur par les structures du tronc cérébral et du diencephale</u>	48
a) Noyau salivaire supérieur	
b) PAG et RVM	48
c) Hypothalamus	49

B. Migraine et Allodynie 51

1. <u>Prévalence</u>	52
2. <u>Caractéristiques</u>	55
a) Répartition topographique	55
b) Modalités	55
c) Temporalité	56
3. <u>Facteurs associés</u>	58
4. <u>Allodynie et physiopathologie</u>	61
a) Convergences spinales	61
b) Convergences corticales	61
c) Convergences thalamiques	62
d) Modification de la modulation	64
5. <u>Allodynie et traitements de la migraine</u>	67

C. <u>Migraine chronique</u>	67
1. <u>Epidémiologie - Facteurs de Risque</u>	68
a) Fréquence des crises	68
b) Allodynie	69
c) Comorbidités psychiatriques	69
d) Abus médicamenteux	69
e) Obésité	70
2. <u>Migraine chronique et abus médicamenteux</u>	70
- <i>Particularités cliniques</i>	71
- <i>Prise en charge</i>	72
3. <u>Physiopathologie</u>	73
a) Données propres à la migraine chronique	73
- <i>Modifications structurelles</i>	73
- <i>Modifications fonctionnelles</i>	73
b) Données propres à la céphalée par abus médicamenteux chez les migraineux (Figure 9)	74
- <i>Modifications structurelles et fonctionnelles</i>	75
- <i>Influence de l'abus sur les afférences primaires trigéminales</i>	75
- <i>Influence de l'abus sur la modulation descendante</i>	76
- <i>Influence de l'abus sur le cortex</i>	76
IV. LA NEURALGIE DU TRIJUMEAU	79
A. <u>Diagnostic et Traitement</u>	79
1. <u>Diagnostic</u>	79
2. <u>Traitement</u>	79
3. <u>Physiopathologie</u>	82
4. <u>Mécanismes</u>	84
a) Compression	84
b) Déafférentation périphérique	87
B. <u>L'allodynie mécanique dynamique</u>	88
V. QUESTIONS	89
A. <u>La migraine</u>	89
B. <u>Névralgie du Trijumeau</u>	90
ARTICLE 1	91
ARTICLE 2	98
ARTICLE 3	135
CONCLUSION	167
Annexe 1	170
Annexe 2	171
Annexe 3	172
Annexe 4	173
REFERENCES	174

**Nathalie GUY : Mécanismes impliqués dans les phénomènes allodyniques des douleurs céphaliques:
Migraine et névralgie du Trijumeau.**

Thèse Université Spécialité Neurosciences – Auvergne - Clermont-Ferrand I ; 2012 N°2012 CLF1D-17DOC

Résumé : Migraine et névralgie du trijumeau sont deux douleurs céphaliques bien différentes, associées à des manifestations allodyniques. Reflétant une sensibilisation centrale, étudier l'allodynie permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces douleurs.

- Dans le cas de la migraine : La céphalée est susceptible d'induire par son intensité et sa répétition des modifications profondes du fonctionnement cérébral, conduisant à l'amplification à la fois temporelle (chronicité) et spatiale (allodynie et hyperalgésie extracéphalique) de l'information nociceptive. Les modifications sont durables puisque l'hyperalgésie extratrigéminal est constante chez le migraineux notamment en période intercritique. Cet état « préallodynique » permanent pourrait être attribuable à une facilitation tonique descendante des informations nociceptives afférentes au niveau de la corne dorsale. L'allodynie qui se développe préférentiellement au cours des crises serait davantage lié à une altération de l'inhibition descendante corrélée à la fréquence des crises. La mise en jeu des mécanismes inhibiteurs descendant semble être modulable. L'altération des CIDN chez les migraineux est améliorée lorsque des antalgiques/traitements de crise de migraine sont régulièrement consommés. Le sevrage en antalgiques améliore la fréquence des crises mais engendre une re-dégradation des CIDN. L'abus joue donc un rôle promoteur des crises soit via un effet périphérique au niveau des afférences primaires, soit au niveau cortical, mais en tout cas, pas via une altération de la modulation inhibitrice descendante issues des structures du tronc cérébral.

