

# Physiologie de la douleur

## Définition

La douleur est définie comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un lésion *tissulaire réelle ou potentielle* ». La transmission douloureuse est un phénomène complexe qui implique des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques, où 3 étapes vont se succéder :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission de l'influx, blocage ou amplification, convergence des différents influx) –
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient: sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimuli nociceptif), et une composante émotionnelle et affective désagréable.

## Bases physiopathologiques de la douleur

L'influx douloureux est véhiculé par deux grandes voies :

L'une correspond à la douleur rapide véhiculée par les fibres A delta ( $A\delta$ ) responsables de la douleur localisée et précise capable de discriminer la topographie, la qualité. Elle rejoint le *thalamus* latéral par le *faisceau néo-spino-thalamique* puis le cortex sensitif avec les aires S1 et S2 (voie de la sensation).

L'autre est celle de la douleur tardive diffuse véhiculée par les fibres C amyéliniques, responsables de la douleur diffuse lente. Après un relais au niveau des structures du tronc cérébral, l'information douloureuse rejoint le *thalamus* médian, puis les structures limbiques et le cortex frontal (voie de l'émotion et du comportement).

Cette dichotomie entre un système qualitatif d'analyse rapide spatio-temporelle de la douleur et un système lent véhiculant la douleur diffuse se retrouve à tous les étages de la transmission sensitive nociceptive.

## La douleur périphérique

### a. Nocicepteurs

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques (nocicepteurs), très nombreuses (200 par  $cm^2$ ), organisées en plexus, arborisées dans les tissus cutanés et musculaires et les parois viscérales. Les nocicepteurs cutanés existent sous 2 formes :

- les mécano-nocicepteurs, qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement). Ils se prolongent par des fibres de type A-delta.
- les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes), thermiques ( $T > 42^\circ C$ ). Ils se prolongent par des fibres de type C.

Les nocicepteurs cutanés ont pour caractéristiques :

- un seuil de réponse élevé, nécessitant une stimulation intense



- une absence d'activité spontanée
- une sensibilisation par une stimulation nociceptive répétée, ou hyperalgésie primaire

Il existe aussi des nocicepteurs profonds, présents au niveau de la capsule des organes pleins, le réseau musculaire des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés, et les structures péri-articulaires. Ce sont des mécano-nocicepteurs, activés par l'ischémie, la distension, la contraction.

## b. Transmission

Après activation des nocicepteurs, le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres de petit calibre faiblement myélinisées (A-delta, vitesse de 4 à 30 m/s), responsables de la douleur localisée et précise à type de pique, et par les fibres non myélinisées (C, vitesse de 0,4 à 2 m/s) responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive à type de brûlure. Les afférences primaires fortement myélinisées (A-alpha-bêta, vitesse 30 à 120 m/s) répondent aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher, mais ne répondent pas aux stimulations nociceptives.

### 2.1.3. Substances algogènes

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs périphériques sont nombreux. Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages, et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P, peptide lié au gène de la calcitonine ou CGRP). Parmi ces substances, on distingue :

- la bradykinine, maillon chimique essentiel. Outre son action directe *pronociceptive*, elle induit une cascade d'effets avec libération des autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chémotactisme leucocytaire.
- les prostaglandines (PG), qui ne sont pas algogènes, mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation).
- l'histamine, qui est prurigineuse puis douloureuse. Elle est issue de la dégranulation des mastocytes.

## 2. Le relais médullaire

### 2.2.1. L'entrée des afférences primaires

Les fibres afférentes primaires rejoignent la moëlle épinière par les racines postérieures. Les fibres A-delta et C se séparent des grosses fibres tactiles, pour se terminer dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moëlle épinière (couches I, II et V). Elles envoient également des collatérales aux étages médullaires sus et sous-jacents, réalisant un recouvrement important entre des territoires différents. Les fibres C provenant des structures viscérales vont se projeter sur des couches profondes (V-VII). Les grosses fibres (A-alpha-bêta) vont rejoindre les noyaux de Goll et Burdach par les cordons postérieurs (sensibilité tactile et proprioceptive). Elles interviennent dans le contrôle de la porte. Ainsi, les neurones de la couche V reçoivent des afférences de toutes les catégories de fibres. Ces informations peuvent être cutanées, musculaires ou viscérales. Cette convergence viscéro-spatiale permet d'expliquer l'origine des douleurs projetées.



