

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

Dr S. BOUDIAF
SERVICE DE REANIMATION CHIRURGICALE

HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE
Octobre 2014

I. DEFINITIONS

1. La douleur

La douleur est une manifestation totalement subjective et comportementale en réponse à un stimulus nociceptif physique ou psychologique. Elle est définie comme : « *Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion* ».

2. La nociception

La nociception est un processus sensoriel qui permet de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme.

3. L'allodynie

C'est une douleur en réponse à des stimuli non douloureux mécaniques ou thermiques (ex : effleurement de la peau) due à une diminution du seuil d'activation des nocicepteurs; c'est-à-dire qu'un stimulus habituellement non douloureux va provoquer des sensations douloureuses.

4. Hyperalgésie

C'est une réponse exagérée à une stimulation nociceptive par abaissement du seuil aux stimulations nociceptives (sensibilisation des nocicepteurs).

II. LES VOIES DE TRANSMISSION ET DE PERCEPTION DE LA DOULEUR

1. Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)

a. Les récepteurs périphériques de la douleur ou « nocicepteurs »

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses situés dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères, appelés « Nocicepteurs ». Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, fibres lentes peu myélinisées de moyen calibre A δ et amyéliniques de petit calibre C.(Figure 1)

a. 1 Types de nocicepteurs

- Les mécanonocicepteurs

C'est des récepteurs unimodaux, au niveau de la peau, ne sont activés que par des stimulations mécaniques intenses de nature mécanique (piqûre, coupure, pincement...) et sont à l'origine d'une sensation brève et précise. Ils sont surtout liés aux fibres A δ .

- **Les nocicepteurs polymodaux**

Surtout liés aux fibres C. Principalement situés au niveau musculaire, tendineux, articulaire et la peau. Ces nocicepteurs répondent à des stimuli mécaniques, thermiques (<-15°C, >45°C) et chimiques (agents toxiques externes et substances chimiques issues de tissus lésés ou substances dites algogènes) et sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise en termes de localisation.

a. 2 Caractéristiques des nocicepteurs

- **Seuil d'activation élevé** : nécessité d'une stimulation intense pour déclencher un potentiel d'action
- **sensibilisation** : la répétition des stimulations nociceptives diminue le seuil des nocicepteurs et augmente leur activité.
- **Réponse à l'intensité du stimulus** : leur réponse augmente parallèlement à l'intensité du stimulus

b. Les stimuli algogènes

Le système nociceptif peut-être activé par une grande variété de stimulus, on distingue :

- **Les stimuli physiques** : La stimulation nociceptive sur le nocicepteur est directe, elle peut être soit mécanique (reliée aux fibres A δ et C) ou thermiques (reliée aux fibres C).
- **Les stimuli chimiques** : L'action dans ce cas est indirecte par l'intermédiaire de substances algogènes endogènes libérées suite à la lésion tissulaire « la soupe inflammatoire ». Elle est reliée aux fibres C.

Les lésions tissulaires libèrent (Figure 2) :

- L'ATP et H⁺, qui activent directement les nocicepteurs chémosensibles, déjà excités directement par le stimulus causal lui-même.
- Les bradykinine, histamine, sérotonine (5-HT), prostaglandines (PG), leucotriènes, cytokines pro-inflammatoires, facteur de croissance (nerve growth factor [NGF]) sont liés aux processus inflammatoires : ils sensibilisent les nocicepteurs aux stimuli physiques (abaissement des seuils d'activation).

Ces substances sont responsables de l'hyperalgésie primaire.

- Les lésions tissulaires libèrent également l'acide arachidonique (issu des phospholipides transmembranaires) qui est transformé en puissants médiateurs de l'inflammation : Les prostaglandines. Ils entraînent une augmentation de la sensibilité des nocicepteurs aux substances algogènes. Les prostaglandines ne sont pas elles-mêmes à l'origine de la sensation douloureuse mais peuvent accroître la sensibilité des nocicepteurs aux autres stimuli. Cette cascade d'activations entraîne la persistance des

douleurs et l'apparition d'une hyperalgésie secondaire (alors que le stimulus initial n'existe plus) qui s'étend progressivement en quelques minutes autour de la lésion initiale par sensibilisation des nocicepteurs adjacents (ex : brûlure cutanée).

