

Physiologie de la DOULEUR

1. Définitions et généralités

1.1. La nociception

La nociception est le terme utilisé pour désigner le **processus sensoriel** à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. La nociception correspond donc à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme.

1.2. La douleur

« **La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion** » (International Association for the Study of Pain; Merskey, 1979).

L'atteinte lésionnelle réelle sous-entend la mise en jeu de récepteurs périphériques spécifiques ; l'atteinte potentielle sous-entend l'absence de lésion périphérique mais la présence de lésions centrales ; la description par le sujet « en termes d'une telle lésion » sous-entend le versant psychogène de la douleur.

La douleur est donc une expérience subjective et comportementale en réponse à un stimulus nociceptif physique ou psychologique.

1.2.1. Il est classique de distinguer dans la notion de douleur 3 niveaux distincts

La composante sensori-discriminative, liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée, l'intensité de la stimulation douloureuse. Cet aspect met en jeu des voies sensitives relativement spécifiques.

La composante affectivo-émotionnelle et comportementale, qui confère à cette sensibilité son caractère désagréable. Toute douleur s'accompagne d'un retentissement touchant l'affectivité et l'émotion (angoisse, anxiété, dépression) et provoque des modifications comportementales (réactions d'attention, d'anticipation, de fuites...). La diffusion de l'information douloureuse dans des régions corticales notamment préfrontales et limbiques en est responsable.

La composante cognitive qui regroupe les processus mentaux participant au traitement des nombreuses informations de l'expérience algique : signification de la douleur perçue, contexte situationnel, référence aux expériences passées...

1.2.2. Il faut également distinguer la douleur aiguë et la douleur chronique

La **douleur aiguë** est une douleur symptôme d'installation récente et **transitoire** qui peut être assimilé à un **signal d'alarme** devant une agression vis-à-vis de l'organisme. La douleur est alors un mécanisme d'alerte qui permet à l'organisme d'éviter les situations dangereuses, l'apparition et l'extension des lésions et qui sert in fine au maintien de l'intégrité de l'organisme. Elle s'associe à des manifestations d'anxiété.

La **douleur chronique** (après 3-6 mois) est une **douleur-maladie**, un syndrome à part entière, survenant dans des conditions pathologiques, **persistant** au cours du temps qui ne protège pas et qui devient néfaste. Elle traduit la transformation des mécanismes de la douleur sous l'influence des conséquences psychologiques. Elle n'a plus aucune fonction (d'alarme ou de protection), ni aucun objectif biologique. Elle s'associe à des manifestations dépressives.

2. Récepteurs périphériques nociceptifs

Les récepteurs sensibles à une stimulation nociceptive, appelés nocicepteurs, sont constitués par des **terminaisons libres de fibres nerveuses** capables d'identifier une stimulation nociceptive et de coder le niveau d'intensité du stimulus. Ils donnent naissance à des fibres lentes **peu myélinisées de moyen calibre A δ** et **amyéliniques de petit calibre C**.

2.1. Deux types de nocicepteurs

2.1.1. Les mécanonocicepteurs

Surtout liés aux **fibres A δ** . Au niveau de la peau, ils sont organisés en 2 réseaux : superficiel (épiderme) et profond (derme). Leurs champs récepteurs sont larges et séparés par des zones où les stimulations sont inefficaces. Ils répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqûre, coupure, pincement...) et sont à l'origine d'une **sensation brève et précise**. Au niveau des viscères, les mécanonocicepteurs sont sensibles à la distension des parois des organes creux.

2.1.2. Les nocicepteurs polymodaux

Surtout liés aux **fibres C**. Principalement situés au niveau musculaire, tendineux et articulaire. Ces nocicepteurs répondent à des **stimuli mécaniques, thermiques (<18°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.

