CHAPITRE 2
DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES

Jean-Christophe Sol, Patrick Chaynes et Yves Lazorthes

Plan du Chapitre

1. Introduction
2. Données générales
3. Les voies de transmission et de perception de la douleur
    3.1. Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)
    3.2. Au niveau du système nerveux central
4. Mécanismes de contrôle de la douleur
    4.1. Contrôle d'origine spinale
    4.2. Contrôle d'origine supra-spinale
5. Les mécanismes physiopathologiques générateurs de douleurs

I – INTRODUCTION

Ce chapitre est consacré à l'**anatomie** et **physiologie** de la douleur, soit l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et réagir à des stimulations potentiellement **nocives**. Ainsi après avoir considéré les mécanismes périphériques et spinaux, les faisceaux ascendants et les structures supra-spinales impliqués dans la nociception, seront présentés des systèmes de régulation actuellement décrits comme étant essentiellement inhibiteurs et qui **modulent** le message nociceptif en permanence.

Ces données permettent d'expliquer la survenue de douleurs aiguës ayant une valeur d'alerte devant une agression et l'existence de douleurs chroniques syndrome à part entière (douleur maladie) survenant dans des conditions pathologiques.

Une douleur chronique peut-être générée par des mécanismes neurophysiologiques différents (douleur par excès de nociception, douleur neuropathique…), 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.

II - DONNEES GENERALES

La perception de la douleur émerge d'un **système sensoriel** chargé d'une **fonction spécifique** (la conservation de l'intégrité corporelle), organisé selon une architecture habituelle et opérant selon un mode commun aux systèmes sensoriels.

Les stimuli nociceptifs ont en commun de menacer l'intégrité du corps et d'activer un ensemble de récepteurs sensoriels : **les nocicepteurs**. Au sein des systèmes sensoriels, on reconnaît une fonction spécifique à la nociception dans la mesure où elle peut être considérée comme un **système d'alarme** qui protège l'organisme : elle déclenche des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est d'en supprimer la cause et par conséquent d'en limiter les conséquences.

La douleur est une manifestation totalement subjective, et sa définition est de ce fait difficile. L'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a proposé en 1979 la définition suivante : « ***La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion*** ». Ainsi, même si généralement la douleur est secondaire à une cause physique évidente, cette définition évite de lier étroitement la douleur à son seul stimulus nocif causal. Elle souligne également l'intrication étroite existant entre l'organicité d'une douleur et ses conséquences émotionnelles et affectives sur les réactions individuelles de chaque patient.

La même agression, provoquant la même lésion anatomique apparente, peut entraîner des sensations et des conséquences fonctionnelles tout à fait différentes voire opposées chez deux patients distincts. Par ailleurs, un même individu ne réagit pas toujours de manière univoque à la douleur. Son **seuil de tolérance** à la douleur peut varier en fonction des circonstances de sa vie. Ainsi, il peut par exemple développer une résistance exceptionnelle dans des conditions extrêmes (blessure de guerre, blessure lors d'un match de rugby…) (cf. Chapitre 3).

Il est actuellement parfaitement admis qu'une douleur chronique a une **double dimension** : **sensorielle et psychologique**. La dimension sensorielle représente la composante neurologique à l'origine de la sensation douloureuse. Le cerveau possède ainsi une fonction discriminative lui permettant de distinguer avec la plus grande précision l'intensité de la douleur, la nature de l'agression, sa durée et sa localisation. La dimension psychologique est quant à elle une véritable variante individuelle. Elle représente la réponse affective-émotionnelle, cognitive ou comportementale à une agression douloureuse.

III - LES VOIES DE TRANSMISSION ET DE PERCEPTION DE LA DOULEUR

3.1. Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)

3.1.1 Les récepteurs périphériques de la douleur ou « nocicepteurs »

Il est généralement admis qu'il n'existe pas de structure spécifique histologiquement individualisée, pour capter la douleur. Les messages nociceptifs sont générés au niveau des **terminaisons libres** des fibres nerveuses, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères (Fig 1). Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, classées en fibres myélinisées et non myélinisées.

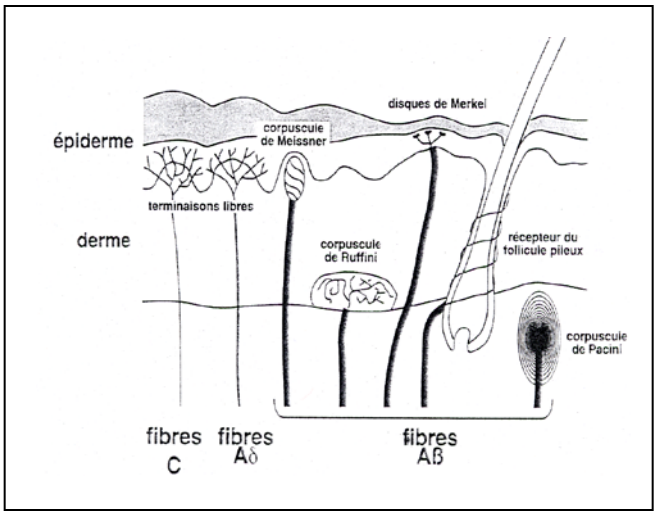


Fig 1 : Les fibres **Aδ** (peu myélinisées) et **C** (non myélinisées), responsables des sensations thermo-algiques, sont connectées à des terminaisons libres appelées « **nocicepteurs** ». Les fibres **Aαβ** (très myélinisées), responsables des sensations tactiles, sont connectées à des récepteurs bien différenciés sur le plan histologique (corpuscules de Meissner, de Ruffini, disques de Merkel, récepteurs du follicule pileux).

Les nocicepteurs cutanés ont été les mieux décrits chez l'homme, on en distingue 2 types présents au niveau de la peau glabre ainsi que dans les zones poilues :

Des **nocicepteurs unimodaux** qui ne sont activés que par des stimulations mécaniques intenses : ce sont des **mécanonocicepteurs** électivement en relation avec les **fibres Aδ**.

Des **nocicepteurs polymodaux** de loin les plus nombreux qui répondent non seulement aux modalités précédentes de stimulation physique mécanique mais également à des stimulations de nature thermique ou chimique (chimiorécepteurs).

La répétition d'un stimulus provoque une **sensibilisation des récepteurs** entraînant un abaissement de leur seuil et une amplification de leurs réponses. Ils sont associés principalement aux **fibres C**.

Des travaux récents ont par ailleurs mis en évidence la présence nocicepteurs polymodaux, dans la peau, les viscères et les articulations dits « silencieux », car ils ne peuvent pas être activés dans les conditions normales, mais le sont dans des conditions pathologiques, en particulier lors des processus inflammatoires chroniques.

La densité de l'innervation cutanée compte en moyenne un minimum de 6000 terminaisons libres par cm^2. Bien que variable d'un territoire à un autre, la répartition des nocicepteurs est relativement homogène au niveau cutané, ce qui permet de localiser sans difficulté aussi bien la douleur que les autres sensations somesthésiques.

3.1.2. Les stimuli nociceptifs

Le système nociceptif peut-être activé par une grande variété de formes d'énergie (mécanique, thermique, chimique…) dont le caractère commun semble à priori de **forte intensité**, capable de provoquer une réelle lésion tissulaire. La lésion tissulaire provoquée est responsable d'une série d'évènements étroitement liés aux processus inflammatoires venant prolonger l'activation des nocicepteurs et surtout induire une sensibilisation (Fig 2).