- L'activation des fibres amyéliniques C entraîne également la libération par les nocicepteurs eux même, de neuropeptides algogènes : substance P et calcitonin gene related peptide (CGRP). La substance P contribue à la vasodilatation locale et à la libération d'histamine et sensibilise d'autres nocicepteurs autour de la lésion initiale.

c. Les fibres nerveuses afférentes primaires

La sensation douloureuse résulte de la mise en jeu de fibres à conduction lente : les fibres A δ faiblement myélinisées et les fibres C, non myélinisées. Les fibres C sont les plus nombreuses puisqu'elles constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi totalité des fibres afférentes viscérales.

- **Les fibres A δ** : Issues principalement des nocicepteurs mécaniques, elles ont un diamètre de 2 à 5 μm et faiblement myélinisées. La transmission dans ces fibres est lente, de l'ordre de 20 m/s. Leur champ récepteur est petit ce qui permet une discrimination fine du stimulus douloureux. La transmission de la douleur est rapide, précise, à valeur localisatrice, à type de pincement, de piqûre...
- **Les fibres C** : Issues principalement des nocicepteurs polymodaux, 1,2 μm de diamètre et ne sont pas myélinisées. la vitesse de conduction est de l'ordre de 1 m/s. Ces fibres ont un large champ récepteur ; elles sont sensibles aux stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques, elles répondent par une décharge durable. La transmission de la douleur est retardée, de nature plus sourde et moins localisée, à type de brûlure ou d'écrasement.

2. Au niveau du système nerveux central

Les afférences du système nerveux central (fibres A δ et C) gagnent la moelle spinale par les racines dorsales. Au niveau médullaire, ces nerfs font synapse avec les premiers neurones centraux dans l'apex de la corne dorsale sur les lames I, II et V de REXED (substance gélatineuse de la corne dorsale de la moelle). La transmission de l'influx nerveux se fait par l'intermédiaire de neuromédiateurs de la nociception :

2.1 Les neuromédiateurs de la première synapse

Deux groupes de neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux :

- **Les acides aminés excitateurs (Le glutamate)** : est un acide aminé excitateur contenu dans les fibres afférentes (myélinisées ou non), Au niveau de la moelle, le glutamate stimule deux types de récepteurs ionotropiques : N-méthyl D aspartate (NMDA) ou non-NMDA.
Le sous-type NMDA est activé par des stimulations nociceptives intenses et répétées, à l'origine d'une hyperexcitabilité auto-entretenu voire amplifiée se traduisant par une hyperalgésie.

- **Les neuropeptides (la substance P) :** ils jouent un rôle de neuromodulateurs, c'est-à-dire de substances endogènes qui, sans avoir d'effets propres, modulent les effets excitateurs ou inhibiteurs des neurotransmetteurs (acides aminés excitateurs).

2.2 Les neurones de la première synapse

Les fibres A δ et C établissent des au niveau de la corne dorsale de la moelle des synapses avec deux types de deutoneurones (2ème neurone de la voie nociceptive):

- **Des neurones nociceptifs spécifiques :** Ils reçoivent exclusivement des fibres A δ et C et répondent de façon spécifique aux stimuli nociceptifs généralement d'origine cutanée.
- **des neurones nociceptifs non spécifiques** Il s'agit de neurones recevant des informations non nociceptives et nociceptives. Sur ces neurones existent des phénomènes de convergence : des messages musculaires, viscéraux et cutanés se projettent sur des neurones non spécifiques communs. Ce phénomène permet d'expliquer les sensations de douleurs projetées. Une douleur originaire d'un viscère sera par exemple ressentie comme provenant d'un territoire cutané (ex : la douleur angineuse est ressentie au niveau de la face interne du bras, douleur testiculaire de la colique néphrétique, douleur scapulaire droite de la lithiase vésiculaire...).

