

LYON | MAI 2021

#Mémoire #Douleurs #IRMf
#Recherche #Fondamentale



LA MÉMOIRE DE LA DOULEUR AIGUË CHEZ LES ANCIENS BRÛLÉS DURANT L'ENFANCE

**RECHERCHE INTERVENTIONNELLE À RISQUES ET
CONTRAINTE MINIMES AVEC EXPLORATION EN IMAGERIE
PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE (IRMf)**



La Fondation APICIL présente le projet de recherche coordonné par Céline BORG, docteure en neuropsychologie, sur la mémoire de la douleur aiguë et répétée durant l'enfance ou l'adolescence. Cette recherche a pour but d'étudier les conséquences du souvenir d'une expérience douloureuse sur le long terme et montrer la trace cérébrale que des douleurs répétées pendant l'enfance ou l'adolescence peuvent laisser. Le projet a été initié par l'équipe du Centre Mémoire Ressource et Recherche (CMRR) du CHU de Saint-Etienne.

La Fondation APICIL a apporté son soutien financier au CHU de Saint-Etienne, à hauteur de 14 000€, dans le cadre de l'appel à projet « Douleurs de l'enfant » de 2017.

 « Cette recherche lauréate de notre appel à projets de 2017 sur les Douleurs de l'enfant, initiée par l'équipe de Céline Borg va permettre de mieux comprendre les conséquences du souvenir d'une expérience douloureuse importante durant l'enfance et sur sa prise en charge médicale. Comment ensuite, à l'âge adulte, cela se traduit-il dans le parcours de soin de ces patients ? Comprendre l'histoire de vie douloureuse à la lumière des découvertes scientifiques devrait permettre au clinicien de mieux appréhender le ressenti du patient et implicitement de mieux adapter la prise en charge. »

Nathalie Aulnette, Directrice de la Fondation APICIL



CONTACTS PRESSE FONDATION APICIL

Wilma Odin-Lumetta & Justine Peilley
contact@buro2presse.com
06 83 90 25 64

« Le sujet de la mémorisation de l'expérience de la douleur reste complexe et à l'heure actuelle, on ne connaît pas encore précisément les régions cérébrales qui stockent durablement l'expérience qu'une personne à la douleur. Johnson en 1994, a suggéré un effet sensibilisant de la douleur : les enfants douloureux font plus attention aux mots se rapportant à la douleur et s'en souviennent mieux. L'IRMf est utilisée afin de vérifier si une partie de la matrice de la douleur, en plus des mécanismes sous-tendant la mémoire, s'active lors de la récupération d'épisodes douloureux vécus dans le passé, en l'absence de toute stimulation nocive périphérique. »

Dr Céline Borg, Enseignant Chercheur avec HDR associée au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (UMR 5105) de l'Université Grenoble-Alpes et Neuropsychologue au CMRR neurologie/neuropsychologie du CHU de Saint Etienne.

Contexte de la recherche

Seules deux études ont évalué le souvenir autobiographique de douleurs anciennes en IRMf, ce qui ne permet pas pour l'instant de décrire précisément les circuits cérébraux où pourrait siéger la mémoire de la douleur.

Afin de mieux identifier les régions cérébrales où la mémoire de la douleur pourrait s'ancrer, les équipes ont envisagé une étude exploratoire en IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) sur un groupe de personnes brûlées pendant leur enfance ou adolescence.

Cette population a été choisie car les expériences douloureuses similaires et répétitives vécues par ces personnes lors de leur traitement (Tengvall & al., 2010) augmentent la probabilité de mémorisation des épisodes douloureux (Morley, 1993).

Pendant longtemps, on a pensé que la douleur était localisée dans la moelle épinière ou dans le tronc cérébral. Néanmoins, la neurophysiologie de la douleur aborde désormais les fonctions telles que l'attention, l'anticipation, le langage et la mémoire de la douleur. Chacun admet que les expériences douloureuses sont gérées par différentes zones corticales et stockées dans des «cartes» somatosensorielles, dans des aires plus cognitives et émotionnelles.