2.2. Caractéristiques communes aux nocicepteurs

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

Les nocicepteurs sont très nombreux au niveau de la **peau** ; la détection de la douleur y est accrue et la source de la douleur facilement identifiée. Au niveau des **tendons**, des **articulations** et des **viscères**, les nocicepteurs sont en revanche moins nombreux et la source de la douleur moins bien identifiée. Tous les organes sont équipés de nocicepteurs, la douleur doit être perçue quelle qu'en soit la source (cf. notion d'alarme). Une exception à cette règle : le **cerveau** qui ne possède pas de nocicepteurs, seules les méninges en sont équipées. Une explication ? : une lésion supposée atteindre le cerveau aurait toutes les chances d'être fatale et la fonction d'alarme n'aurait dès lors plus lieu d'être...

2.3. Activation des nocicepteurs

Transduction: Transformation des stimuli nociceptifs en activité électrique au niveau de la terminaison sensorielle des nerfs par l'intermédiaire de canaux sodiques voltage-dépendant.

Transmission: Propagation des influx à travers le système nerveux sensoriel.

➤ *On distingue :*

- **L'action directe** de la stimulation nociceptive sur le nocicepteur (lésion tissulaire cutanée, ostéoarticulaire, musculo-tendineuse...)
- **L'action indirecte** de la stimulation nociceptive par l'intermédiaire de **substances algogènes** endogènes libérées en cascade suite à la lésion tissulaire (« soupe inflammatoire ») bien représentée par exemple en cas de brûlure ou de piqure d'insecte. Les destructions tissulaires entraînent alors :

Une libération de **K⁺ et H⁺**, de **sérotonine** (5HT, monoamine libérée par les plaquettes), d'**histamine** (monoamine libérée par les mastocytes) et de **bradykinine** qui agissent en synergie, provoquant un ensemble de réactions et la libération des autres médiateurs (issus des tissus lésés, des plaquettes, des mastocytes, des fibres sympathiques et des terminaisons afférentes) dont les **opioïdes endogènes** et le **NGF** (Nervous Growth Factor), **l'ATP** et les **protéases**. Ces substances entraînent une **hyperalgésie primaire** : activation directe des nocicepteurs chémo-sensibles en modifiant la perméabilité aux ions des canaux membranaires, sensibilisation des nocicepteurs (abaissement des seuils d'activation) et modification des réponses (latence diminuée, réponse exagérée aux stimuli non nociceptifs mécaniques et thermiques). *Le potassium extracellulaire dépolarise directement les membranes cellulaires. L'ATP dépolarise directement certains nocicepteurs en activant les canaux ioniques ATP-dépendant. Les protéases interviennent notamment pour dégrader le kininogène, peptide très abondant au site de la lésion, en bradykinine.*

Les lésions tissulaires conduisent également à la libération d'acide arachidonique issu des phospholipides transmembranaires et secondairement transformé en puissants médiateurs de l'inflammation : **prostaglandines**, **kinines** et **leucotriènes**. Ces substances induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (extravasation) ainsi qu'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 stimulus. 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 entraîne également la conduction de potentiels d'action dans le sens antidromique vers les tissus sains adjacents à la lésion (**réflexe d'axone** de Lewis). Cette activation entraîne la libération de neuropeptides algogènes en périphérie, **substance P** et **calcitonin gene related peptide** (CGRP), responsables de l'« **inflammation neurogène** ». La substance P contribue à la vasodilatation locale et à la libération d'histamine et sensibilise d'autres nocicepteurs autour de la lésion initiale.

Au niveau des neurones médullaires de la corne dorsale de la moelle, la libération de **glutamate** et **d'aspartate** (acides aminés excitateurs) entraîne l'augmentation du **CA intracellulaire** puis l'augmentation de la synthèse post-synaptique de **monoxyde d'azote** (NO) et de **prostaglandines**. Ceci a pour conséquence l'augmentation de l'amplitude de la réponse pour un stimulus (nociceptif ou non), l'élargissement du champ récepteur, l'hyperexcitabilité des neurones et l'allongement de la durée de dépolarisation. L'activation chronique des nocicepteurs entraîne donc des modifications de la transcription

des gènes encodant pour différentes molécules nociceptives au niveau médullaire; ces modifications étant par nature des mécanismes prolongés, elles participent aux mécanismes des **douleurs centrales autoentretenu** (hyperalgésie secondaire, allodynie, douleur spontanée...).