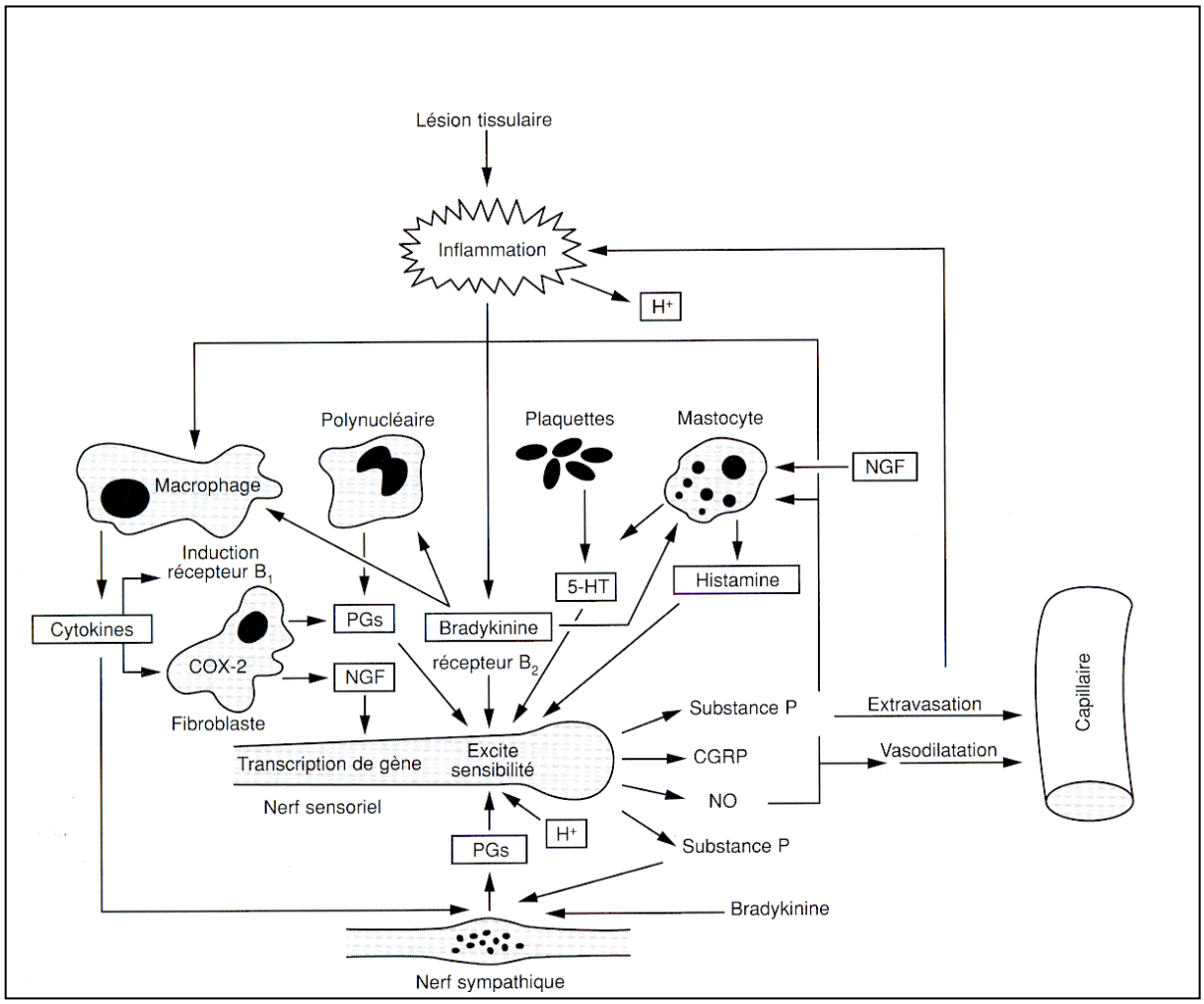


Fig 2: intéractions entre les différentes substances libérées par les cellules immunitaires, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques (sensorielles et sympathiques) lors d'une lésion tissulaire inflammatoire.

Les mécanismes de la genèse des messages nociceptifs ne sont pas élucidés entièrement. Néanmoins, il est bien établi que de nombreuses substances chimiques (bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines, ions hydrogènes) sont libérés lors des lésions tissulaires par les cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, lymphocytes, macrophages, mastocytes). Par ailleurs, des neuropeptides tels la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) contenus dans certaines cellules des ganglions spinaux peuvent être libérés au niveau périphérique par le classique réflexe d'axone (fig 3). En dehors de ces substances qui pour la plupart sont libérées assez précocement lors de l'installation d'une lésion, d'autres facteurs tels les cytokines (interleukines, interféron, facteur de nécrose tumorale (TNF), facteurs de croissance neuronale (NGF) sont libérés par les phagocytes ou les cellules du système immunitaire, surtout lorsqu'il s'agit d'un processus persistant.

Ainsi il apparaît que toute une myriade de substances chimiques très diverses dite « soupe périphérique » interagissant entre elles, puisse moduler l'activité des nocicepteurs rendant les approches pharmacologiques complexes.

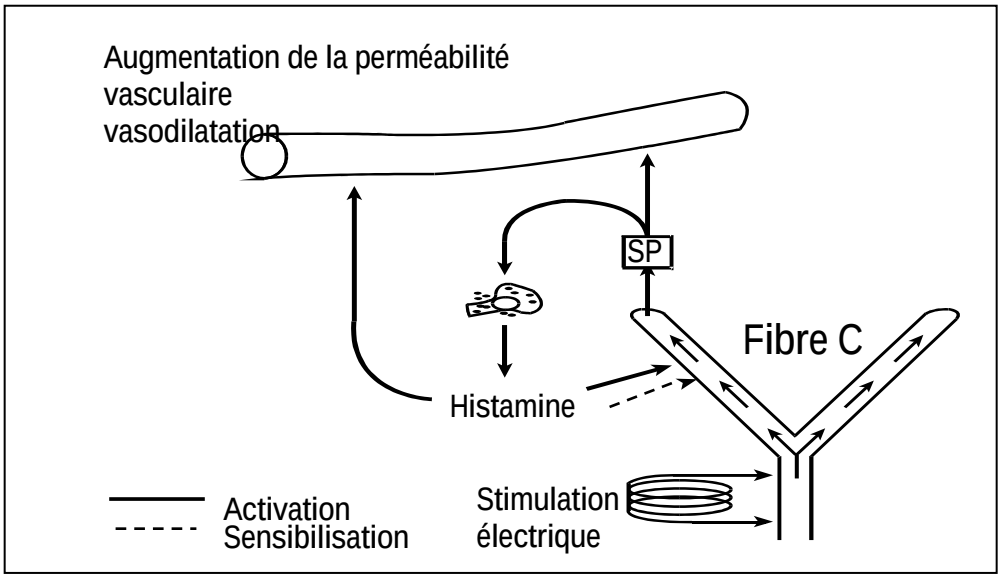


Fig 3 : Inflammation neurogène liée à une lésion tissulaire : après stimulation nociceptive périphérique, l'influx nerveux se propage non seulement vers la moelle, mais aussi de façon antidromique vers les autres terminaisons libres de la même fibre. Celles ci vont libérer des peptides dont la substance P, ce qui entraîne une vasodilatation, une dégranulation des mastocytes, elle même à l'origine d'une libération localisée d'histamine qui va amplifier les processus vasculaires et sensibiliser les nocicepteurs. Cette cascade d'évènements, appelée inflammation neurogène concerne non seulement les territoires lésés mais aussi les territoires adjacents à l'origine d'une hyperalgésie dite secondaire ou en « tâche d'huile ».

3.1.3 Les fibres nerveuses afférentes primaires et les nerfs périphériques sensitifs

La fibre nerveuse est en fait le prolongement périphérique ou axone du premier neurone ou « protoneurone » dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal ou le ganglion trigéminal de Gasser. Les fibres sensitives ne sont pas uniformes ; elles propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leur diamètre et à l'épaisseur de leur gaine de myéline (Tableau 1).

Les premières études physiologiques effectuées chez l'homme ont montré que la sensation douloureuse résultait de la mise en jeu de **fibres à conduction lente** : les fibres Aδ 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.

Types de fibres	**Aβ**	**Aδ**	**C**
Diamètre (microns)	*5-15 µm*	*1-5 µm*	*0,3-1,5 µm*
Gaine de myéline	*+++*	*+*	*-*
Vitesse de conduction *(mètre/seconde)*	*40-100 m/s*	*5-40 m/s*	*1-2 m/s*
Récepteurs périphériques	*Spécialisés, encapsulés*	*Mécanonocicepteurs Terminaisons libres*	*Nocicepteurs polymodaux Terminaisons libres*
Stimulus spécifique	*Pression légère*	*Pression forte*	*Pression forte T° > 45°C Chimique*
Sensation produite	*Tact, proprioception*	*Douleur rapide*	*Douleur lente*

Tableau 1: Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensitives contenues dans un nerf d'origine cutanée (d'après Lazorthes, 1993).

L'existence de ces deux groupes de fibres afférentes fines a permis de mieux comprendre le phénomène de **double douleur** parfois ressenti lors de l'application de stimulations cutanées brèves et intenses. L'activation des fibres Aδ produirait une douleur rapide (300 ms après le stimulus) bien localisée et à type de piqûre déclenchant immédiatement un réflexe protecteur de retrait. Les fibres C seraient responsables d'une douleur tardive (1 sec après le stimulus), mal localisée plus diffuse et à type de brûlure traduisant une lésion tissulaire persistante (Tableau 2).

	Douleur rapide	**Douleur lente**
Caractéristique clinique	*Vive, à type de piqûre, bien localisée, instantannée*	*Sourde, diffuse, à type de brulûre, installation lente*
Evolution	*Durée brève, pas de tonalité affective*	*Durée prolongée, réaction affective et végétative*
Fibre nerveuse	*Fibres sensitives Aδ*	*Fibres sensitives C*

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des deux types de douleur aiguës (d'après Lazorthes, 1993).

D'autre part, le fait que les fibres sensitives transmettant la sensation tactile fine soient protégées par une épaisse gaine de myéline, alors que les fibres sensitives nociceptives (Aδ et C) ne le sont pas, a des conséquences pratiques largement utilisées en clinique. Il est possible de réaliser des lésions nerveuses périphériques incomplètes et sélectives détruisant les seules fibres fines nociceptives et de ce fait, de respecter la sensibilité tactile dans le territoire nerveux considéré. L'application principale de ce concept est représentée par la thermocoagulation

(lésion thermique) du ganglion trigéminal de Gasser dans le traitement des névralgies faciales essentielles.

3.1.4 Un cas particulier : la douleur viscérale

La douleur viscérale diffère par beaucoup d'aspects physiologiques de la douleur cutanée. Elle n'a pas de signification claire en terme de valeur adaptative ou protectrice comme cette dernière qui a valeur d'alerte et permet une conduite adaptée. Dans les viscères, les nocicepteurs réagissent parfois à des situations non pathologiques comme la distension alors qu'à l'inverse des envahissements destructeurs ou des perforations d'organes creux peuvent être indolores. L'absence ou le peu de représentation somatotopique cérébrale des viscères explique que cette douleur soit mal localisée et diffuse donnant lieu au phénomène de douleur projetée cutanée parfois très à distance, piège classique de la médecine d'urgence. Certaines douleurs survivent à l'ablation de l'organe en cause : ce sont des douleurs « fantômes » générées au niveau du système nerveux central. Elles sont bien connues après amputation des membres, mais peuvent aussi se voir après ablation des viscères (cystectomie, mammectomie…).