Il est important de développer ce type de recherche car la mémoire se réorganise durablement et peut avoir des effets délétères lorsque les douleurs ont été expérimentées pendant l'enfance ou l'adolescence. Cette recherche fondamentale peut avoir sur du long terme, une répercussion clinique.

Constat

La sensation douloureuse est unique, subjective et non partagée, à la différence d'autres expériences sensorielles qui peuvent être vécues simultanément par plusieurs observateurs. Il est très rare de revivre la douleur physique par simple réminiscence. La mémoire de la douleur peut être d'ordre contextuel et verbalisé : c'est l'ensemble des données autobiographiques qui décrit la situation vécue (date, durée, caractéristiques de la douleur, etc.). Expérimentalement, on peut ainsi explorer le rappel autobiographique d'expériences douloureuses et que l'on peut comparer à des souvenirs non douloureux pour étudier la mémoire de la douleur.

C'est ce qu'ont réalisé Céline Borg, Isabelle Faillenot, Roland Peyron et Bernard Laurent chez une patiente amputée présentant une douleur fantôme et une histoire de vie riche en souvenirs douloureux. Les auteurs ont montré que le rappel autobiographique de souvenirs douloureux (sans revivre physiquement la douleur mais bien en rappelant la situation douloureuse) activait un circuit neuronal spécifique, comparativement aux souvenirs personnels non douloureux.

Équipe et établissements impliqués :

Le projet a été initié par l'équipe du Centre Mémoire Ressource et Recherche (CMRR) du CHU de Saint-Etienne :

- **Céline Borg**, Enseignant Chercheur et Neuropsychologue au CMRR du CHU de Saint Etienne,
- **Julien Labouré**, chef de clinique en neurologie et CMRR de St-Etienne, montage procédure expérimentale, analyse et interprétation données IRMf,
- **Isabelle Faillenot**, ingénierie de recherche, Faculté de médecine de St-Etienne et rattachée au laboratoire NEUROPAIN, Lyon, France, analyse et interprétation données IRMf,
- **Jean-Claude Getenet**, neurologue, CMRR de St-Etienne, aide logistique,
- **Bernard Laurent**, PUPH en neurologie, interprétation des données.

Cette équipe est constituée de professeurs des universités – praticiens hospitaliers (PUPH), de médecins neurologues, de neuropsychologues et d'infirmiers. Elle est spécialiste dans les bilans et prise en charge de troubles cognitifs. Elle a une activité de recherche notamment centrée sur les thèmes des émotions, de la mémoire et de la douleur. L'équipe travaille en collaboration avec le laboratoire d'Étude des Mécanismes Cognitifs (EA, 3082), Université Lumière Lyon 2 ainsi que le laboratoire d'Intégration de la douleur, INSERM U1028, Université Jean Monnet, Saint-Etienne ; encadrement également de projets de recherche en génie sensoriel avec l'École Nationale d'Ingénieurs de Saint-Etienne (ENISE).

« Ainsi, dans la continuité de cette expérience et afin de mieux comprendre les mécanismes et le siège de la mémoire de la douleur, nous avons envisagé une étude exploratoire en IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) sur un groupe de personnes brûlées pendant leur enfance ou adolescence suivies au Centre Romans Ferrari (Miribel, Ain) et à l'hôpital Saint-Luc-Saint-Joseph de Lyon. L'étude de la mémoire de la douleur, à la lumière des nouvelles découvertes, peut nous aider à mieux comprendre comment la douleur est stockée, comment elle peut être récupérée, pour finalement contribuer à une meilleure prise en charge. »

Dr Céline Borg, Enseignant Chercheur avec HDR associée au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (UMR 5105) de l'Université Grenoble-Alpes et Neuropsychologue au CMRR neurologie/neuropsychologie du CHU de Saint Etienne.