3. Les voies spinales ascendantes

Après avoir croisé la ligne médiane au niveau de la commissure grise ventrale, les axones des neurones nociceptifs de l'apex de la corne dorsale se dirigent vers le cordon ventro-latéral de l'hemi-moelle controlatérale pour former le faisceau spinothalamique. Ce faisceau transmet essentiellement des influx résultant de l'activation de nocicepteurs somatiques et viscéraux, et de récepteurs au chaud et au froid.

Ce faisceau comprend deux contingents :

- Le faisceau néospinothalamique : il est impliqué dans la localisation des sensations douloureuses.
- Le faisceau paléospinothalamique : il est impliqué dans le codage de l'intensité des stimuli douloureux ainsi que dans le comportement.

4. Les voies nociceptives cérébrales

a) Le relai thalamique

Les axones des neurones nociceptifs médullaires après avoir emprunté le faisceau spinothalamique se terminent en faisant synapse avec les neurones thalamiques :

- **Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique** : Ce faisceau à conduction lente véhicule une douleur sourde, mal systématisée (sensation non discriminative). Il jouerait un rôle dans l'élaboration des réactions émotionnelles liées à la douleur.
- **Le faisceau néo-spino-thalamique**, Il permet de localiser et de caractériser le stimulus nociceptif, doué d'une capacité d'analyse qualitative de la stimulation (de la nature, de la durée, de la topographie). Cette voie est ainsi responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception.

b) Les projections corticales

C'est à partir du cortex que l'organisme prend conscience du caractère douloureux de l'information et devient capable de discerner la localisation de la douleur du fait de la représentation corporelle corticale (homunculus sensitif).

b.1. Le cortex somesthésique

- **L'aire somesthésique primaire (SI)** (pariétale ascendante) : Ce sont principalement les informations issues des fibres A δ qui sont projetées sur le cortex somesthésique primaire et qui sont responsables de la perception de l'intensité et de la localisation de la douleur.
- **L'aire somesthésique secondaire (SII)** située au pied de SI reçoit les informations nociceptives de l'aire SI et des noyaux thalamiques.

b.2. Le cortex préfrontal

La projection des voies nociceptives à partir du thalamus non spécifique sur la région préfrontale est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. Cette projection contribue également à la réponse comportementale en contexte douloureux. La déconnexion frontale enlève l'aspect de "souffrance" de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation (l'aire SI restant informée).

b.3. Le système limbique

La projection à partir de la formation réticulée sur les aires limbiques : cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur et sur l'amygdale temporale, joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives et permet un comportement ultérieur adapté à des stimulations potentiellement nocives (réponse d'évitement, de fuites, d'anticipation...). Elle participe également à la réaction émotionnelle en contexte de douleur.

III- MECANISMES DE CONTROLE DE LA DOULEUR

1. Contrôle d'origine spinal

Ce contrôle est à la base de l'explication proposée par R Melzack et P Wall en 1965, connue comme la théorie du « gate control » (contrôle dit de la « porte » ou du « portillon ») : La stimulation des grosses fibres myélinisées A α et A β à conduction rapide (messages tactiles) bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des petites fibres A δ et C à conduction lente. Cette théorie est avancée pour expliquer l'action de l'acupuncture, l'application de froid ou de chaud, la neurostimulation (stimulation électrique transcutanée).(Figure 3).

2. Contrôle d'origine supra-spinale

a) Les voies descendantes inhibitrices

Elles prennent origine au niveau du tronc cérébral et agissent sur la corne dorsal par l'intermédiaire de neuromédiateurs : la sérotonine et la noradrénaline.

b) Les contrôles inhibiteurs diffus

Un stimulus nociceptif activant les voies ascendantes nociceptives entraîne en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle qui ne sont pas concernés par le stimulus initial. Ce mécanisme permet "d'éteindre" les informations nociceptives éventuelles entourant la stimulation nociceptive qui induit ces contrôles.