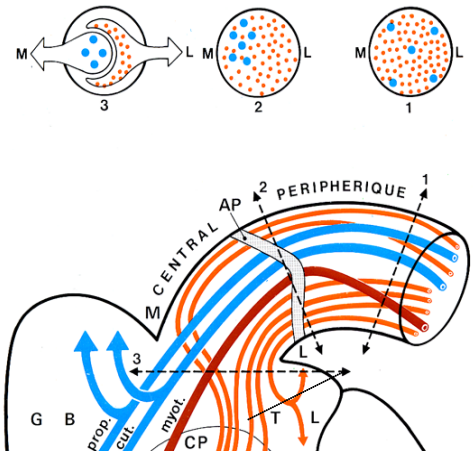
3.2. Au niveau du système nerveux central

3.2.1 La jonction radiculo-médullaire

Après avoir emprunté le nerf périphérique puis pour certains un plexus, l'influx nociceptif se dirige vers le **nerf spinal**. Toutes les fibres périphériques afférentes (dendrites du 1er neurone) possèdent un corps cellulaire au niveau du **ganglion spinal** situé sur la racine spinale dorsale. Dans la majorité des cas, les afférences du système nerveux central gagnent la moelle spinale par les racines dorsales ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens. Il a été cependant récemment démontré chez l'homme que certaines fibres afférentes empruntent la racine ventrale qui contient classiquement les fibres efférentes motrices.

Les différents types de fibres sensitives n'ont aucune organisation particulière au sein des nerfs périphériques et des racines dorsales. Au niveau de la jonction radiculo-médullaire zone d'entrée de la racine dorsale dans la moelle, elles s'organisent en fonction de leur type et de leur destinée médullaire (Fig 4). Ainsi les fibres de gros calibre myélinisées ($A\beta$) destinées au cordon dorsal homolatéral et transportant des informations tactiles superficielles et proprioceptives conscientes (voie lemniscale) se placent dans la partie dorso-médiane de cette région. Les fibres fines nociceptives ($A\delta$ et C) se placent dans la région ventro-latérale de cette zone d'entrée.

Cette dissociation anatomique des fibres est à l'origine d'une intervention neurochirurgicale d'interruption des voies de la douleur au niveau de la jonction radiculo-médullaire décrite en 1972 par le Pr Sindou, neurochirurgien Lyonnais. C'est la **radicellotomie postérieure sélective** ayant pour objectif de sectionner par technique microchirurgicale les petites fibres véhiculant la nociception à leur entrée dans la moele épinière.



Chaque radicelle est formée d'un segment périphérique dont la glie est schwanienne (comme le nerf périphérique) et d'un segment central dont la glie est oligodendrocytaire (comme la moelle). La jonction entre les deux se fait au niveau de l'anneau pial (AP).

- Au niveau du segment périphérique (1) les fibres n'ont aucune systématisation particulière en fonction de leur taille.
- Au niveau de l'anneau pial les petites fibres gagnent la surface de la radicelle, un petit nombre sur son bord médian (M), la plupart sur son bord latéral (L) tandis que les grosses fibres cheminent en son centre.
- Au niveau du segment central (3), les petites fibres qu'elles soient latérales ou médianes se regroupent à la partie latérale de la jonction radiculo-médullaire avant de pénétrer dans le tractus de Lissauer (TL) puis la corne postérieure dela moelle (CP).

Il est possible a ce niveau par des techniques microchirurgicales d'interrompre sélectivement les voies de la douleur en respectant les fibres de la sensibilité.

Fig 4 : Organisation des fibres au niveau de la jonction radiculomédullaire postérieure. **.....** Site de la radicellotomie postérieure sélective d'après M Sindou.

Les fibres nociceptives ne se destinent pas à un seul étage spinal (myélomère). En effet, chaque fibre se trifurque, donnant des branches pour le niveau correspondant à son métamère et des branches ascendantes et descendantes qui vont parcourir le tractus dorsolatéral de Lissauer. Ceci a pour conséquence une diffusion de l'information aux étages métamériques adjacents permettant notamment l'élaboration de **réflexes spinaux plurisegmentaires**. A noter qu'il existe aussi un mécanisme de **diffusion** de l'information périphérique, lié au phénomène de recouvrement des dermatomes (territoires cutanés dépendant d'un métamère). Une stimulation nociceptive cutanée peut-être ainsi véhiculée par trois racines spinales jusqu'aux métamères correspondants puis également subir un phénomène de diffusion central par le tractus de Lissauer.

3.2.2 Les neurones spinaux

La terminaison de l'axone du protoneurone se fait au niveau de la substance grise spinale (Fig 5). Selon la nomenclature de Rexed, la substance grise a été divisée en dix couches, les 5 premières correspondent à la corne postérieure, les couches VI et VII à la zone intermédiaire, les couches VIII et IX à la corne antérieure et la couche X à la zone périépendymaire. La couche I est également dénommée zone marginale, la couche II substance gélatineuse.

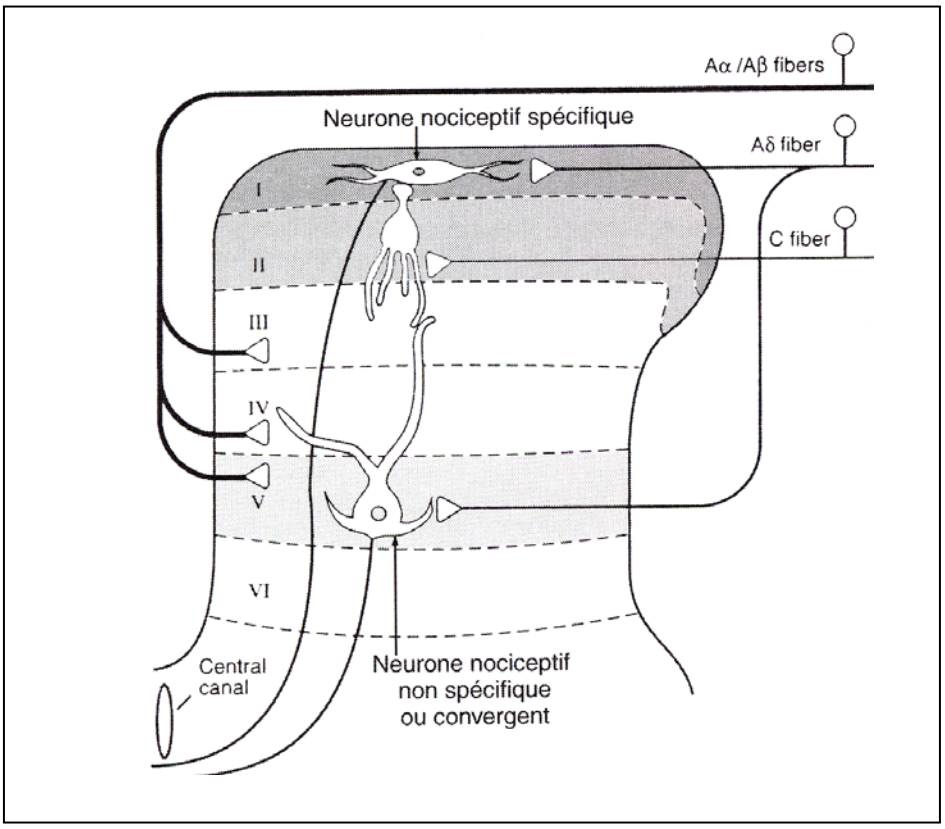


Fig 5 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle

Les fibres myélinisées **Aαβ** se divisent en deux contingents :

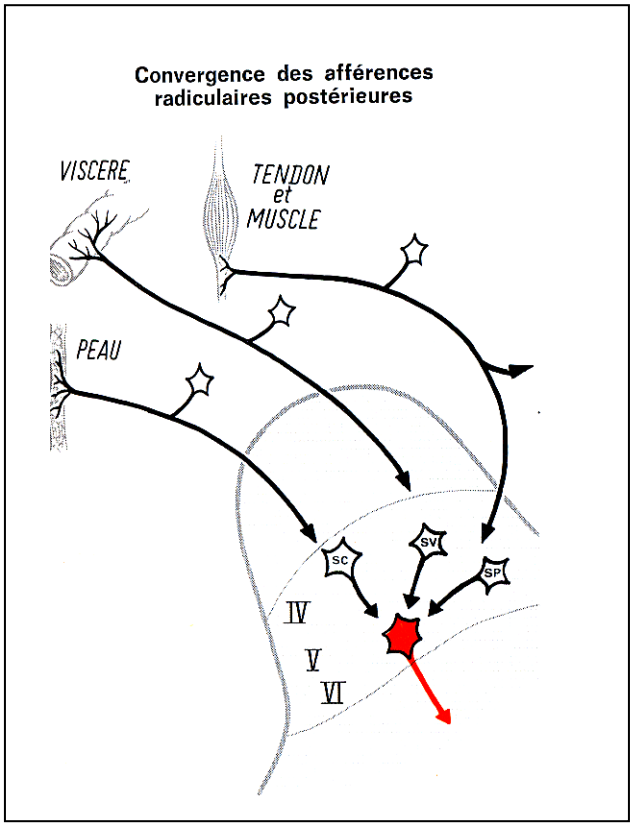
- le premier emprunte les cordons postérieurs pour atteindre les noyaux de Gracile et cunéiforme où ils activent des neurones du système lemniscal responsable des sensibilités tactiles et proprioceptives.
- le second bifurque pour entrer dans la substance grise médullaire et se terminer dans les couches III, IV.