Méthodologie de la recherche

Objectifs de la recherche

■ **Objectif principal** : Explorer le réseau cérébral de la mémoire douleur, en comparant le signal BOLD* en IRMf dans trois conditions expérimentales de souvenirs :

- 1- La situation initiale de la brûlure,
- 2- Une situation ayant provoqué une émotion négative sans douleur (i.e. décès ...),
- 3- Évocation d'une situation neutre, chez une population d'anciens brûlés sans séquelle douloureuse permanente. Les souvenirs émotionnels d'une expérience douloureuse seront appariés entre eux en termes d'intensité et de valence émotionnelle. La précision des détails (conscience autonoétique, cette capacité à revivre les souvenirs passés) sera aussi équilibrée entre les souvenirs associés à une douleur, émotionnels et neutres.

Le signal BOLD* : contrairement aux cellules musculaires, les neurones n'ont pas de réserve énergétique. Les apports métaboliques sont augmentés via le sang vers le cortex activé en régulant localement le débit sanguin cérébral et le volume sanguin cérébral. Ce phénomène porte le nom de couplage neurovasculaire. L'afflux de métabolites est nettement supérieur à la demande des neurones activés et produit une « suroxygénéation » du sang localement. Comme le neurone est vite saturé en métabolites, le surplus n'est pas consommé et cette « suroxygénéation » se retrouve dans le sang veineux, perturbant ainsi les propriétés magnétiques des tissus environnants. Le signal BOLD repose sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine et correspond au signal IRM lié à ces modifications. L'Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) mesure ce signal BOLD. Par extension, on admet que le signal BOLD est une mesure relative et multifactorielle de l'activité cérébrale.

■ **Objectif secondaire** : Comparer cette population « d'anciens brûlés » avec des personnes contrôles appariées en âge et en niveau d'éducation.

*BOLD : Blood Oxygen-Level Dependant

Population incluse

Deux groupes de 20 personnes chacun et une condition expérimentale à trois modalités. Les deux groupes, appariés en âge et genre, seront : Groupe des brûlés et Groupe témoin.

Critères d'inclusion communs aux deux groupes : Groupe témoin et groupe des brûlés

- Homme et femmes (18–25 ans)
- Patient affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale
- Être de langue maternelle française et être capable de compléter tous les aspects de l'étude.
- Vision et audition normales ou corrigées.
- Signature du consentement par les participants.
- Latéralité à droite.

Critères d'inclusion spécifiques au groupe des brûlés Hôpital Saint-Luc-Saint-Joseph à Lyon et Centre Romans Ferrari – service du Dr Guillot

- Brûlure localisée au niveau des mains ou des pieds.
- Survenue de la brûlure : entre 10 et 16 ans.
- Étendue et profondeur similaire de la brûlure, selon les classifications CIM 10. La classification internationale des maladies, 10e révision (CIM-10) est une classification non exclusivement médicale codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- Pas de séquelle douloureuse au moment de l'inclusion.

Critères d'inclusion spécifiques au groupe témoin Hôpital Nord - CHU de Saint-Etienne

- Groupe témoin apparié en genre et en âge avec les patients <> brûlés <>.

Critères de non-inclusion communs aux deux groupes

- Une contre-indication à la pratique de l'IRM : pacemaker, valve cardiaque métallique, corps étranger métallique oculaire
- Présence de douleurs neuropathiques (questionnaire DN4 ; Bouhassira et al., 2005).
- La présence des douleurs chroniques ou aigües selon les résultats du Questionnaire concis sur les douleurs (Keller & al., 2004).
- Présence de troubles psychiatriques (The Mini-International Neuropsychiatric Interview ; Lecrubier, Sheehan, Hergueta & Weiller, 1998).
- Présence de maladie neurologique.
- Antécédents de traumatismes crâniens.

Critères de non-inclusion du groupe témoin

- Présence d'une brûlure.