### 2.2.2. Les neurones médullaires

Le relais médullaire se fait alors avec deux types de neurones : les neurones nociceptifs spécifiques ne véhiculent que des stimuli douloureux. Ils sont plus volontiers localisés dans les couches superficielles (I et II) ; les neurones nociceptifs non spécifiques, appelés aussi « neurones convergents », peuvent véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux. Ils sont localisés dans les couches profondes (V). Le neurone convergent transporte les informations venant d'un champ récepteur cutané, viscéral, et/ou musculaire.

### 2.2.3. Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle

Schématiquement, 2 systèmes peuvent moduler au niveau spinal la transmission de l'information douloureuse.

#### 2.2.3.1. Le contrôle de la porte (théorie de Melzack et Wall)

L'activation des fibres de gros diamètre (A-delta) met en jeu des inter-neurones situés dans la substance gélatineuse qui vont inhiber la transmission des influx nociceptifs vers les neurones à convergence des couches profondes de la corne dorsale. L'activité de ces grosses fibres afférentes augmentent l'activité des inter-neurones et ferme la porte de la douleur, tandis que

l'activité des fibres C et A-delta réduit ce tonus inhibiteur et ouvre la porte facilitant ainsi la transmission vers les neurones convergents. Ces mécanismes segmentaires peuvent être également contrôlés par des influences supra-spinales. Ces contrôles s'exercent par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l'acide gamma amino butyrique (GABA).

#### 2.2.3.2. Le système opioïde

Il existe de nombreux récepteurs pré- et postsynaptiques aux opioïdes, répartis en 3 classes : Mu (ou OP3), Delta (ou OP1), et kappa (ou OP2). Ces récepteurs sont présents dans tout le système nerveux central mais également en périphérie. Les agonistes des récepteurs Mu (morphine) bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques.

### 2.2.4.

#### Les contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle

Différents peptides ont été reconnus pour avoir une action pro-algique et anti-opioïde : cholécystokinines (CCK), neuropeptide SF (NPFS), nociceptine.

### 2.3. Les faisceaux ascendants

La majeure partie des messages nociceptifs croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure après leur relais avec les neurones de la corne postérieure. Deux voies ascendantes sont impliquées dans la transmission

à l'étage supra-spinal de la douleur :

- le faisceau spino-thalamique (FST) chemine au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres du FST sont des fibres A-delta, et se projettent dans le thalamus latéral, puis dans le cortex sensitif (voie de la sensation)
- le faisceau spino-réticulothalamique (FSR T) chemine aussi au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres du FST sont des fibres C, et se projettent dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale (fuite, anticipation).



## 2.4. Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux

### 2.4.1.

#### Intégration corticale de la douleur

Les stimuli nociceptifs sont intégrés essentiellement au niveau du cortex insulaire, de l'aire SII, et du gyrus cingulaire antérieur et dans le thalamus et l'aire SI. Les réponses au niveau insulaire/SII et thalamiques reflètent la composante sensori-discriminative de la douleur. La réponse du cortex SI est plus en rapport avec la stimulation nociceptive cutanée de surface (dépendante des sommations temporelles et spatiales) et modulée par l'attention portée au stimulus. La réponse thalamique, souvent bilatérale fait probablement intervenir des phénomènes d'éveil en réponse à la douleur. La réponse cingulaire antérieure reflète plutôt des processus attentionnels et émotionnels. L'attention au stimulus douloureux fait intervenir également le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal dorso-latéral droits qui participent au réseau cortical attentionnel et/ou mnésique.

### 2.4.2.

#### Les contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux

Schématiquement, 2 types de contrôles inhibiteurs descendants ont été identifiés :

##### 2.4.2.1. les contrôles descendant déclenchés par des stimulations cérébrales

Ils sont issus du tronc cérébral (région bulbaire rostro-ventrale) pour agir sur la moelle. Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM), le noyau gigantocellulaire, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. A partir de cette région bulbaire, des fibres empruntent le funiculus dorsal et vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur sur les neurones convergents. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline.