L'action antalgique des AINS (dont l'aspirine) est en grande partie liée à l'inhibition périphérique des cyclo-oxygénases (COX-1 et/ou COX-2), enzymes catalysant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines (surtout PGE₂) et leucotriènes. Les AINS possèdent aussi une action centrale dont le mécanisme est encore mal connu. Le paracétamol inhibe les cyclo-oxygénases centrales et périphériques.

Au total, apparaît un **phénomène autoentretenu** où interviennent des mécanismes chimiques locaux puis inflammatoires et végétatifs locorégionaux et enfin des mécanismes d'hyperexcitabilité centraux.

3. Voies afférentes périphériques

Toutes les fibres périphériques afférentes (= dendrites du 1er neurone) possèdent un corps cellulaire au niveau du ganglion spinal, situé sur la racine spinale dorsale. Le protoneurone ganglionnaire (= 1er neurone de la voie) émet un axone qui gagne la moelle spinale par la racine dorsale. Ces fibres sont de deux types.

3.1. Fibres A δ

Issues principalement des **nocicepteurs mécaniques**, elles ont un diamètre de 2 à 5 μm et sont engainées de **fines lamelles de myéline**. La transmission dans ces fibres est plus lente que dans les fibres A α , de l'ordre de 20 m/s. Leur champ récepteur est petit ce qui permet une **discrimination fine du stimulus douloureux**. Les fibres A δ ont par ailleurs un seuil de sensibilité supérieur à celui des afférences non nociceptives. Elles augmentent considérablement leur fréquence de décharge lorsque l'intensité du stimulus croît.

3.2. Fibres C

Issues principalement des **nocicepteurs polymodaux**, les fibres C font moins de 1,2 μm de diamètre et ne sont **pas myélinisées**. Du fait de leur petite taille et de l'absence de myéline qui accroît considérablement la vitesse de transmission, la vitesse de conduction y est modérée et de l'ordre de 1 m/s. Ces fibres ont un large champ récepteur ; elles sont sensibles aux stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques, en particulier lorsque ceux-ci sont répétitifs, elles répondent par une décharge durable.

3.3. Rôle des fibres A δ et C

Les fibres A δ et C ne diffèrent pas seulement en termes de structures et de vitesse de transmission, elles sont également dédiées à la **détection de stimuli différents**.

La stimulation électrique d'un nerf sensitif cutané évoque, à faible intensité, une **sensation tactile** avec recueil d'un potentiel d'action précoce sur le nerf en aval, lié à l'activité de fibres myélinisées de gros calibre (type A α et A β) et à forte intensité, une **sensation douloureuse** avec un potentiel plus tardif, lié à la transmission de l'influx par des fibres myélinisées de petit calibre (A δ). Lorsque la stimulation devient intense, le sujet ressent une **douleur intolérable**, surtout si le stimulus est répétitif. On recueille un potentiel tardif lié à des fibres fines amyéliniques (type C).

Il existe ainsi une **double composante dans la sensation douloureuse** transmise par les 2 types de fibres :

- **Une douleur rapide, précise, à valeur localisatrice**, à type de pincement, de piqûre...supportée par les fibres A δ . Ces fibres permettent à une activité réflexe de se développer en quelques millisecondes.
- **Une douleur retardée, de nature plus sourde et moins localisée**, à type de brûlure ou d'écrasement sous la responsabilité de fibres C. Ces fibres C ne permettent l'apparition que de phénomènes réflexes lents, parfois de latence supérieure à la seconde.