Procédure

Après avoir obtenu le consentement des participants, l'équipe a échangé avec eux, sur les souvenirs associés à la douleur provoquée par leurs brûlures, mais aussi sur des souvenirs négatifs non associés à une douleur physique et enfin sur des souvenirs neutres. Pour chaque souvenir, associé ou non à la douleur, les participants devaient choisir un mot qui leur permettait de réactiver facilement le souvenir lorsqu'ils étaient placés en IRMf. De plus, ils ont dû décrire verbalement tous leurs souvenirs. Ils avaient pour consigne d'en évaluer leur intensité douloureuse à l'aide de l'échelle de douleur EVA (Echelle Visuelle Analogique) et de coter la spécificité de la trace épisodique à l'aide d'une échelle de Likert (ordinale) en 5 points. En d'autres termes, la précision du souvenir a été évaluée sur une échelle numérisée entre 1 et 5 (pas précis à très précis), selon son appréciation (le souvenir devait répondre aux questions Où ? Quoi ? Comment ? Avec qui ?).

Par ailleurs, pour chaque souvenir, le sujet devait évaluer à l'oral : L'intensité de la douleur du souvenir : 0 = aucune, 10 = maximale ; L'intensité émotionnelle du souvenir : 0 = aucune, 10 = maximale ; L'imagerie mentale du souvenir 0 = pas d'image, 10 = parfaite image ; La valence du souvenir : - 5 pire souvenir, +5 meilleur souvenir (-5 - +5).

Lors du 2^{ème} rendez-vous, l'équipe s'est assurée que les participants étaient capables de ré-évoquer les souvenirs, mentalement, suite à la simple présentation des mots indices. Il leur était également expliqué le déroulement de la troisième phase de l'expérience, celle qui inclut la ré-évocation des souvenirs en IRMf.

Lors de la séance d'IRMf (3^{ème} rendez-vous), quand les participants voyaient apparaître sur l'écran un mot indice (pendant 2s), ils avaient à évoquer mentalement, le souvenir associé au mot indice, pendant 14 secondes. Ensuite ils voyaient apparaître sur l'écran un nombre (condition contrôle) et à ce moment-là, ils devaient compter à l'envers de 3 en 3 à partir du nombre affiché, pendant 16 secondes. Les participants étaient soumis à 3 séances successives d'IRMf, chacune comprenant la réactivation des souvenirs (7 avec une composante douloureuse « SD », 7 neutres sans composante douloureuse « SN » et 7 émotionnellement négatifs sans composante douloureuse « SEND ») ainsi qu'aux séances de comptage à l'envers.

Après la passation de l'expérience en IRMf, une phase de débriefing était réalisée pour attester de l'absence de douleur physique au cours de l'examen et préciser la rapidité de l'accès aux souvenirs avec le mot-indice.

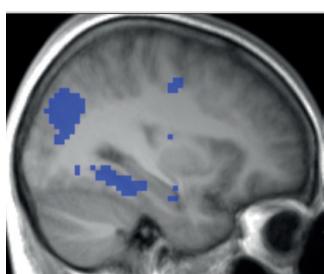
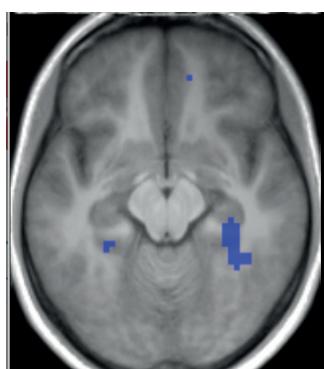
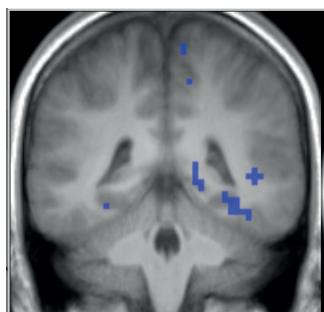
Analyse Statistiques

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Statistica. La population incluse est décrite par groupe de sujets (groupe des <> brûlés >> et groupe témoin) à l'aide des statistiques.

