

Résumé

Les douleurs neuropathiques sont un ensemble complexe et hétérogène de douleurs pathologiques, résultant d'une lésion ou d'une pathologie du système nerveux central ou périphérique. Parmi elles, les douleurs neuropathiques périphériques post-traumatiques résultant d'un traumatisme accidentel ou iatrogène sont de diagnostic et de traitement souvent très difficiles.

A la suite d'une lésion nerveuse périphérique, de multiples altérations cellulaires et moléculaires se produisent au sein du parenchyme nerveux, participant à la régénération physiologique du nerf, mais induisant dans certains cas le développement d'une cicatrisation dysfonctionnelle pouvant se traduire sur le plan phénotypique par l'apparition d'une douleur neuropathique chronique.

La régulation de la perméabilité micro-vasculaire au sein de l'endonèvre du nerf lésé joue un rôle essentiel dans ces phénomènes de cicatrisation nerveuse physiologique et pathologique, via notamment l'infiltration locale de cellules immunitaires réparatrices.

L'objectif de ce travail était d'étudier le rôle spécifique de l'altération de la barrière hémato-nerveuse au niveau du site lésé dans le développement des douleurs neuropathiques périphériques post-traumatiques.

Nous avons montré à l'aide de modèles de constriction chronique du nerf sciatique et/ou du nerf infra-orbitaire complétés par des cultures cellulaires de cellules endothéliales (hCMEC/D3), que la disruption précoce de la barrière hémato-nerveuse est un évènement clé de la neuropathie, favorisant l'infiltration de substances algogènes et d'immunocytes dans le parenchyme nerveux, induisant une neuroinflammation locale, une sensibilisation des fibres nerveuses afférentes primaires et le développement d'une douleur neuropathique périphérique. Parmi les mécanismes régulateurs de l'homéostasie de cette barrière, l'altération des voies de signalisation morphogénétiques Sonic Hedgehog et Wnt/ β -caténine, mais également de la voie de l'immunité innée TLR4, au niveau des cellules endothéliales endoneurales, favorise la disruption de cette barrière en diminuant la synthèse des protéines

de jonctions serrées (occludine, claudines), molécules clés de l'intégrité de la barrière hémato-nerveuse.

De plus, l'implication différentielle de ces voies de signalisation dans des modèles de neurite et de neuropathie apporte un éclairage nouveau à la transition phénotypique entre neurite et neuropathie.

Cette implication différentielle permet de proposer un profil moléculaire neuropathique, témoignant de la présence d'altérations moléculaires irréversibles au sein du parenchyme nerveux lésé. Ainsi, alors que la neurite s'accompagne d'une perméabilité vasculaire endoneurale réversible, la neuropathie pourrait être considérée comme une pathologie de la perméabilité vasculaire chronique irréversible.

Mots-clés : douleur neuropathique ; barrière hémato-nerveuse ; Sonic Hedgehog ; TLR4 ; Wnt/ β -caténine