*Les **anesthésiques**, comme la lidocaïne, la tetracaine ... bloquent de manière réversible la genèse et la propagation des potentiels d'action dans les fibres afférentes principalement par blocage des canaux sodiques voltage-dépendant. Le degré de blocage est inversement proportionnel au degré de myélinisation des fibres; ainsi les fibres C et A δ sont-elles préférentiellement bloquées en comparaison avec les fibres non nociceptives fortement myélinisées.*

4. Intégration spinale et voies ascendantes spinales

4.1. La corne dorsale spinale

La terminaison de l'axone du protoneurone ganglionnaire fait **relais avec le deutoneurone** (= 2e neurone de la voie) **situé 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). Les fibres C se projettent principalement sur les lames I et II et les fibres A δ principalement sur les lames II et V.

À ce niveau, les principaux neuromédiateurs sont le **glutamate** et la **substance P**.

*Le **Glutamate** est acide aminé excitateur contenu dans les fibres afférentes primaires (myélinisées ou non), les interneurons intrinsèques et les neurones se projetant au niveau supraspinal. Au niveau de la moelle, le glutamate est libéré conjointement avec des tachykinines qui facilitent son action post-synaptique. Ses récepteurs sont de type N-méthyl D aspartate (NMDA) ou **non-NMDA**. Le sous-type NMDA a un rôle essentiel dans les douleurs chroniques par amplification du stimulus au niveau médullaire et thalamique lors d'une stimulation prolongée douloureuse.*

*La **Substance P** est un peptide de la classe des tachykinines contenu dans les fibres afférentes primaires, les interneurons intrinsèques et les fibres descendantes. La substance P agit au niveau d'un récepteur spécifique, le récepteur à la neurokine 1 (NK-1), situé en postsynaptique (i.e. au niveau du 2e neurone).*

La lame II comporte principalement des interneurons qui se projettent sur les autres lames; les principaux neurotransmetteurs de ces interneurons sont le **GABA et l'enképhaline**.

*Les **agonistes des récepteurs gabaergiques** ont ainsi une action antalgique : les agonistes GABA-A (benzodiazépines) agissent sur les douleurs s'accompagnant de paroxysmes (membres fantômes douloureux, névralgie faciale); les agonistes GABA-B (baclofène) agissent également sur la douleur mais produisent également des effets moteurs (parésie flasque).*

Les fibres nociceptives périphériques font synapse au niveau intramédullaire avec **deux types de deutoneurones** :

Des neurones nociceptifs spécifiques, dont les corps cellulaires sont situés dans les lames I et II. Ils reçoivent exclusivement des fibres A δ et C et ne déclenchent d'activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation.

Des neurones nociceptifs non spécifiques situés au niveau de la lame V. Leur activité est parallèle à l'intensité de la stimulation et, à partir d'un certain seuil, le message devient nociceptif. Ces neurones sont dits non spécifiques car ils reçoivent conjointement des informations non nociceptives et nociceptives issues des territoires musculaires, viscéraux et cutanés; c'est le **phénomène de convergence viscéro-somatique**. Le phénomène de convergence explique les sensations de **douleur projetée** : dans les conditions habituelles, ces neurones sont quasi exclusivement activés par des stimulations nociceptives cutanées, dans les conditions pathologiques, ils seraient activés par des nocicepteurs viscéraux et l'information serait alors interprétée comme provenant des territoires cutanés qui en sont habituellement à l'origine. (ex : la douleur angineuse ressentie au niveau de la face interne du bras gauche).

À partir de ce relais dans la corne dorsale, s'organisent des **circuits réflexes spinaux** par l'intermédiaire de **chaînes d'interneurones** (= neurones associatifs intraspinaux) notamment vers la **corne ventrale** et les motoneurones des muscles fléchisseurs des membres (d'où les réflexes de retrait en flexion) ; vers la **zone intermédiaire végétative** de la moelle (d'où les réflexes végétatifs spinaux à la douleur).