Chacune des séances en IRMf a été réalisée avec un scanner 3T Siemens Verio à l'aide d'une bobine de tête standard à 12 canaux et durera environ 3/4 d'heure : Une image anatomique pondérée en T1 était acquise en utilisant une séquence MP-RAGE (taille de voxel 1x1x1 Mm³). Ensuite, deux images planaires écho-pondérées T2 (EPI) étaient enregistrées pendant les conditions de stimulation. Un écran de projection sur lequel des instructions écrites étaient affichées et pouvaient être vues par le patient en utilisant des miroirs positionnés sur la bobine de tête. La conception expérimentale était adaptée à partir des études de neuro-imagerie de la mémoire autobiographique (Viard et al., 2007) et comprenait quatre conditions : les souvenirs douloureux (SD), les souvenirs émotionnels non douloureux (SEND), les souvenirs neutres (SN) et la condition contrôle (C).

Analyse comportementale

Les résultats à partir des échelles analogiques montrent **une intensité douloureuse** plus importante chez les <> anciens brûlés >> pour les souvenirs douloureux ($p = 0,02$) ; **Une intensité émotionnelle** plus importante chez les anciens brûlés pour les souvenirs douloureux ($p = 0,001$) et les souvenirs émotionnels ($p = 0,02$). Pas de différence pour les souvenirs neutres ($p = 0,7$) ; **Une imagerie visuelle plus importante** chez les anciens brûlés pour l'ensemble des souvenirs qu'ils soient douloureux ($p < 0,001$) ou émotionnels ($p < 0,001$) ; Une meilleure épisodicité chez les anciens brûlés pour les souvenirs douloureux ($p = 0,03$).



Analyse IRMf

La multiplicité des aires cérébrales impliquées dans les processus cognitifs rend l'interprétation des résultats d'IRMf parfois difficile. En effet, lorsque l'on regarde les données avec toutes les mesures permettant de limiter les biais d'analyse, aucun résultat tangible ne ressort. C'est pourquoi les résultats présentés par la suite sont sujet à discussion puisqu'obtenus sans toutes ces mesures préventives. Notre étude visait à montrer que la mémoire de la douleur passait par les mécanismes mnésiques sémantiques/implicites et non épisodiques/contextualisés. Lorsque l'on analyse l'ensemble du cerveau des sujets brûlés, nous trouvons une activation des gyri parahippocampique et fusiforme droits lors de l'évocation des souvenirs neutres par rapport aux souvenirs douloureux. Cette activation n'est pas présente chez les sujets sains.

Retombées cliniques attendues

Toujours chez les sujets brûlés, la reviviscence de souvenirs douloureux par rapport à des souvenirs neutres retrouve l'activation du cortex pariétal postérieur gauche (CPP) qui est impliqué dans la position du corps dans l'espace. Cette activation semble légitime car la reviviscence passe par le souvenir de la douleur au niveau de la zone brûlée. Ce dernier résultat est conforté par l'analyse des données en régions d'intérêt. Cette analyse permet de mettre en évidence une activation dans le gyrus angulaire (une partie du CPP) lors de l'évocation des souvenirs douleurs par rapport à la tache contrôle à la fois chez les sujets brûlés et les sains.

Au niveau comportemental, chez les patients « anciens brûlés », le souvenir de la douleur est plus intense, l'émotion plus forte, l'imagerie visuelle plus nette, la valence plus négative et l'épisodicité meilleure comme si la trace mnésique du souvenir était plus prégnante dans leur cas. Il existe de nombreuses preuves que les émotions favorisent la mémorisation des événements (Holland & Kensinger, 2013) d'autant plus si la valence est négative (Kensinger, 2009). Il semble que les souvenirs liés à la brûlure soient plus marqués en tout point par rapport aux autres souvenirs certainement en lien avec la répétition des expériences douloureuses et des récits.

Au niveau de la neuro-imagerie, un souvenir neutre semble activer de manière plus significative des aires cérébrales visuelles et épisodiques, tandis que la reviviscence du contexte semble s'effacer pour les souvenirs douloureux chez les « anciens brûlés ». Ils témoignent oralement avec force du contexte mais ce souvenir passe peut-être par une récupération plus sémantique à force de répétition. Est-ce la marque d'une adaptation comportementale implicite des sujets brûlés lors de la mémorisation de souvenirs négatifs ? En effet, diverses études montrent que l'exposition à une douleur provoque des modifications comportementales à distance (Taddio et al., 1997 ; Weisman et al. 1998).

