

Le syndrome du canal carpien : apports de l'exploration des microcirculations cutanées et nerveuses

J L Saumet*, B Fromy*, D Sigaudou-Roussel*, P Abraham**, G Iefthériotis**, D.Penneau –Fontbonne**

*Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire de Physiologie, FRE 3310 CNRS/UCBL, Bâtiment Laennec B, 7 rue Guillaume Paradin, 69372 LYON cedex 08

jean-louis.saumet@univ-lyon1.fr

**université et CHU d'Angers

Le syndrome du canal carpien (SCC), principal trouble musculo-squelettique, est un syndrome canalaire touchant le nerf médian dans sa traversée du canal carpien. Ce canal est constitué en avant par le ligament antérieur du carpe et en arrière par les os du carpe. Il se traduit par des signes neurologiques touchant d'abord les fibres sensibles puis motrices. La symptomatologie pouvant aller des paresthésies jusqu'à la perte de motricité du pouce. L'étiologie est mal connue même si certains facteurs semblent être favorisants comme des travaux répétitifs ou prolongés. Première maladie professionnelle indemnisée, le SCC est la première cause d'intervention chirurgicale en France. Si la chirurgie reste la meilleure méthode pour soulager les patients souffrant d'un SCC, l'atrophie nerveuse peut être irréversible et les suites parfois compliquées par la douleur et les récives. Il est donc impératif de mieux comprendre l'ensemble des troubles responsables du SCC afin d'en améliorer la prise en charge et prévenir les séquelles et les récives.

Le diagnostic est fait sur l'examen clinique complété par l'électromyographie. L'objectif de notre travail n'est pas de remplacer cette démarche diagnostique initiale mais d'apporter des éléments nouveaux permettant de préciser la gravité, l'évolution et l'éventuelle guérison de ce symptôme. Pour cela nous avons mesuré les conséquences de la compression du nerf sur la microcirculation cutanée. L'avantage de cette microcirculation est qu'elle est très accessible puisque superficielle. Nous avons mis au point plusieurs tests vasculaires ou neurovasculaires pour mesurer les conséquences d'une compression nerveuse sur la main en aval de la lésion. Ces tests pourraient aussi évaluer l'atteinte microcirculatoire du nerf lui-même pendant et après une compression chronique.

Le but du travail est donc la mise au point de ces techniques chez les patients ayant un SCC avant et après l'intervention chirurgicale pour voir si elles sont pertinentes pour mieux apprécier les retentissements du SCC sur la main et les bénéfices de l'intervention chirurgicales de décompression.

Utilisant les mêmes méthodologies que pour la recherche chez les patients la mise au point expérimentale d'un modèle de compression nerveuse chronique reproduisant les troubles neurovasculaires complète ce travail et permet de voir les

effets, comme chez le patient, en aval de la lésion mais aussi, ce qui n'est pas possible chez l'homme, sur le nerf lui-même.

A) Méthodologie :

a-L'étude clinique :

Elle a débuté après l'obtention des autorisations réglementaires et l'aide du centre de recherche clinique du CHU d'Angers (Pr G Lefthérotis, second partenaire du contrat). Les mesures ont été effectuées chez 22 sujets volontaires souffrant d'un SCC, recrutés parmi les patients du centre de la main à Angers suivis par le Dr Guy Raimbeau et ses collègues chirurgiens ou du service d'orthopédie du CHU d'Angers que dirigeait le Pr P Massin. Le diagnostic a été fait sur l'examen clinique réalisé par les chirurgiens complété par un électromyogramme. Ces examens étant dans le dossier patient ils n'ont pas été refaits pour les besoins de l'étude. Les patients avaient tous une indication chirurgicale de libération du nerf médian. Les sujets témoins sains, appariés sur l'âge ont été recrutés dans le service de pathologie professionnelle du CHU d'Angers (Pr Penneau-Fontbonne Dominique, troisième partenaire de l'étude). Les patients ont été examinés dans les jours précédents l'intervention chirurgicale et un mois après. Les mesures ont été réalisées dans le territoire innervé par le nerf médian en aval de la compression du nerf chez les patients et dans la même zone chez les sujets sains.

Ces examens ont permis une caractérisation du canal carpien avec les mesures suivantes :

1° Analyse des fonctions sensori-motrices : L'évaluation quantitative de la sensibilité mécanique cutanée porte sur *la sensibilité à la pression* par l'intermédiaire de six monofilaments de Semmes-Weinstein (ou dit de Von Frey) de tailles différentes. L'examen de la sensibilité *thermique* (froid et chaud) s'effectue au niveau du majeur et de l'avant-bras du membre étudié.