Les fibres nociceptives ne se destinent pas à un seul étage spinal (= un métamère). Chaque fibre se divise en branche pour le niveau correspondant à son métamère ainsi qu'en branches ascendantes et descendantes qui empruntent le **tractus dorsolatéral de LISSAUER**, situé dans le cordon latéral. Ceci a pour conséquence une diffusion centrale de l'information aux étages métamériques adjacents (en moyenne 5 niveaux au total) permettant notamment l'élaboration de réflexes spinaux plurisegmentaires.

4.2. Les voies spinales ascendantes

L'axone du deutoneurone décusse, à l'étage, au niveau de la commissure grise ventrale en avant du canal de l'épendyme, et gagne le **cordon antérolatéral controlatéral de la moelle** pour constituer le faisceau spinothalamique (substance blanche). Ce faisceau regroupe en moyenne 80 à 90 % des fibres nociceptives : il semble en effet exister d'autres voies anatomiques ascendantes spinales dont l'existence et le rôle restent à être démontrés chez l'homme. Les axones de la voie nociceptive après être montés dans le cordon antérolatéral de la moelle pénètrent dans le bulbe. Ils y sont rejoints par les axones du noyau spinal du trijumeau véhiculant la sensibilité nociceptive de la face.

➤ *Les deux contingents spinaux de la nociception*

Une voie médiane lente à projection diffuse sur les structures encéphaliques, véhiculant un message d'alarme et d'éveil et support de la composante affective et cognitive de la sensation douloureuse : **le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique**.

Il est 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.

Une voie latérale rapide se projetant sur le cortex somesthésique, support de l'information sensori-discriminative de la douleur (localisation et caractérisation du stimulus nociceptif) : **le faisceau néo-spino-thalamique**.

Il est composé de fibres rapides, **paucisynaptiques**, issu principalement des lames I et V de la moelle et véhiculant des informations surtout issues de fibres périphériques à petit champ récepteur.

Il présente par ailleurs une organisation spatiale des fibres liée à la **loi d'empilement des fibres de KAHLER**. Après décussation, les fibres d'origine sacrée deviennent les plus latérales, les fibres d'origine cervicale sont les plus médiales : de dehors en dedans, on trouve donc les fibres issues du membre inférieur, du tronc, du membre supérieur.

5. Centres supra segmentaires

5.1. Le système latéral

Le faisceau néo-spino-thalamique rejoint la voie lemniscale médiale (mais en reste bien distincte) et se projette de manière **somatotopique** sur le **noyau ventro-postéro latéral du thalamus** ou VPL. Ces noyaux constituent un relais pour toutes les voies sensibles ayant des projections corticales. Le thalamus contient ainsi le **corps du 3e neurone** de la voie nociceptive et représente le lieu du **deuxième relais** des voies de projection. Les afférences d'origine trijéminal (face) se projettent plus médialement sur le noyau ventro-postéro-médian (VPM). Le système véhiculant les informations relatives à la douleur reste anatomiquement distinct de celui relatif au toucher et à la proprioception (voie lemniscale).

Il s'agit d'une voie à conduction rapide (**paucisynaptique**) véhiculant une **sensation consciente** vers le cortex de douleur aiguë et douée 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**.

Au niveau thalamique s'effectue une **intégration sensori-motrice et multisensorielle** de l'information et **une modulation des influx spinaux** nociceptifs et non nociceptifs. Ces noyaux se projettent sur les cortex somesthésiques et reçoivent en retour des afférences corticales.

5.2. Le système médian

Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette sur la **substance réticulée** à tous les niveaux du tronc cérébral, sur les **noyaux intralaminaires du thalamus** (thalamus non spécifique) sans somatotopie et, directement ou non sur l'hypothalamus et le striatum.

Ce faisceau à conduction lente véhicule une douleur sourde, mal systématisée (**sensation non discriminative**).

Cette voie serait à l'origine de la mise "en éveil" du système nerveux central par le **système réticulaire ascendant** (support du signal d'alerte et des comportements de défense).