Par ailleurs, la reviviscence de souvenirs douloureux entraîne chez eux une activation des lobules pariétaux inférieurs (plutôt gauche). Ces zones participent aux intégrations sensorielles et font partie intégrante de la matrice douleur de deuxième ordre (cortex pariétal postérieur). En particulier, l'activation est plus importante au niveau du gyrus supra marginal pour lequel il a été retrouvé dans une méta-analyse qu'il participait à la représentation du corps sans but moteur (Di Vita, Boccia, Palermo, & Guariglia, 2016). **Ceci semble conforter notre hypothèse que la reviviscence d'un souvenir douloureux passe par la réactivation des aires sensorielles associées à la zone douloureuse.**

« En enrichissant nos connaissances sur le réseau sous-tendant la mémoire douleur, nous contribuerons à l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Le fait de souffrir de douleurs peut provoquer des sentiments d'agressivité en particulier contre le corps médical. De plus, certaines douleurs génèrent une culpabilité ou un sentiment d'échec, voire sont vécues comme un stigmate rappelant ou réparant un événement de vie traumatisant ou douloureux.

Comprendre l'histoire de vie douloureuse à la lumière des découvertes scientifiques devrait permettre au clinicien de mieux appréhender le ressenti du patient et implicitement de mieux adapter la prise en charge. »

Dr Céline Borg



À PROPOS

CONTACT PRESSE

Isabelle Zedda
Chargée de communication
du CHU de St-Etienne
isabelle.zedda@chu-st-etienne.fr

@ChuSaintEtienne
 @CHUSaintEtienne
 CHU de Saint-Etienne

CONTACT

Céline Borg
CHU Saint Etienne
CMRR neurologie/neuropsychologie
celine.borg@chu-st-etienne.fr

CHU DE SAINT-ETIENNE

Pôle de référence hospitalo-universitaire en région Auvergne-Rhône-Alpes, il assure une fonction de recours et favorise l'innovation, le progrès des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que leur diffusion. Il assure également une mission de soins de proximité au bénéfice de l'agglomération stéphanoise en liaison avec divers acteurs et dans une logique de réseau de soins.

Il a particulièrement développé des thèmes comme la thrombose, la douleur corticale, l'IRM fonctionnelle, la bronchoscopie diagnostique et thérapeutique, la prise en charge pluridisciplinaire des AVC (coordonnateur du Centre national de référence de l'AVC de l'enfant), les troubles du comportement alimentaire, le traitement des mélanomes, la prise en charge des malformations thoraciques.

Plus d'informations : www.chu-st-etienne.fr

CONTACT

Nathalie Aulnette, Directrice
21 place Bellecour, Lyon 69002
nathalie.aulnette@fondation-apicil.org

@FondationAPICIL
 @apicilfondation
 Fondation APICIL
 Fondation APICIL

FONDATION APICIL

La Fondation APICIL, engagée pour soulager la douleur, est Reconnue d'Utilité Publique depuis sa création en 2004. Cette reconnaissance par le Conseil d'État implique un fonctionnement non lucratif, une gestion financière désintéressée et une cause d'intérêt général.

La Fondation APICIL agit à travers 3 axes prioritaires : financer la recherche, informer et sensibiliser, améliorer le soin et l'accompagnement des patients par les techniques complémentaires. À travers les projets accompagnés et les nombreux partenariats construits avec les acteurs de la société civile (associations, soignants, patients, sociétés savantes, institutions), la Fondation APICIL s'engage pour faire reconnaître la nécessaire prise en charge de la douleur comme une priorité de santé. À ce jour, 10,9 millions d'euros ont été consacrés à 785 projets et actions innovantes. **Plus d'informations : www.fondation-apicil.org**

CONTACTS PRESSE

Wilma Odin-Lumetta & Justine Peilley
contact@buro2presse.com
06 83 90 25 64 - 04 81 11 80 78