Les fibres myélinisées de petit diamètre Aδ et non myélinisées C se projettent sur les couches I et II (substance gélatineuse de Rolando) de l'apex de la corne dorsale spinale. Ces synapses s'établissent avec deux types de deutoneurones (2ème neurone de la voie nociceptive):

- **des neurones nociceptifs non spécifiques** dont les corps cellulaires sont situés au niveau de la couche V. Il s'agit de neurones recevant des informations non nociceptives et nociceptives dont l'activité est parallèle à l'intensité de la stimulation. A partir d'un certain seuil d'activité le message devient nociceptif. Sur ces neurones existent des phénomènes de **convergence** : des messages musculaires, viscéraux et cutanés se projettent sur des neurones non spécifiques communs (Fig 6). 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 dans le territoire C8 gauche, douleur

testiculaire de la colique néphrétique, douleur scapulaire droite de la lithiase vésiculaire…).

- **<u>des neurones nociceptifs spécifiques</u>**, dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I et II. Ils reçoivent exclusivement des fibres Aδ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Il existe également à leur niveau des phénomènes de convergence.



<u>Fig 6 :</u> Convergence des afférences en provenance de tissus d'origines différentes

A partir de ce relais dans la corne dorsale, s'organisent des **circuits réflexes spinaux** par l'intermédiaire de chaînes d'interneurones, notamment vers la corne ventrale et les motoneurones des muscles fléchisseurs des membres (réflexe de retrait en flexion) ou vers la zone intermédiaire végétative de la moelle à l'origine de réflexes végétatifs spinaux à la douleur.
La pharmacologie de la corne dorsale de la moelle épinière est très riche. La majorité des neurotransmetteurs ainsi que leurs récepteurs respectifs présents dans le système nerveux central sont retrouvés à ce niveau. Deux groupes de neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux. Il s'agit **d'acides aminés excitateurs** (AAE) comme le glutamate ou aspartate et de **neuropeptides**

(Fig 7). Ces derniers très nombreux (substance P, Somatostatine, peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), cholecystokinine, neurokinine A…) et pourraient jouer le rôle de neuromodulateurs en modulant les effets exitateurs ou inhibiteurs des neurotransmetteurs.

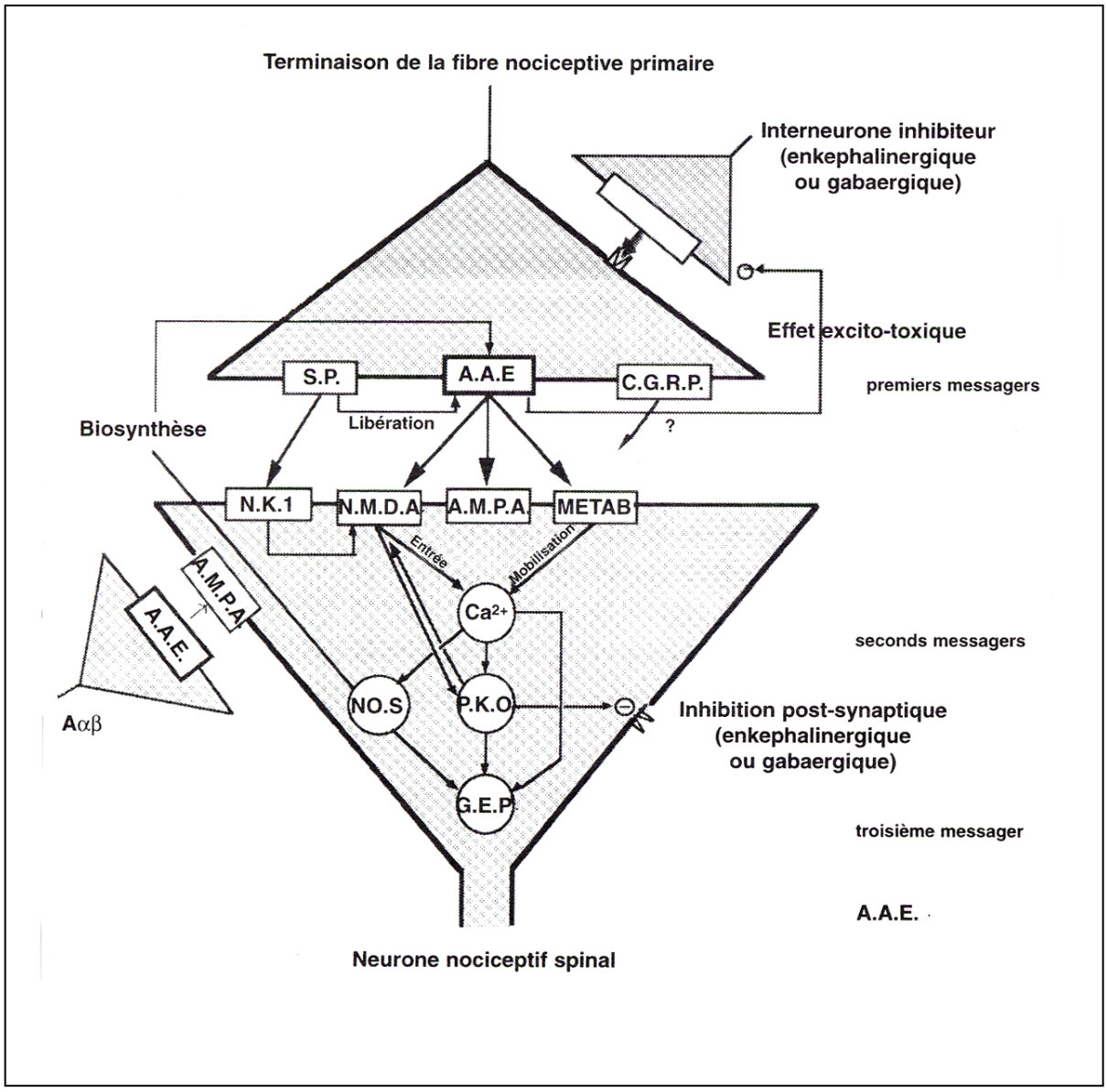


Fig 7: Transmission de l'influx des nocicepteurs aux neurones nociceptifs spinaux.

POUR EN SAVOIR PLUS…

Transmission de l'influx des nocicepteurs aux neurones nociceptifs spinaux :

A la suite d'une stimulation isolée, d'intensité liminaire et plus généralement dans des conditions physiologiques seul le glutamate serait libéré. Il activerait les neurones nociceptifs spinaux en se liant à leur récepteur AMPA.

A la suite d'une stimulation supra-liminaire et surtout répétée et plus généralement dans des conditions pathologiques, on observe :

- une libération accrue d'acides aminés excitateurs qui se traduit par une entrée massive de ca^{++} avec activation des récepteurs NMDA
- une libération de substance P qui va se fixer sur les récepteurs NK1 entraînant une activation supplémentaire des récepteurs NMDA

Il s'en suit dès lors une cascade complexe d'évènements aboutissant à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux et à une hyperalgésie.
Parmi ces évènements on note :

- une activation de la protéine kinase C ayant pour effet une amplification des récepteurs NMDA
- une augmentation de la production de NO favorisant la synthèse des AAE et des gènes à expression immédiate précoce
- l'induction des gènes d'expression immédiate précoce (c-fos, c-jun) couplée à la transcription du gène codant pour la dynorphine, laquelle présente à faible dose des effets pro-nociceptifs. Ainsi le recrutement des neurones nociceptifs induit par la dynorphine pourrait impliquer des mécanismes de potentiation à long terme semblablesà ceux observés au niveau de l'hippocampe et responsables d'une forme de mémorisation de la douleur. Ces divers mécanismes excitateurs auto-amplifiés à l'origine de la sommation temporelle ou « wind-up » sont accrus par une diminution des contrôles inhibiteurs : l'abondance d'AAE serait responsable d'un effet neurotoxique sur les interneurones inhibiteurs gabaergiques de la corne dorsale, mécanisme à l'origine d'une sommation spatiale de l'excitation nociceptive.

A la suite d'un stimulus nociceptif liminaire, isolé, survient une douleur aiguë liée à la stimulation des récepteurs AMPA. On la considère comme une douleur d'alarme, de sauvegarde de l'intégrité de l'organisme, on parle de normalgésie (Fig 8).

A la suite d'un stimulus nociceptif supra-liminaire et répétitif on constate la mise en jeu des **récepteurs NMDA** à l'origine d'une hyperexcitabilité auto-entretenue voire amplifiée de traduisant par une **hyperalgésie**.

A plus long terme, il peut s'ensuivre une forme de **mise en mémoire** de la douleur liée à des modifications dans l'expression des gènes en faveur d'une synthèse protéique pro-nociceptive.

Evènement douloureux		
Douleur aiguë isolée	**Douleurs aiguës récurrentes**	**Douleur chronique**
Glutamate ↓ AMPA **NORMALGESIE**	AAE - SP ↓ ↓ NK1 NMDA (Ca^{++}, PKC, NO) **HYPERALGESIE**	Gène d'expression précoce (c-fos) **MEMORISATION**
0 milliseconde secondes minutes heures jours mois années		

Fig 8: Les trois étapes possibles d'un événement douloureux

POUR EN SAVOIR PLUS…

Les lésions tissulaires entraînent une sensibilisation des nocicepteurs périphériques avec une augmentation de leurs activités spontanées et induites. Les lésions nerveuses induisent une activité spontanée ectopique et une sensibilité chimique accrue des fibres périphériques lésées du névrome, ainsi que des activités ectopiques provenant du ganglion spinal et des zones démyélinisées. Dans les deux type de lésions, il y a une augmentation de la décharge neuronale qui altère l'activité des neurones du système nerveux central, même s'il s'agit de mécanismes différents. La séquence des évènements est illustrée sur le diagramme figure . L'accroissement de l'activité provenant du site de la lésion entraîne une augmentation de l'excitation neuronale par l'intermédiaire des sites récepteurs NMDA. Celle-ci est facilitée par la libération de neuropeptides (substance P, CGRP ou dynorphine). Il s'ensuit une extension des champs récepteurs et différents signes d'hyperexcitabilité neuronale induisant un accroissement de la douleur. Si cette hyperexcitabilité devient excessive, elle peut conduire à une cytotoxicité avec dysfonctionnement des neurones et perte des mécanismes inhibiteurs. Les effets combinés d'une excitation excessive et d'une perte d'inhibition exacerberont ultérieurement l'hyperexcitabilité, entraînant donc une douleur encore plus importante et prolongée.