IV-LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES GENERATEURS DE DOULEURS

Une douleur peut-être générée par des mécanismes neurophysiologiques différents, qu'il est essentiel au médecin de parfaitement bien connaître car, de leur bonne compréhension et de leur évaluation neurologique précise, découlera un traitement adapté. Il existe 3 types de douleurs :

1. Les douleurs par excès de nociception :

Ce sont de loin les plus fréquentes en clinique. Elles traduisent une irritation anormale, 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 post-opératoires, 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 et intérêt aussi des morphiniques.

2. Les « douleurs neuropathiques » ou neurologiques :

Consécutives à des lésions du système nerveux périphérique (nerf, racine) ou central (moelle, tronc cérébral, encéphale). 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.

3. Les douleurs psychogènes :

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, psychothérapie...).

Tous ces mécanismes peuvent co-exister chez un même malade simultanément, ou le plus souvent survenir à différentes étapes de sa maladie douloureuse.

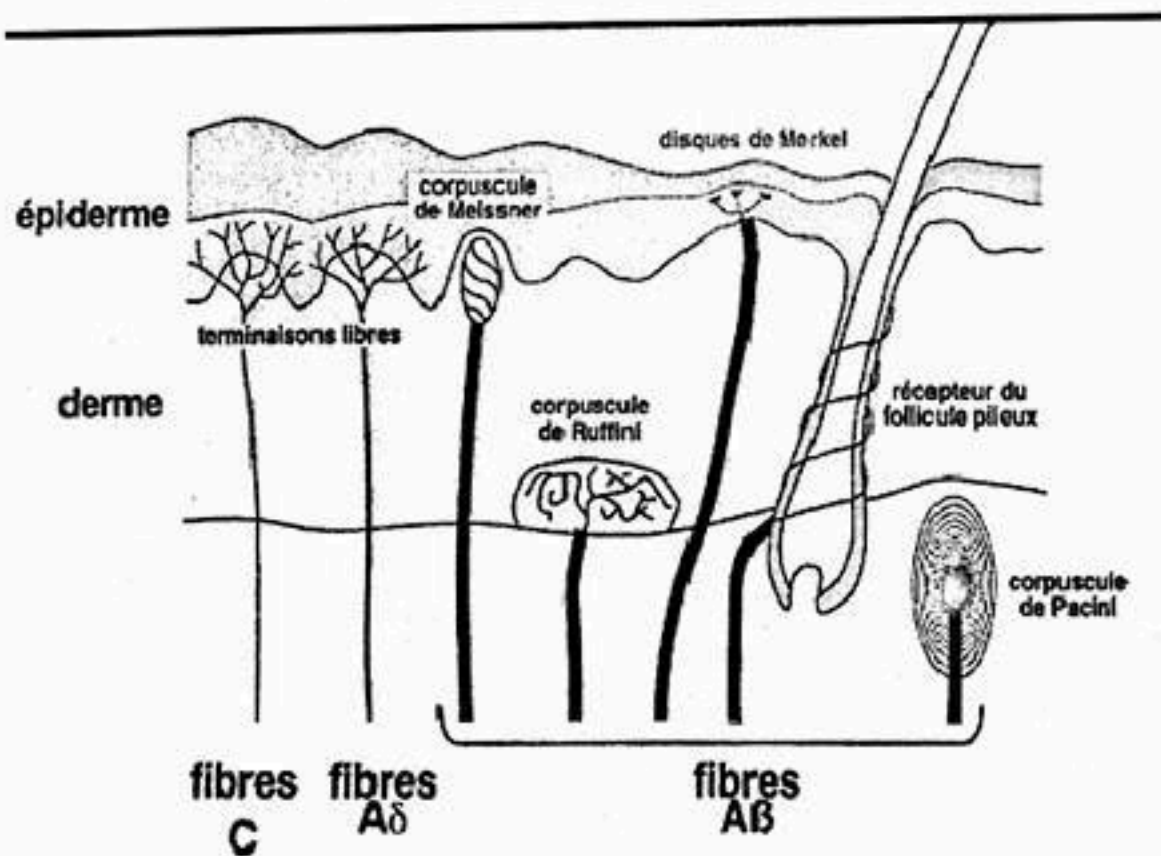


Figure 1 : Principaux récepteurs cutanés.