##### 2.4.2.2.

#### les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulations nociceptives (CIDN)

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent.. L'importance du CIDN est proportionnelle à l'intensité du stimulus et à sa durée.

## 3. Les types de douleur

### 3.1. Douleur aiguë / douleur chronique

Toute douleur aiguë se manifeste par une sensation désagréable, où le patient ressent une menace de son intégrité corporelle. Cela provoque des réactions végétatives (tachycardie, ...), musculaires et comportementales (vocalisations, ...). L'attention est entièrement mobilisée par la douleur, et le sujet va organiser les moyens pour essayer de s'y soustraire. C'est une douleur alarme. Quand la lésion guérit (cicatrisation par les processus inflammatoires locaux), le système nociceptif revient à son état initial. La finalité biologique des modifications induite par la douleur est de favoriser la guérison par un ajustement des réactions et des comportements.



A l'inverse, toute stimulation nociceptive qui se prolonge va entraîner des modifications structurales du système nerveux central, liées à la plasticité neuronale. Les réactions inflammatoires et les transformations tissulaires

sont responsables de modifications du seuil de déclenchement des influx nociceptifs. Les douleurs deviennent plus intenses (hyperalgésie). Des stimulations non nocives tactiles vont déclencher des douleurs (allodynie). Des douleurs spontanées sans stimuli nociceptif peuvent également apparaître. La

douleur va alors conditionner la vie de l'individu, entraîner des troubles de l'appétit, une perte du sommeil, envahir son univers affectif, retentir

sur le vécu quotidien avec des répercussions sociales, professionnelles et familiales. Elle va mobiliser la totalité des structures nerveuses et va devenir la préoccupation dominante. On admet, de façon arbitraire, qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle dure au-delà de 3 à 6 mois.

### **Les données anatomophysiologiques amènent à classer les douleurs en 3 types :**

- Les douleurs par excès de stimulation nociceptive (Tableau 3) : Ce sont de loin les plus fréquentes en clinique. Elles traduisent une irritation anormale, une excitation des nocicepteurs sans atteinte anatomique du nerf véhiculant la sensation douloureuse. Quelle que soit la cause initiale (traumatisme, brûlure, ischémie, infection...), il se produit au niveau du tissu lésé une réaction locale se traduisant par un exsudat s'accompagnant d'une libération massive de substances algogènes qui sensibilisent et activent directement les nocicepteurs et, ainsi auto-entretiennent la douleur. Elles concernent en pratique les douleurs cancéreuses mais également les lésions tissulaires d'autres natures ayant tendance à se pérenniser (inflammation chronique). Les antalgiques périphériques anti-inflammatoires agissent dans ce type de douleur en bloquant la libération des prostaglandines.
- Les « douleurs neuropathiques » ou neurologiques, consécutives à des lésions du système nerveux périphérique (nerf, racine) ou central (moelle, tronc cérébral, encéphale). Ces douleurs ont des caractéristiques cliniques très évocatrices, et siègent en particulier dans des territoires cutanés où la sensibilité est supprimée (anesthésie douloureuse) ou réduite (hypoesthésie douloureuse). Le mécanisme physiopathologique de ces douleurs serait représenté par un déséquilibre entre les influences des fibres afférentes inhibitrices et excitatrices au profit de ces dernières. En pratique, il est très important de savoir reconnaître ce type de douleurs car elles ne sont pas calmées par les antalgiques habituels ou la morphine mais par des médicaments tels que les anti-dépresseurs tricycliques ou certains anti-épileptiques.
- Les douleurs psychogènes (« douleurs sine materia ») : elles constituent la plupart du temps une sommation entre une épine irritative périphérique et des phénomènes psychologiques d'amplification de la douleur. Cette origine est évoquée lorsque la sémiologie douloureuse est atypique, l'examen clinique du patient normal, les explorations complémentaires négatives et confirmée par un bilan psychopathologique significatif. Le traitement n'a rien de spécifique, et repose sur la prescription d'antidépresseurs, anxiolytiques et l'utilisation de techniques psychologiques (relaxation, hypnothérapie, psychothérapie...). Tous ces mécanismes peuvent co-exister chez un même malade simultanément, ou le plus souvent survenir à différentes étapes de sa maladie douloureuse.