La substance réticulée et le thalamus non spécifique comportant de vastes projections sur le **cortex préfrontal** et les **structures limbiques**, l'information nociceptive va être largement "diffusée" à de nombreuses régions cérébrales. En contexte de douleur chronique pathologique, cette voie serait à l'origine des aspects émotionnels, cognitifs et affectifs de la douleur.

La projection d'informations nociceptives sur **l'hypothalamus** est à l'origine de réponses neuroendocrines à la douleur (augmentation de la sécrétion des hormones médullo-surréaliennes).

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

Par ailleurs, au niveau du tronc cérébral, s'organisent des réflexes avec les **noyaux végétatifs de la substance réticulée et des nerfs crâniens** (III, VII, IX, X) à l'origine de modifications végétatives de l'activité cardio-vasculaire (accélération du pouls, augmentation de la tension artérielle), respiratoire (accélération de la fréquence), mydriase...

6. Aires corticales somesthésiques nociceptives

C'est à partir du niveau cortical 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).

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.

Les informations nociceptives issues des fibres C ne sont pas relayées vers le cortex somesthésique primaire mais transmises aux cortex associatifs. Leur message est responsable de l'affect qui accompagne la douleur et de « l'évaluation » de la sensation douloureuse. Les structures corticales qui perçoivent à leur tour cette information vont permettre à l'organisme de faire « l'expérience de la douleur » et d'élaborer en conséquence les comportements adaptés.

6.1. Le cortex somesthésique

L'**aire somesthésique primaire** (SI ou gyrus post-central ou pariétale ascendante) reçoit les axones des neurones thalamiques du VPL. Ces axones se terminent préférentiellement à sa partie antérieure (aire 3a de Brodmann) pour les influx d'origine musculaire et articulaire et sa partie moyenne (aire 3b et 2) pour les influx d'origine cutanée. La **somatotopie** de la voie néo-spino-thalamique est maintenue au niveau cortical où peut être représentée la carte de l'hémicorps controlatéral (homunculus sensitif). L'homunculus n'est pas proportionnel à la taille réelle des organes mais à la proportion des récepteurs dans chaque organe.

L'**aire somesthésique secondaire** (SII) située au pied de SI reçoit les informations nociceptives de l'aire SI et des noyaux thalamiques.

6.2. 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).

6.3. 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.

7. Contrôle des messages nociceptifs

Les voies nociceptives afférentes, relativement spécifiques, sont en permanence **modulées** par des systèmes régulateurs, essentiellement inhibiteurs, au niveau de leurs divers relais du système nerveux central (corne dorsale spinale, tronc cérébral, thalamus...). Cette modulation s'exerce par l'intermédiaire des informations sensorielles non douloureuses et des structures supra spinales.

7.1. Au niveau segmentaire spinal

Le 1er niveau d'intégration s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle qui représente un siège important de la modulation du message nociceptif. Elle réalise un véritable filtre où convergent de nombreux mécanismes modulateurs sur l'entrée des afférences nociceptives dans la moelle spinale. On distingue deux mécanismes de contrôle :

1. La théorie du "gate control" (« théorie du contrôle de la porte » ou « théorie du portillon ») bien que non prouvée dans sa totalité, postule que les messages tactiles véhiculés par les fibres de gros calibre ($A\alpha$ et $A\beta$), véhiculant des messages non nociceptifs bloquent les informations nociceptives (véhiculées par les fibres $A\delta$ et C) à leur entrée dans la moelle épinière et leur « ferment la porte ».

Les fibres cordinales postérieures de gros calibre émettent en effet des collatérales destinées à l'apex de la corne dorsale. Ces collatérales exerceraient une inhibition par l'intermédiaire d'interneurones de la substance gélatineuse sur le 1er relais de la voie nociceptive. La réponse d'un neurone excité par un influx douloureux pourrait ainsi être inhibée par un message simultané non nociceptif. Ainsi, une perte en fibres myélinisées de gros calibre, modifiant l'équilibre des informations non nociceptives et nociceptives, serait à l'origine des douleurs de « désafférentation » et permettrait d'expliquer une partie des phénomènes douloureux spontanés survenant lors des neuropathies périphériques douloureuses (par défaut d'inhibition).