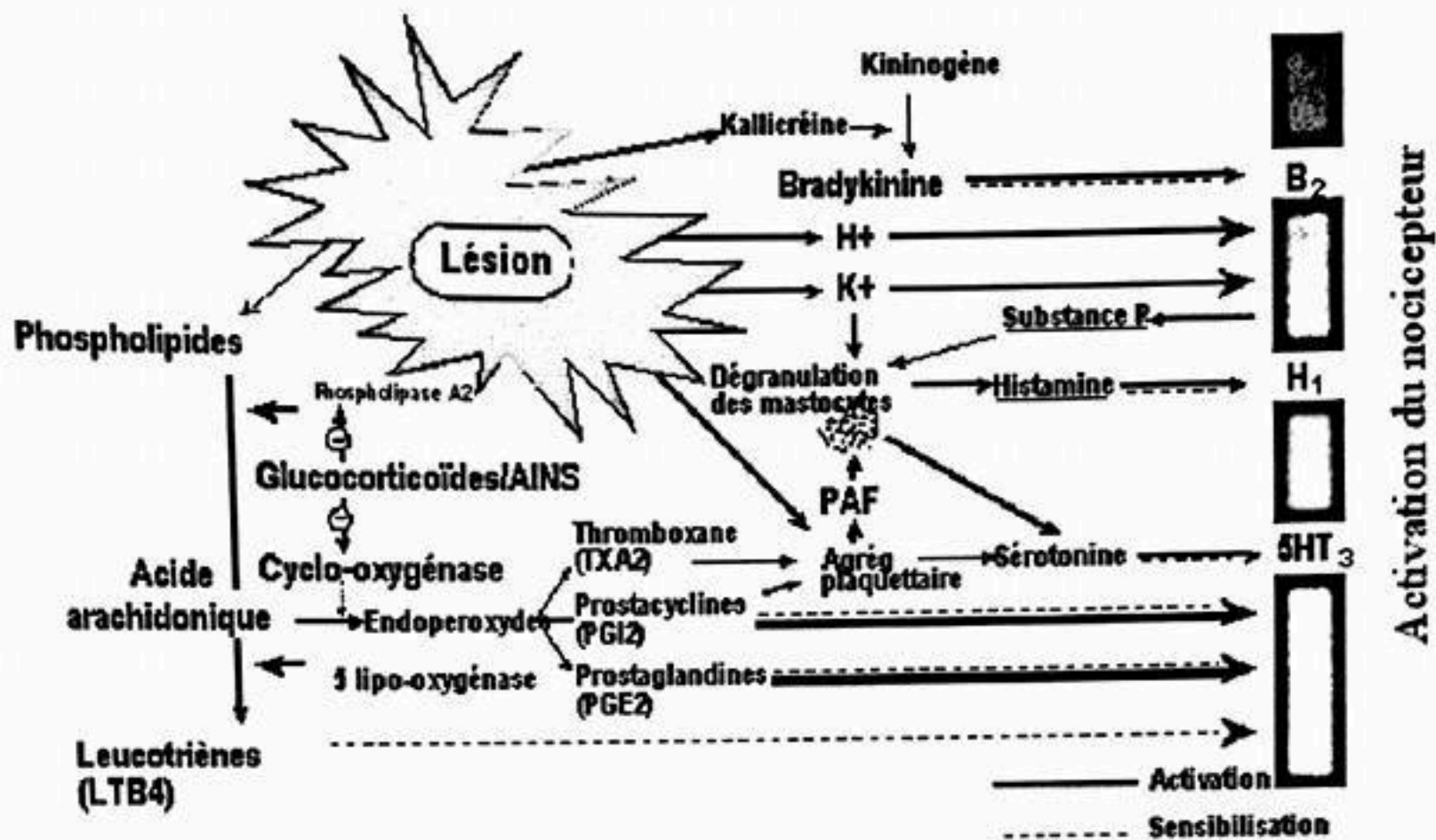


Figure 2 : Récepteurs, nociception et inflammation.