L'identification de ces mécanismes a conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques antalgiques telles que :

- l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA, d'inhibiteurs de la PKC ou de la NO-synthase
- l'utilisation d'anesthésiques locaux pré-opératoires afin de prévenir le développement de l'hyperexcitabilité de la corne dorsale, c'est-à-dire empêcher que la moelle épinière

« n'expérimente » la lésion et éviter ainsi la formation d'une trace à type de « mémoire » de la lésion à ce niveau.

3.2.3 Les voies spinales ascendantes

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques vont projeter leurs informations au neurone thalamique (3ème neurone de la voie nociceptive) par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux ascendants.

Après avoir croisé la ligne médiane (décussation) 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** (Fig 9). La conséquence fonctionnelle de ce croisement anatomique est que le cerveau droit reçoit et perçoit les informations douloureuses provenant de l'hémicorps gauche et inversement. Ce faisceau transmet essentiellement des influx résultant de l'activation de nocicepteurs somatiques et viscéraux, et de récepteurs au chaud et au froid.

La conception moderne sépare ce faisceau en deux contingents :

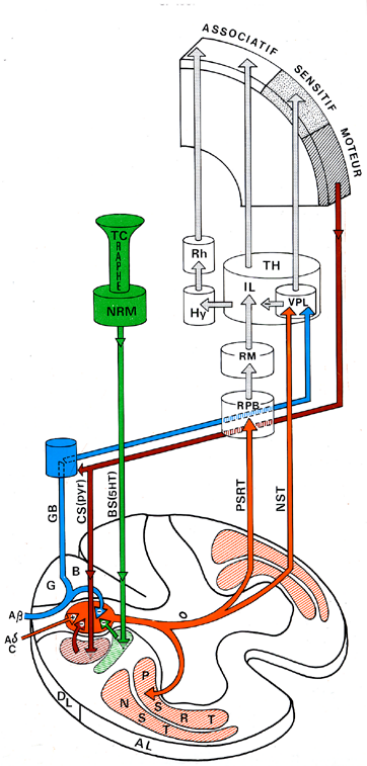
- le faisceau néospinothalamique, superficiel et latéral n'existant que chez les mammifères supérieurs et l'homme, composé de fibres rapides paucisynaptiques (faisant peu de relais). Il existe une organisation spatiale des fibres dans le faisceau (somatotopie), les fibres les plus caudales sont situées latéralement par rapport aux fibres d'origine plus rostrales, les fibres de la sensibilité thermique sont plus postérieures que celles de la sensibilité douloureuse. Cette somatotopie et le fait que la voie nociceptive soit regroupée sous la forme d'un faisceau compact dans le **quadrant antéro-latéral** de la moelle sont à l'origine d'une intervention d'interruption des voies de la douleur : la cordotomie antéro-latérale.
  Après avoir traversé le tronc cérébral et la face latérale de la formation réticulée, le faisceau se place au bord dorsal du lemnisque médian et se termine dans le **thalamus latéral** au niveau du noyau ventral postérieur latéral et postérieur dans le noyau submédius. Le faisceau néospinothalamique est impliqué dans la localisation des sensations douloureuses.

- Le faisceau paléospinoréticulothalamique, profond et médial, composé de fibres de petit calibre à conduction lente et faisant de nombreux relais synaptiques. Il correspond à un système phylogénétiquement ancien, sans organisation somatotopique. Il se termine dans le thalamus médian au niveau des noyaux intralaminaires. Le faisceau paléospinoréticulothalamique est impliqué dans le codage de l'intensité des stimuli douloureux ainsi que dans la mise en jeu des structures limbiques et corticales responsables des « comportement douloureux ».

Ce faisceau spinothalamique contient également des fibres provenant de la substance grise intermédiaire (zone végétative) et regroupe 80 à 90% des fibres nociceptives. Les axones de la voie nociceptive après être montés dans le cordon ventro-latéral de la moelle pénètrent

dans la moelle allongée (bulbe). Ils sont rejoints par les axones du noyau spinal du trijumeau véhiculant la sensibilité nociceptive de la face.

Le faisceau néospinothalamique va rejoindre la voie lemniscale médiane en direction du thalamus.



<u>Il est possible de distinguer au sein des afférences nociceptives 2 voies anatomiques empruntant :</u>

<u>Un système latéral</u>, mis en jeu par la voie néo-spino-thalamique (NST), faisant relais dans le noyau VPL du thalamus et se projetant sur le cortex pariétal somesthésique. Il s'agit d'une voie à conduction rapide responsable d'une sensation consciente de la douleur aiguë et douée d'une capacité d'analyse qualitative de la stimulation (nature, durée, topographie). Cette voie est ainsi responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception.

<u>Un système médian</u>, activé par la voie paléo-spino-réticulo-thalamique (PSRT) faisant relais dans la réticulée du tronc cérébral (bulbaire : RPB ; mésencéphalique : RM) et dans les noyaux non spécifiques du thalamus (intralaminaires : IL) et comportant de vastes projections sur le cortex pré-frontal, les structures limbiques, l'hypothalamus et le striatum. Cette voie à conduction lente est responsable après stimulation nociceptive de la douleur sourde mal systématisée (non discrimative). Elle met en jeu des comportements d'éveil et de défense et est à l'origine des composantes cognitives, affectives et neurovégétatives de la sensation douloureuse.

Ces voies nociceptives afférentes sont en permanence modulées par des systèmes régulateurs situés aux différents niveaux du système nerveux. Ceux-ci seront décrits dans le châpitre suivant (fibres lemniscales : GB ; tractus cortico-spinal : CS ; Noyau Raphe Magnus (NRM).

<u>Fig 9 :</u> Les voies nociceptives antéro-latérales

Le faisceau paléospinoreticulothalamique est situé plus dorsalement. Il a la particularité de donner de nombreuses collatérales homolatérales et controlatérales lors de sa traversée du tronc cérébral. Il se projette largement et bilatéralement sur la substance réticulée à tous les niveaux du tronc cérébral, ce qui serait à l'origine de la mise en « éveil » du système nerveux central par le système réticulaire ascendant. Par ailleurs à ce niveau, s'organisent des réflexes avec les noyaux végétatifs de la réticulée et des nerfs crâniens (III, VII, IX, X) à l'origine de

réactions neurovégétatives telles que des modifications de l'activité cardio-vasculaire (accélération du pouls, augmentation de la tension artérielle), respiratoire (accélération de la fréquence), mydriase ou pilo-érection….

POUR EN SAVOIR PLUS…

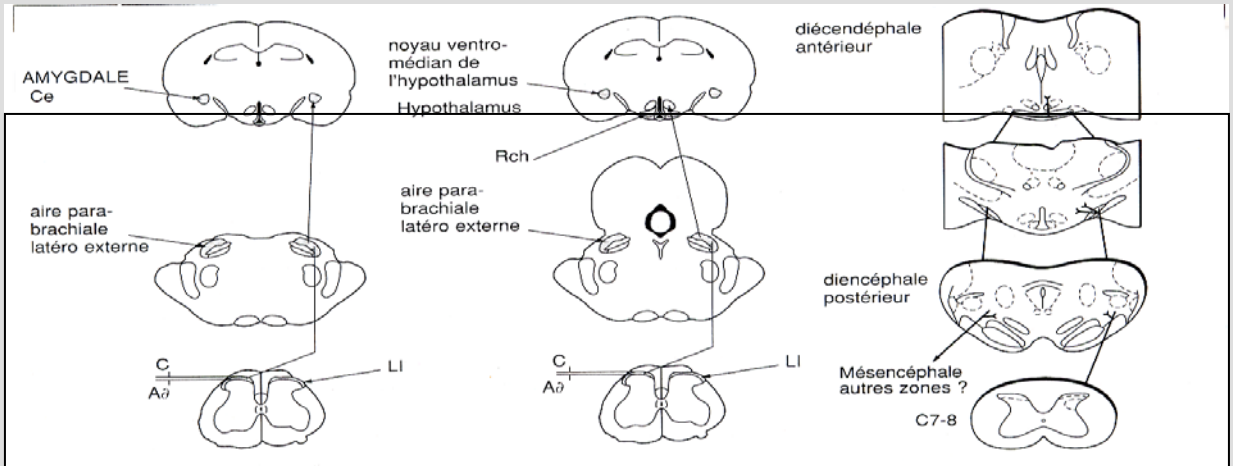
Bien que ce faisceau ait une place privilégiée dans le transport du message nociceptif, les données actuelles permettent de décrire 5 autres voies ascendantes nociceptives spinales (Fig 10).

- <u>La voie spinocervicothalamique :</u>
Décrite chez les carnivores et le singe, il semble inconstant chez l'homme. Les neurones d'origine sont situés dans les couches IV et V. Les fibres empruntent le cordon dorsal homolatéral en direction du noyau cervical latéral situé au niveau des deux premiers segments cervicaux de la moelle puis rejoignent la voie lemniscale après décussation.