Cette théorie est avancée pour expliquer l'action de l'acupuncture, l'application de froid ou de chaud, la neurostimulation (stimulation électrique transcutanée)... en association avec l'effet placebo probablement lié à la production d'endorphines.

2. Il existe également dans les lames superficielles de la corne dorsale, des **récepteurs aux endorphines** (ou endomorphines) dont l'activation entraînerait une puissante inhibition de la corne dorsale. Les endorphines sont un ligand naturel des récepteurs aux opiacés. *Ce sont des substances constituées par une vingtaine de peptides appartenant à 3 grandes familles selon le précurseur dont ils sont issus (la pro-opiomélanocortine est à l'origine de la β -endorphine et des peptides apparentés, la proenképhaline donne des enképhalines et des peptides proches, la prodymorphine donne les néo-endorphines et les dymorphines).*

L'action antalgique des morphiniques au niveau spinal s'expliquerait d'une part par l'activation directe des récepteurs médullaires aux endorphines et par l'activation des voies inhibitrices supraspinales d'autre part. Par l'intermédiaire des récepteurs aux endorphines, les morphiniques dépriment la transmission synaptique des fibres afférentes primaires et dépriment les potentiels d'action post-synaptiques des deutoneurones.

7.2. Contrôles d'origine supra spinale

➤ *Les voies descendantes inhibitrices*

Elles s'établissent à partir de certaines régions du tronc cérébral qui sont à l'origine de voies descendantes essentiellement inhibitrices en direction de l'apex de la corne dorsale. La pharmacologie des neurotransmetteurs de toutes ces voies n'est pas encore complètement connue mais les **monoamines comme la sérotonine et la norépinéphrine** jouent un rôle primordial.

La voie la mieux connue implique la **substance grise périaqueducale / périventriculaire et les noyaux du raphé du bulbe**. La substance périventriculaire et la substance grise périaqueducale (située autour de l'aqueduc du mésencéphale) contiennent des neurones riches en **récepteurs aux endorphines**. Leur activation conduit à l'activation de **neurones sérotoninergiques**, situés au niveau du raphé du bulbe (région médiane du bulbe). Ces voies descendantes inhibitrices se projettent directement à travers le faisceau dorsolatéral sur l'apex de la corne dorsale de la moelle. La conséquence est une augmentation des taux médullaires de sérotonine et de norépinéphrine qui provoquent la libération de **substances opioïdes endogènes** contenues dans les interneurons inhibiteurs des lames I, II et V de la moelle. Ces substances opioïdes exercent une **inhibition pré et post synaptique** sur les afférences primaires de la corne dorsale par l'intermédiaire de récepteurs opioïdes spécifiques.

Outre leur action directe sur les récepteurs opioïdes médullaires, les morphiniques agissent donc également par l'intermédiaire de la substance grise périaqueducale et périventriculaire dont les fibres se projettent sur la moelle. Ils ont enfin une action centrale dépressive directe en diminuant les réactions neurovégétatives et psychoaffectives.

➤ *Au niveau thalamique*

Les mécanismes de contrôle à ce niveau ne sont pas clairement élucidés. Le thalamus représente également une structure de "filtrage" actuellement moins bien connue sur le plan physiologique. Deux théories sont proposées:

L'existence d'une "gate control" au niveau du VPL exercée par la voie lemniscale, similaire à celle de la corne dorsale. Ce système n'a jamais été clairement démontré.

Le rôle du noyau réticulaire, noyau situé à la périphérie du thalamus, est évoqué. Il reçoit des collatérales des projections corticales et thalamiques et exerce un contrôle inhibiteur sur les noyaux du thalamus.

➤ *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. Ceci permet **d'augmenter le contraste** de la sensation douloureuse (augmentation du rapport intensité de la stimulation / intensité du bruit de fond).