- Dans le cas de la névralgie du trijumeau, l'allodynie a des caractéristiques différentes puisqu'elle est très localisée, paroxystique, mécanique dynamique. Néanmoins la mise en évidence d'une allodynie à tous les modes diffuse au niveau céphalique fait évoquer l'existence d'une sensibilisation centrale dans la névralgie du trijumeau. La corrélation qui existe entre abaissement des seuils et nombre de désafférentations d'origine dentaire, amène à envisager que les lésions répétées au niveau des fibres de type C, est à même d'induire des modifications plastiques au niveau de la corne dorsale du sous noyau caudal, permettant alors aux fibres myélinisées de gros calibres, d'accéder aux voies de la nociception, notamment les couches superficielles. Ce facteur serait prédisposant mais pas en lui-même un facteur causal suffisant. Une compression nerveuse est plus souvent retrouvée du côté douloureux mais ne semble pas non plus à elle un facteur suffisant pour générer la douleur. La compression nerveuse pourrait contribuer à la pathologie soit via une aggravation de la déafférentation, notamment au niveau des fibres Aδ soit via un rôle générateur local de potentiels d'action au niveau de ces fibres de gros calibre, ce qui expliquerait que plus est la disparition très rapide parfois quasi immédiate de la douleur lorsque les patients subissent une micro décompression vasculaire.

Abstract : Migraine and trigeminal neuralgia are two separate cephalic pain characterized by allodynia. Allodynia is of intense interest because it is a way to explore mechanism of pain. Then our work helps to better understanding pathophysiology of these two pain cephalic disease.

- In migraine : During attacks, cutaneous allodynia can extend outside the head involving mostly thermal modalities. In between attack migraine patients are also characterized by greater extracephalic temporal pain summation and hyperalgesia unrelative to headache frequency or medication intake. Extratrigeminal hyperalgesia and allodynia may be consequence of central sensitization of spinal dorsal horn neuron in relation to tonic descending facilitation of pain. Migraine patients have also impairment of DNIC but in opposite to pain facilitation, DNIC magnitude is changed by several conditions. Loss of DNIC may be driven by repetition of headache and could lead to allodynia extension during attacks. Also medication overuse improves migraine-induced DNIC impairment. Since improvement of DNIC is not able to offset central sensitization, pain facilitation and descending inhibitory input involve two separate and independent ways. Moreover medication overuse may promote the increasing of headache frequency acting on others brain structures than descending pain inhibition.

- In trigeminal neuralgia: our current findings promote the possibility that small fibers lesions due to dental deafferentation are predisposing factors for classical trigeminal neuralgia. Patients with CTN have bilateral trigeminal pain hypersensitivity over the trigeminal region, suggesting a central sensitization process. The relationship between pain thresholds and number of dental deafferentations suggest a role of the peripheral input as a driving factor for inducing sensitization. This may have clinical implications in terms of the spreading symptomatology, and may promote the development of pain symptoms. In contrast, as for the NVC, the dental deafferentation is only one of several (unknown) conditions that are necessary but not sufficient for trigeminal neuralgia. Even compression could be an aggravating factor of axonal damages; neurovascular contact could be a trigger promoting excitability of healthy large myelinated fibers.

Rubrique : Neuroscience

Mots Clés : Migraine, Névralgie du trijumeau, allodynie, hyperalgésie, sensibilisation centrale, plasticité, CIDN, déafférentations dentaires

Key Words: Migraine, Classical Trigeminal neuralgia, allodynia, hyperalgesia, central sensitization, plasticity, DNIC, dental deafferentations

JURY : Monsieur le Professeur Radhouane DALLEL

Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU

Monsieur le Professeur LUIS GARCIA LARREA

Monsieur le Docteur Christian DUALE,

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET, Rapporteur

Monsieur le Docteur Michel LANTERI-MINET, Rapporteur