2° Mesure des vasodilatations endothélium-dépendante et indépendante et réponse neurovasculaire : Les iontophorèses d'acétylcholine (vasodilatateur endothélium dépendant), de nitroprussiate de sodium (vasodilatateur endothélium indépendant qui agit directement sur les muscles lisses vasculaires en les relaxant) et une stimulation électrique sans substance pharmacologique pour réaliser une activation électrique directe sur les nerfs ayant une action vasodilatatrice (réponses neurovasculaires appelée CIV pour Current-Induced Vasodilatation) ont été réalisées. Le flux sanguin est suivi pendant les divers tests par un débitmètre laser Doppler.

b-L'étude expérimentale :

L'expérimentation est réalisée sur des rats mâles de souche Wistar (250-275g, Charles Rivers®) âgés de huit semaines, nourris et abreuvés *ad libitum* dans

une animalerie respectant un cycle jour/nuit de 12/12^h. Ils ont été utilisés dans le respect de la réglementation qui régit les expérimentations sur les animaux approuvé par le comité régional d'éthique animale du CNRS de la région Rhône-Auvergne (Villeurbanne, protocole n°0241).

L'étude porte sur des animaux ayant une compression modérée du nerf sciatique de un ou de six mois. Cette compression résulte de la mise en place d'un manchon en silicone autour du nerf qui se trouve ainsi modérément comprimé pendant une période de un ou de six mois. Les résultats sont comparés à ceux des groupes témoins.

1° Etude de l'interaction neurovasculaire : elle a pu être réalisée avec deux tests complémentaires alors qu'un seul n'a été possible dans l'étude clinique.

- en réponse à la pression locale

Le flux sanguin de la microcirculation cutanée est mesuré grâce à un laser Doppler (Perimed[®], Suède) sur le tissu cutané innervé par le nerf comprimé grâce à un système spécialement conçu à cet effet, évitant toute intervention directe de l'expérimentateur. Un enregistrement des valeurs de repos est effectué pendant une minute avant le début de l'application de la pression. Puis la pression locale cutanée est appliquée au dessus du talon de la patte arrière droite de l'animal. Cette pression est augmentée progressivement de 11,1 Pa.s⁻¹ sur la peau pendant 20 minutes et l'enregistrement est arrêté. Ce test que nous avons mis au point au laboratoire permet d'observer sur la peau saine une vasodilatation induite par la pression appelée PIV pour Pressure-Induced Vasodilatation.

-en réponse au courant

Une stimulation électrique de faible intensité couplée au laser Doppler permet de mesurer les variations du débit sanguin avec la même méthodologie que chez l'homme.

La microcirculation cutanée réagit à la libération de facteurs libérés par des fibres nerveuses lors d'une stimulation électrique. Ainsi, une stimulation cathodale de faible intensité (0.1mA), de 240 secondes provoque une vasodilatation. Cette réponse vasculaire appelée CIV pour "Current-Induced-Vasodilatation", permet l'étude de l'effet courant et de l'intégrité des fibres nerveuses dans les réponses vasculaires.

2° Etude de la réponse endothélium dépendante et endothélium indépendante

L'intégrité endothéliale des vaisseaux est étudiée par un courant anodal de l'acétylcholine et la réactivité des cellules musculaires lisses ont été étudiés par un courant cathodal de nitroprussiate de sodium sur le même temps de stimulation : 20s.

3° Etude de la sensibilité des fibres nerveuses

Les tests comportementaux sont réalisés sur animaux vigiles. Ont été étudiés la **Nociception thermique par un tail flick test** et la **Sensibilité tactile** par la mesure du seuil de perception non algique.

4° L'étude de la morphologie du nerf et de l'expression des protéines dans le nerf sciatique complète ce travail.

B) Principaux Résultats de nos travaux :

a) Etude Clinique

Etude de la fonction vasculaire en aval de lésion sur la main :

Au niveau du membre lésé, seules les sensibilités tactiles et thermiques sont altérées par la présence du SCC et reviennent à des valeurs normales après l'intervention chirurgicale.

La réponse endothélium-dépendante est absente en sous-lésionnel chez les patients avec SCC en période pré opératoire et ne réapparaît pas après plus de 30 jours de décompression nerveuse.

La réponse endothélium-indépendante observée chez les patients ayant un SCC en période pré opératoire n'est pas différente de celle obtenue chez les témoins et les patients après l'intervention montrant l'intégrité de la capacité des cellules musculaires lisses à induire une relaxation.

Ainsi l'altération de la réponse endothélium-dépendante observée en présence de SCC et qui persiste après l'intervention chirurgicale pourrait être liée à une réduction des facteurs endothéliaux. Cette réduction peut provenir d'une baisse de leur production, de leur libération ou de leur disparition accélérée.

Etude de la fonction neurovasculaire CIV en aval de la lésion nerveuse :

Sur la main on observe une différence significative de la réponse neurovasculaire à une stimulation galvanique entre les patients et les sujets sains. La réponse neurovasculaire revient à la normale après l'intervention chirurgicale.

b) Etude Expérimentale

1° Etude de la fonction nerveuse :

La compression nerveuse chronique pendant un mois a induit une neuropathie sur le membre comprimé. La compression nerveuse chronique pendant six mois a induit une neuropathie beaucoup plus sévère sur le membre comprimé.