Ces contrôles seraient liés à l'activation par le passage des influx nociceptifs dans le **tronc cérébral**, de noyaux à l'origine d'une voie descendante dans le cordon dorsolatéral de la moelle. Cette voie posséderait une action inhibitrice bilatérale sur tous les niveaux de la corne dorsale non concernés par la stimulation initiale.

8. Définitions sémiologiques

Allodynie : 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, à une perte de l'effet inhibiteur et à un phénomène de sommation (par absence d'inhibition des afférences amyéliniques). Ceci permet aux axones myélinisés non nociceptifs de stimuler les neurones convergents de la corne dorsale de la moelle épinière.

Analgésie : absence (hypoalgésie : diminution) de douleur en réponse à une stimulation nociceptive.

Anesthésie douloureuse : douleur ressentie dans une zone cutanée ou muqueuse privée de sensations, c'est-à-dire anesthésiée. C'est la forme clinique majeure de la douleur de désafférentation. Ex : avulsion post-traumatique du plexus brachial avec un membre paralysé, aréflexique et anesthésié mais siège de douleurs permanentes à type de broiement et d'écrasement avec renforcements paroxystiques. Ex : complications des chirurgies d'interruption des voies de la sensibilité : douleur post-radicotomie, post-cordotomie, post-coagulation du ganglion de Gasser

Douleur référée ou douleur projetée : douleur perçue à distance du siège de la lésion responsable.

Douleurs de désafférentation : douleurs chroniques spontanées provenant d'une région devenue insensible et dues à des lésions neuronales entraînant une diminution de l'activité des fibres afférentes primaires et donc une désafférentation des deutoneurons de la corne postérieure de la moelle. Ces neurones ne sont plus soumis aux phénomènes inhibiteurs physiologiques et deviennent spontanément hyperactifs. Ces neurones ayant pour fonction de transmettre les influx nociceptifs, leur hyperactivité est interprétée par les centres supérieurs comme une douleur. Elles sont d'origine centrale (rares, AVC, SEP, traumatismes médullaires) et surtout périphérique (avulsion totale du plexus brachial d'origine traumatique). Intérêt des anti-épileptiques mais douleurs souvent rebelles aux traitements.

Douleurs neuropathiques : douleurs liées à une lésion du système nerveux périphérique ou central. Intérêt des antidépresseurs.

Douleurs par excès de nociception : douleurs liées à la stimulation excessive des nocicepteurs (excès d'afférences nociceptives). Par exemple douleur de l'inflammation chronique ou des cancers en évolution. Intérêt des morphiniques.

Dysesthésie : sensation anormale désagréable spontanée ou provoquée par une stimulation.

Hyperesthésie : diminution du seuil de sensibilité à une stimulation non douloureuse et augmentation des réponses pour cette stimulation. Ce symptôme inclut celui de l'allodynie.

Hyperalgésie : réponse exagérée à une stimulation nociceptive par abaissement du seuil aux stimulations nociceptives (sensibilisation des nocicepteurs) et/ou accroissement de réponses aux stimulations supraliminaires; se voit en cas de lésions nerveuses et de lésions tissulaires inflammatoires (comme les lésions de brûlure)

Hyperpathie : réponse exagérée et prolongée à un stimulus douloureux tactile au niveau d'un territoire hypoesthésié (sensibilité tactile et profonde) dès que le seuil de la douleur est atteint, que celui-ci soit élevé ou non. Il existe souvent une sensation d'extension spatiale (autour du point stimulé jusqu'à tout l'hémicorps) et temporelle du stimulus (la douleur persiste après le stimulus) ainsi que des manifestations végétatives et émotionnelles marquées. Évocatrice d'une lésion thalamique.

Paresthésie : sensation anormale spontanée ou provoquée. La notion de paresthésie n'inclut pas les sensations désagréables (dysesthésies)

Sensibilisation : diminution du seuil des nocicepteurs à des stimulations douloureuses