- <u>La voie cordonale dorsale post-synaptique :</u>
Révélée chez le singe, la majorité des fibres est issue de neurones nociceptifs non spécifiques situés dans les couches III et IV. Les fibres post-synaptiques empruntent le cordon dorsal ipsilatéral puis suivent la voie lemniscale.

- <u>La voie spino-parabrachio-amygdalienne :</u>
Situé dans la partie dorso-latérale du pont, le noyau parabrachial est un site de projection majeur des neurones nociceptifs spécifiques de la couche I de la corne dorsale de la moelle. Ces neurones de l'aire parabrachiale sont activés par des stimulations mécaniques, thermiques et viscérales à partir de champs récepteurs de grande taille. Ils se projettent au niveau du noyau central de l'amygdale. Le rôle de cette voie fait toujours l'objet de spéculations, néanmoins il a été proposé qu'elle pourrait être impliquée dans l'aspect affectif et émotionnel de la douleur.

- <u>Les voies spino-parabrachio-hypothalamique et spino-hypothalaique :</u>
Deux voies vers les structures hypothalamiques régulatrices du système nerveux végétatif ont été décrites chez le rat mais reste à confirmer chez l'homme. Celles-ci naissent dans les neurones du nucleus proprius



Faisceau spino-parabrachio amygdalien
(D'après Bernard & Besson, 1990)

Faisceau spino-parabrachio hypotalamique
(D'après Beester et coll., 1995)

Faisceau spino-hypotalamique
(D'après Giesler et coll. et al., 1994)

(couche V) et se projettent bilatéralement sur la quasi totalité des noyaux hypothalamiques ainsi que sur les noyaux sensitifs du thalamus.Ces voies pourraient être impliquées dans les réponses végétatives, neuroendocriniennes, émotionnelles et motivationnelles à la douleur.

Fig 10 : Représentation schématique des voies nociceptives nouvellement décrites

3.2.4 Les voies nociceptives cérébrales

Les structures cérébrales dites supraspinales impliquées dans les mécanismes de transmission et de perception de la douleur, sont multiples, complexes et actuellement beaucoup moins connus que l'organisation de la moelle épinière.

a) Le relais thalamique

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Les axones des neurones nociceptifs médullaires après avoir emprunté le faisceau spino-thalamique se terminent en faisant synapse avec les neurones thalamiques :

- **Thalamus latéral** (spécifique)

La voie spino-thalamique accompagnant la voie lemniscale se projette avec une somatotopie précise dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) homolatéral du thalamus latéral contenant le corps du troisième neurone de la voie nociceptive (Fig 11). Les afférences de la face d'origine trigéminale se projettent plus médialement sur le noyau ventro-postéro-médian.

- **Thalamus médial** (non spécifique)

Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette sur les noyaux intralaminaires, parafasciculaire, submédius du thalamus médian. Ces noyaux constituent un prolongement supérieur de la substance réticulée. A partir de ceux-ci, l'information nociceptive va être « diffusée » à de nombreuses régions cérébrales.

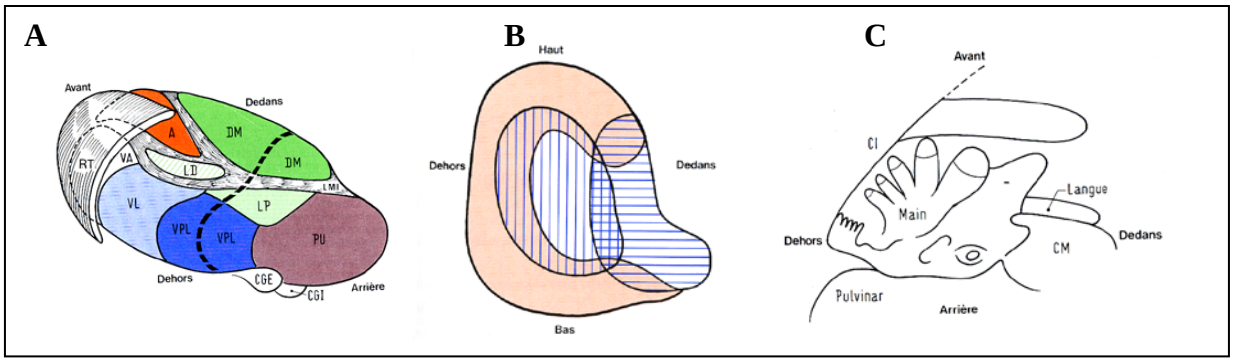


Fig 11:

A : Vue supéro-externe du thalamus gauche. Mise en évidence des noyaux latéraux et médians par la lame médullaire interne (LMI). En avant, cette dernière se divise en Y pour entourer le groupe de noyaux antérieurs.

B : Schéma frontal du VPL gauche illustrant les terminaisons de la voie lemniscale (hachures verticales), des voies trigéminales (hachures horizontales) et spino-thalamiques (grisé) permettant de visualiser les zones de terminaison préférentielle de chaque projection et leurs zones de recouvrement.

C : Coupe horizontale des VPL et VPM humains illustrant la somatotopie mise en évidence par la stimulation électrique chez le sujet éveillé (d'après Guiot et Derome).

b) Les projections corticales

Il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur. Les techniques modernes de marquage de fibres, d'immunohistochimie et d'imagerie ont permis de mieux préciser cette circuiterie complexe dans laquelle l'hypothalamus, le cortex somesthésique et le système limbique jouent un rôle important.

Le couplage des techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et tomographie par émission de positons (TEP) a permis de montrer chez des volontaires sains que les cortex somesthésiques primaires et secondaires mais également les cortex cingulaires, insulaire et prémoteurs étaient activés par des stimulations nociceptives (Fig 12).

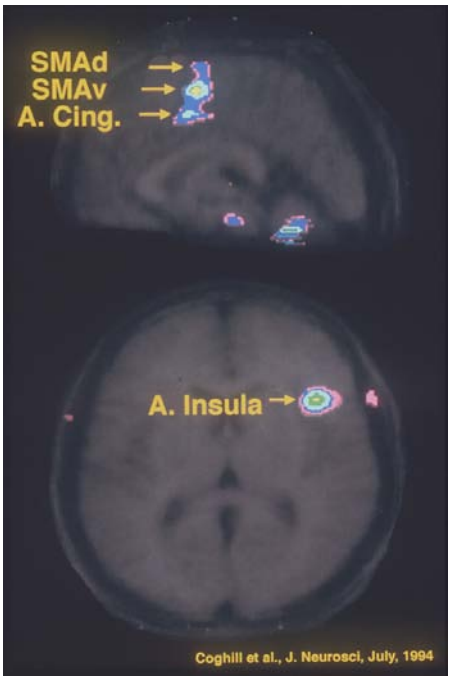


Fig 12 : Régions cérébrales présentant une augmentation du flot sanguin durant l'application d'un stimulus douloureux. La figure montre la superposition entre les coupes horizontales d'imagerie TEP et de la résonnance magnétique.

Le cortex somesthésique (gyrus post-central)

Le gyrus pariétal post-central reçoit les axones des neurones thalamiques du VPL (Fig 13). Ces axones se terminent préférentiellement dans la couche IV du gyrus somesthésique primaire (SI) à sa partie antérieure (aire 3A de Brodman) pour les influx d'origine musculaire et articulaire et à sa partie moyenne (aire 3B et 2) pour les influx d'origine cutanée. L'aire SI est richement connectée avec l'aire somesthésique secondaire SII située au pied du gyrus post-central qui pourrait également recevoir des informations nociceptives.

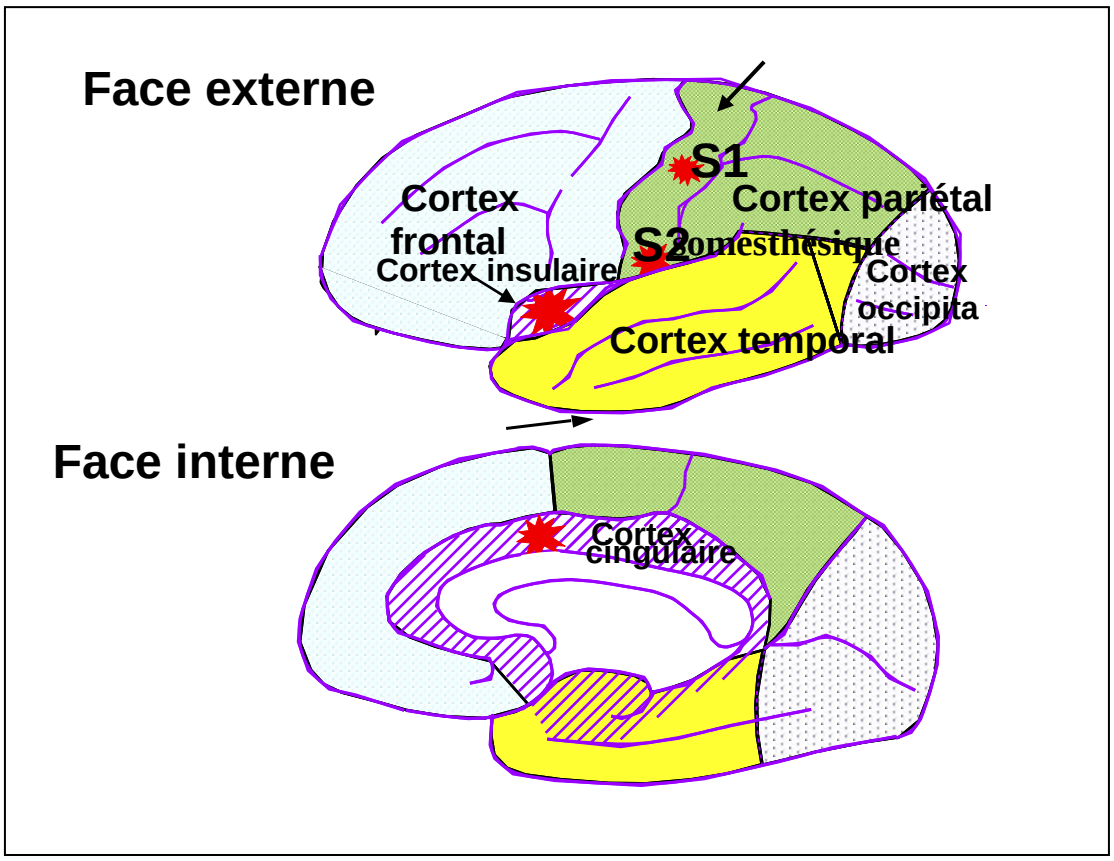


Fig 13: Activations corticales déclenchées par des stimulations nociceptives.