2° Sur le territoire cutané innervé par le nerf sciatique lésé :

Test au nitroprussiate : Ces résultats montrent qu'un mois de compression du nerf sciatique ne modifie pas la fonction du muscle lisse vasculaire ni la fonction endothéliale qui sont mesurées sur un territoire cutané à distance de la compression.

Test à l'acétylcholine : Après six mois de compression du nerf sciatique une augmentation des capacités de vasodilatation en réponse à l'acétylcholine pourrait indiquer la participation de mécanismes inflammatoires.

Réponses neurovasculaires :

Au niveau cutané la diminution de la PIV suite à un mois de compression du nerf sciatique pourrait s'expliquer par une altération des petites fibres nerveuses non-myélinisées et non par une atteinte vasculaire.

Au niveau cutané la diminution de la PIV suite à six mois de compression du nerf sciatique pourrait s'expliquer par une altération des petites fibres nerveuses non-myélinisées associée à une modification des réponses endothéliales.

3° Mesures sur le nerf sciatique lui même:

Une augmentation du flux sanguin est mesurée par le débitmètre laser Doppler après décompression. Elle est confirmée lors de mesures par laser Doppler *imageur* et peut s'apparenter à une angiogenèse et/ou inflammation du tissu nerveux compressé.

Suite à une compression nerveuse, le nerf a une augmentation du flux sanguin qui pourrait s'expliquer par la présence de nouveaux capillaires. Cette angio-adaptation permettrait de mieux vasculariser le nerf afin de régénérer les fibres nerveuses endommagées. La démyélinisation des fibres A et B, ainsi que l'altération des fibres C (fibres amyéliniques) induiraient une présence accrue de macrophages au niveau des sites compressés et distaux du nerf traumatisé, après 1 mois de compression nerveuse. En dehors de cette inflammation, la production importante de facteurs de croissance, tel que le VEGF, pourrait restaurer la fonction nerveuse et structurale des fibres grâce à l'apport de nouveaux vaisseaux sanguins. En effet, l'augmentation du flux sanguin dans le nerf est corrélée avec l'augmentation de l'expression de VEGF A dans le nerf après 1 mois de décompression. De plus ces variations sont associées à l'augmentation de marqueurs de l'inflammation, IL-6 et TNF.

C) Diffusion de l'information scientifique :

a-Conférences invitées :

Présentation d'une partie des résultats expérimentaux au **9th World Congress for Microcirculation** organisé à Paris du 25 au 28 septembre 2010.

Des résultats expérimentaux complémentaires ont présentés au congrès national de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique qui a eu lieu à Grenoble du 22 au 24 mars 2011.

b-Thèse :

Un étudiant qui a bénéficié d'une allocation doctorale (non financée par l'ANR) sur le sujet a soutenu sa thèse en 2011.

c-Publications :

1° Chronic sciatic nerve injury impairs the local cutaneous neurovascular interaction in rats.

Pelletier J, Fromy B, Morel G, Roquelaure Y, Saumet JL, Sigaudou-Roussel D.

Pain. 2012 Jan;153(1):149-57

2° VEGF-A promotes both pro-angiogenic and neurotrophic capacities for nerve regeneration after nerve injury in rats

Julien Pelletier, Emilie Roudier, Bérengère Fromy, Pierre Abraham, Jean Louis Saumet, Olivier Birot and Dominique Sigaudou-Roussel (soumis)

3° article sur l'étude clinique (en préparation)

D) Les faits marquants, les retombées prévisibles et les perspectives de valorisation.

Nous avons montré que l'exploration de la microcirculation cutanée chez les patients ayant un SCC est possible malgré les difficultés techniques en particulier la faible surface cutanée accessible. Il est donc possible de suivre l'évolution des troubles vasculaires associés au SCC et d'en tirer des informations sur son évolution traitée ou non.

Déjà cette première étude *montre une atteinte nerveuse au niveau de la sensibilité tactile et thermique qui est reversée après l'opération au contraire de l'atteinte endothéliale qui persiste après l'opération chirurgicale. Ces résultats montrent que les trente jours post-opératoires ne sont pas suffisants pour une récupération totale. Ceci est très important car il est ainsi possible d'envisager une prévention secondaire des récives. S'il reste des signes de non guérison malgré une rémission des signes cliniques et surtout de la douleur il serait prudent d'attendre avant que le patient soit à nouveau exposé au risque.*

Ces résultats sont totalement originaux et permettront de suivre la récupération des patients à plus long terme et d'expliquer les échecs thérapeutiques. Il serait donc intéressant de savoir si cette récupération a lieu ultérieurement car dans la négative les patients présentent un risque de récive mais nous n'avons pas pu dans cette première étude les suivre au-delà de trente jours.

L'étude expérimentale chez le rongeur montre une restauration de la réponse vasculaire endothéliale cutanée après un mois de compression nerveuse. Cette récupération n'est que partielle si la compression dure six mois. Le nerf lésé libère des facteurs angiogéniques et inflammatoires qui pourraient influencer les réponses vasculaires en aval. Mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du SCC nous permettrait de savoir quelle thérapeutique est favorable ou délétère pour une récupération plus rapide et sans séquelles de la maladie.