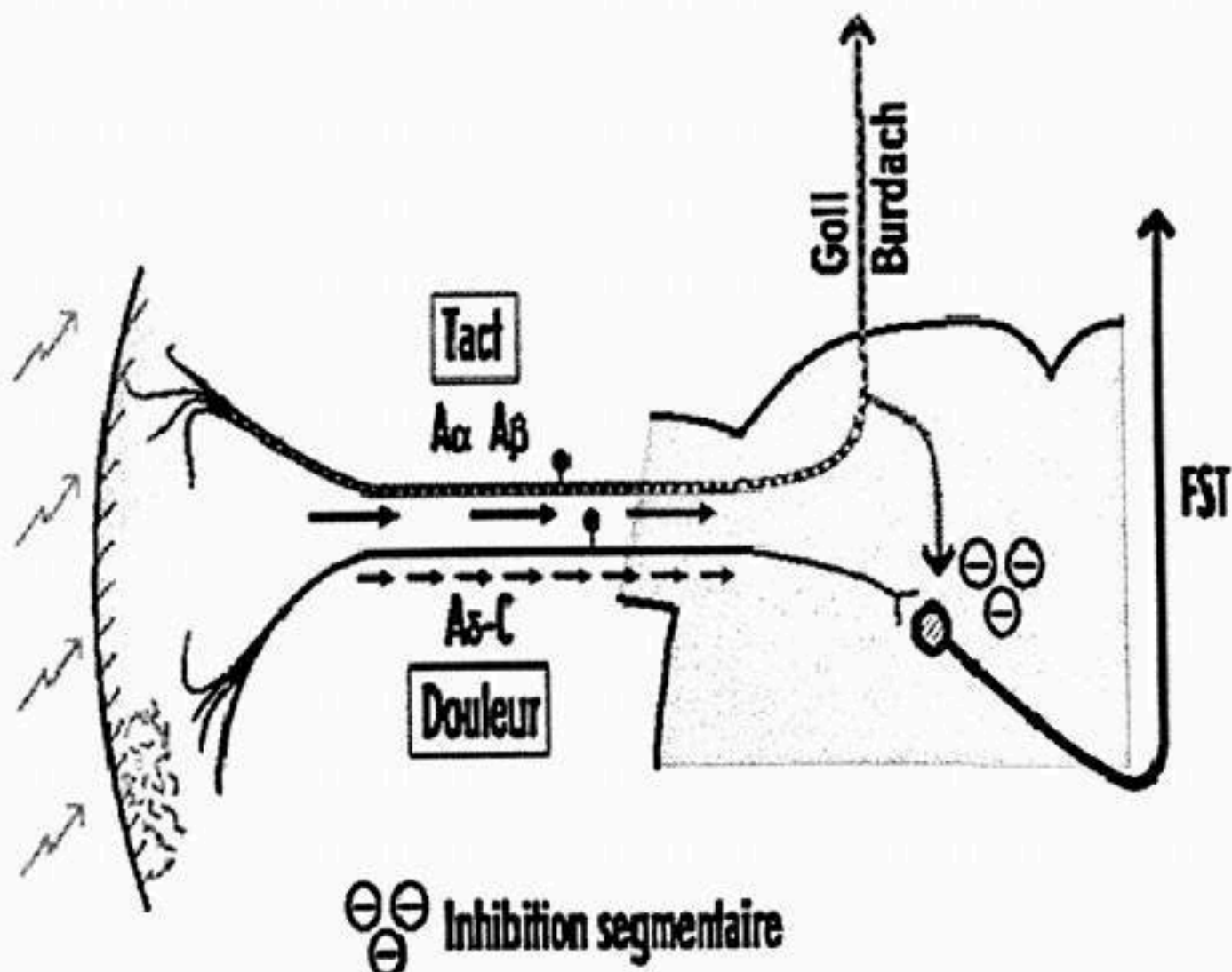


Figure 3 : Représentation schématique du « Gate control ».