Le cortex frontal

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. La déconnexion frontale enlève l'aspect de «souffrance » de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation (l'aire SI restant informée).

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. Il permet notamment de reconnaître un contexte spatial et social à risque et permet ainsi un comportement adapté à des stimulations potentiellement nociceptives (réponse d'évitement, fuite, anticipation).

c) Les projections nucléaires

- **Sur l'hypothalamus**
  La projection d'informations nociceptives sur l'hypothalamus, principale structure régulatrice végétative est à l'origine des réponses neuroendocrines à la douleur (augmentation de la sécrétion d'hormones médullosurrénaliennes par exemple).

- **Sur le striatum**
  Ces projections seraient à l'origine de réponses semi-automatiques et automatiques élaborées après une stimulation douloureuse.

IV - MECANISMES DE CONTROLE DE LA DOULEUR

L'activité des circuits empruntés par les messages douloureux est en permanence modulée et contrôlée par différents systèmes intrinsèques. Cette modulation à effet inhibiteur s'exerce essentiellement au niveau segmentaire de pénétration médullaire des afférences, niveau ou elle est le mieux connue, mais également au niveau supra-segmentaire par l'intermédiaire de contrôles descendants provenant des structures cérébrales (Fig 14).

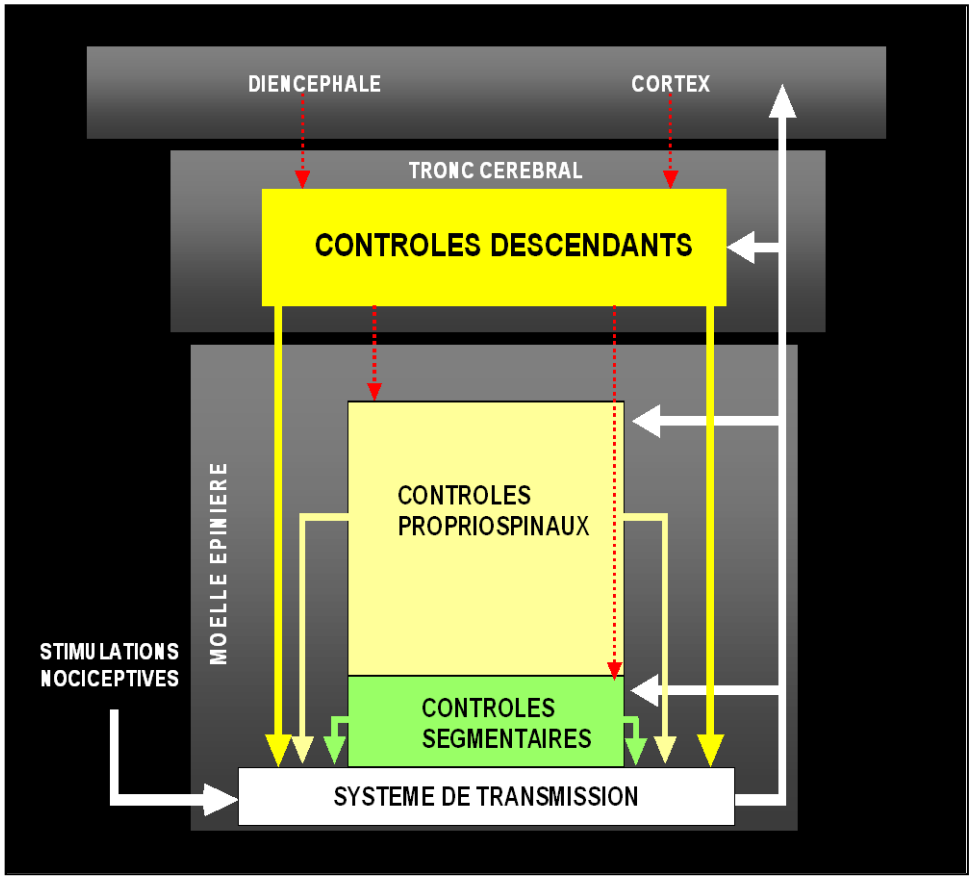


Fig 14 : Représentation schématique des différents niveaux de contrôle du message nociceptif

4.1 Contrôle d'origine spinale

Le premier relais synaptique des voies de la douleur au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière n'est pas un simple contact entre deux neurones mais un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif. Il est bien établi que la stimulation des grosses fibres myélinisées Aβ à conduction rapide bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des petites fibres Aδ et C à conduction lente (Fig 15). Cette inhibition s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur enképhalinergique situé dans la substance gélatineuse de Rolando (Fig 16). L'inhibition des fibres nociceptives par l'interneurone dépend de la libération d'enképhaline, qui va se fixer sur un récepteur spécifique situé à l'extrémité de la fibre nociceptive en position pré-synaptique, inhibant ainsi la libération, par cette fibre de ses propres neurotransmetteurs.

Cette disposition 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 ») (Fig 15). D'après cette théorie, les influx en provenance des grosses fibres entretiendraient un tonus inhibiteur, lequel serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante entraînant l'ouverture de la porte.

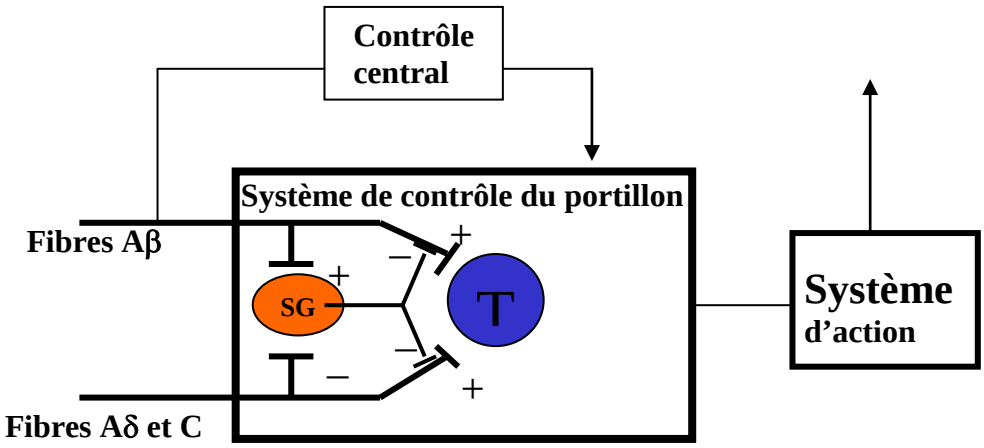


Fig 15 : Théorie du portillon médullaire (« gate control theory »)
Schéma résumant cette théorie telle qu'elle a été initialement proposée par Melzack et Wall en 1965. Les interneurones de la substance gélatineuse (S) régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers les neurones à convergence situés dans les couches plus profondes de la corne postérieure de la moelle (T) par un mécanisme inhibiteur présynaptique. La mise en jeu des afférences de gros diamètre Aβ augmente l'activité de ces interneurones fermant ainsi le portillon ; l'activation des fibres fines Aδ et C déprime ce tonus ce tonus inhibiteur déclenchant alors l'ouverture du portillon, facilitant ainsi par désinhibition l'envahissement des neurones à convergence puis des structures supraspinales d'intégration pour générer la douleur. Ces mécanismes sont soumis à des contrôles d'origine supraspinale

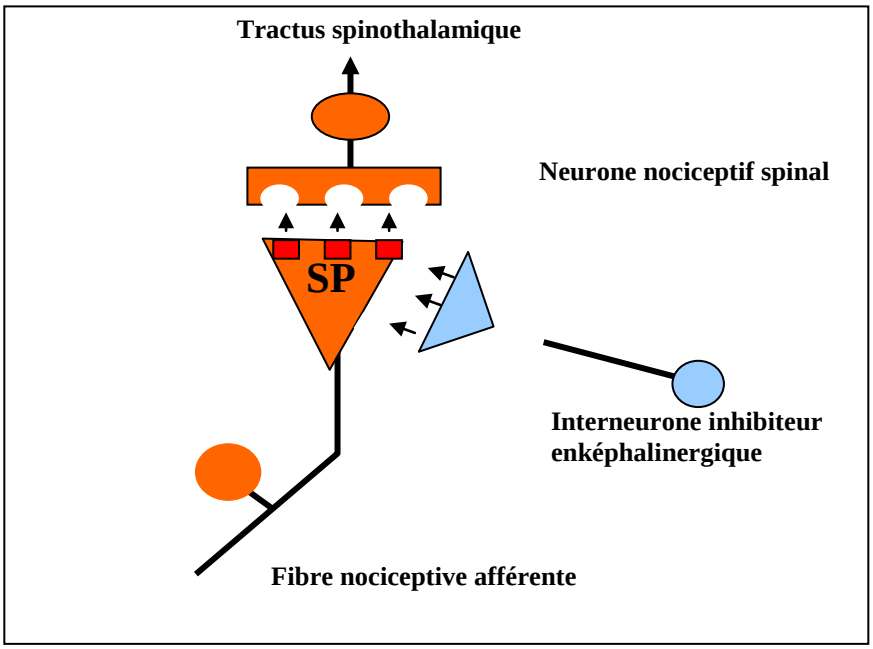


Fig 16 : Modèle d'inhibition des fibres nociceptives au niveau de la corne postérieure de la moelle (schéma proposé par Jessell et Iversen, 1977).

L'existence de ces mécanismes de contrôles segmentaires ont conduit à deux applications cliniques :

- La neurostimulation transcutanée des nerfs périphériques ou épidurale des cordons postérieurs médullaires, qui en recrutant les grosses fibres Aβ des mécanorécepteurs tempère l'activité des nocicepteurs.
- L'injection intra-thécale de morphine utilisée dans les douleurs cancéreuses rebelle, qui mime en quelque sorte la libération d'enképhalines, puissant inhibiteur de la transmission du message nociceptif.

4.2 Contrôle d'origine supra-spinale

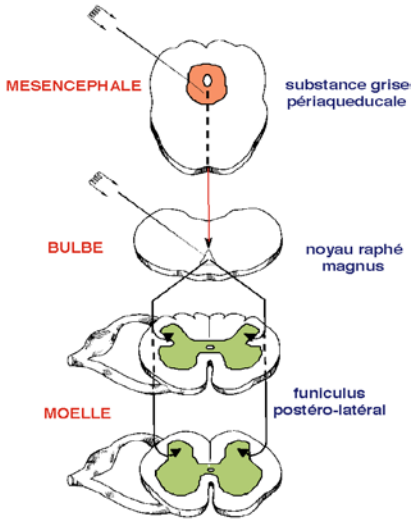
Ces contrôles sot dits supra-spinaux descendants par référence à leur origine, mais comme les précédents, ils s'exercent sur la corne dorsale de la moelle qui se révèle ainsi comme un haut lieu de convergence des mécanismes de modulation.

a) Tronc cérébral

Les systèmes descendants cérébro-médullaires

Il existe au niveau du tronc cérébral des zones dont la stimulation entraîne des effets antinociceptifs. Il s'agit plus précisément de certaines zones très localisées de la substance grise péri aqueducale ainsi que de la région bulbaire où se situent notamment les noyaux raphé magnus et giganto-cellulaire (Fig 17). Ces zones mésencéphaliques pourraient intervenir successivement. L'activité initiale concernerait la SGPA, entrainant une libération

d'endomorphines qui, elles mêmes iraient activer les structures bulbaires. Celles-ci à leur tour activeraient les voies descendantes du faisceau médullaire dorso-latéral lequel projette plus particulièrement sur les couches I, II et V de la corne postérieure, inhibant à leur origine, les neurones nociceptifs spinaux. La voie descendante bulbo-spinale décrite est à médiation sérotoninergique, elle se double également d'une voie descendante noradrénergique issue du locus coeruleus pontique. L'effet antalgique des antidépresseurs tricycliques est en partie médiée par leur action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou des deux à la fois. A ce titre ces molécules participent au contrôle descendant de la douleur. Ces molécules auraient également de façon variable un effet opioïdergique et anti-NMDA.



Les contrôles inhibiteurs issus du tronc cérébral qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs.
La stimulation électrique de la substance grise péri-acqueducale (SGPA) ou du noyau Raphe Magnus provoque l'activation des contrôles inhibiteurs descendants qui cheminent dans les funiculi postéro-latéraux pour inhiber par des mécanismes adrénergiques, sérotoninergiques ou opioïdergiques les neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs. L'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et donc l'augmentation de leur concentration au niveau de la corne postérieure de la moelle est considérée comme le mécanisme prioritaire à l'origine de l'activité analgésique des traitements antidépresseurs.

Fig 17 : Schématisation des contrôles inhibiteurs issus du tronc cérébral.

Le contrôle inhibiteur diffus (CIDN)

Cette théorie fait intervenir la mise en jeu d'un mécanisme endogène de contrôle de la douleur, dans lequel les structures du tronc cérébral et en particulier le noyau subnucleus reticularis dorsalis feraient partie d'un système spino-bulbo-spinal à retroaction négative mis en jeu par des stimulations douloureuses (Fig 18).

L'originalité de ce système réside essentiellement dans son mode de fonctionnement. Ainsi une stimulation nociceptive serait à l'origine de puissants effets inhibiteurs qui diffuseraient sur la totalité des neurones à convergence, hormis ceux dont les champs récepteurs sont concernés par la stimulation nociceptive. Un tel mécanisme expliquerait pourquoi « une douleur peut en masquer une autre » à deux réserves près, qu'elle soit plus intense et qu'elle concerne un territoire métamérique différent. Ce phénomène est exploité par les techniques de « contre-irritation » comme l'acupuncture.

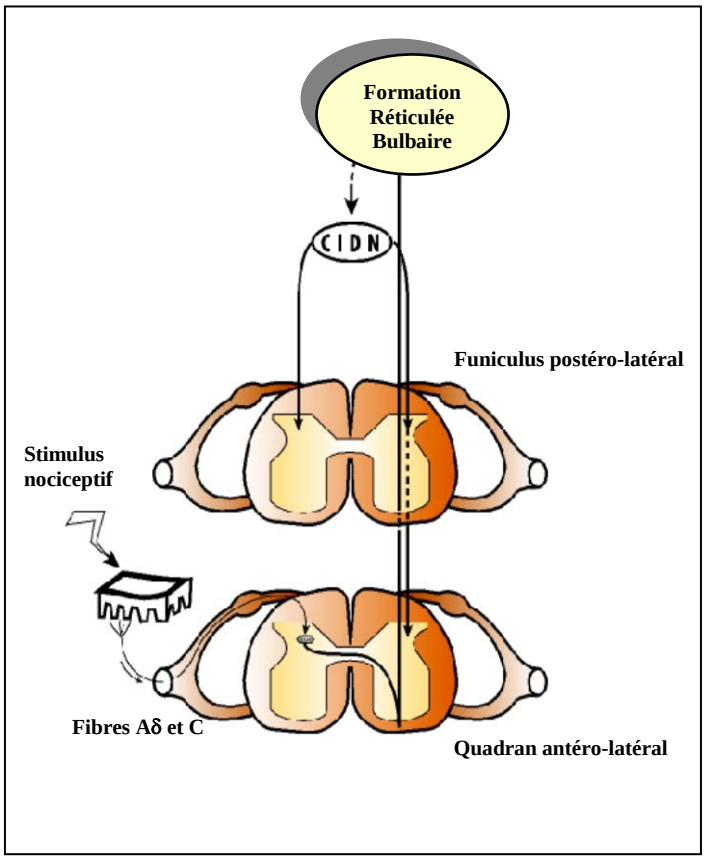


Fig 18 : Schéma anatomique représentant les CIDN : les CIDN sont déclenchés spécifiquement par les stimulations nociceptives et par la mise en jeu des fibres périphériques de petit calibre Aδ et C. Les voies ascendantes et descendantes de la boucle sont localisées respectivement dans le cadran antéro-latéral et dans le funiculus postéro latéral. Les structures cérébrales participant aux CIDN sont localisées dans la partie caudale du bulbe (région bulbaire rostro-ventrale).

b) Hypothalamus

Le tractus hypothalamique direct pourrait participer à une boucle de rétro-action négative (spino-hypothalamo-spinale).

c) Thalamus

Les mécanismes de contrôle à ce niveau ne sont pas clairement élucidés chez l'homme. Deux théories sont proposées actuellement :

L'existence d'un « gate control » au niveau du VPL exercée par la voie lemniscale, similaire à celle décrite pour la corne dorsale. Le rôle du noyau reticularis qui forme une fine couche cellulaire à la périphérie du thalamus est également évoqué. Celui-ci reçoit des

collatérales des projections thalamo-corticales et cortico-thalamiques et exerce en retour une activité inhibitrice (gabaergique) sur l'ensemble des autres noyaux thalamiques.

d) Le cortex cingulaire antérieur

Il projette sur la SGPA via le thalamus médian et fait probablement partie d'une boucle à rétro-action négative.

e) Le cortex moteur (pré-central)

Il fait actuellement l'objet d'investigations cliniques prometteuses : rôle inhibiteur direct du tractus cortico-spinal et des voies cortico-thalamiques. La stimulation électrique du cortex moteur à visée antalgique est actuellement utilisée dans certaines douleurs neurologiques d'origine périphériques ou centrales.

V - LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES GENERATEURS DE DOULEURS

Une douleur durable et sévère 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.

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.

Type de douleur	Excès de nociception	Neurogène
Mécanisme lésionnel	*Irritation périphérique des récepteurs (nocicepteurs)*	*Lésion nerveuse plus ou moins complète (nerf, plexus, racine, moelle…)*
Caractéristiques sémiologiques	*Hyperalgésie locale douleur pulsatile*	*Douleur continue à type de brûlure avec composante intermittente à type de décharge électrique paroxystique*