

Douleur aigüe post-opératoire Physiopathologie

JARCA 2018

université
de **BORDEAUX**

Pierre-André Stöckle
CCA Déchocage – Bloc des urgences
CHU Bordeaux



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

Définition

- Douleur : **sensation désagréable** et expérience émotionnelle en réponse à une **atteinte tissulaire** réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes
- Douleur aiguë post-opératoire
 - Douleur modérée à extrême chez **70% des patients opérés**
 - Moins bon contrôle de la douleur après la sortie de l'hôpital

Douleur aigüe non soulagée

Souffrance inutile

↗ morbidité et mortalité post-opératoire

↗ durée hospitalisation

↗ coûts de soins

Chronicisation

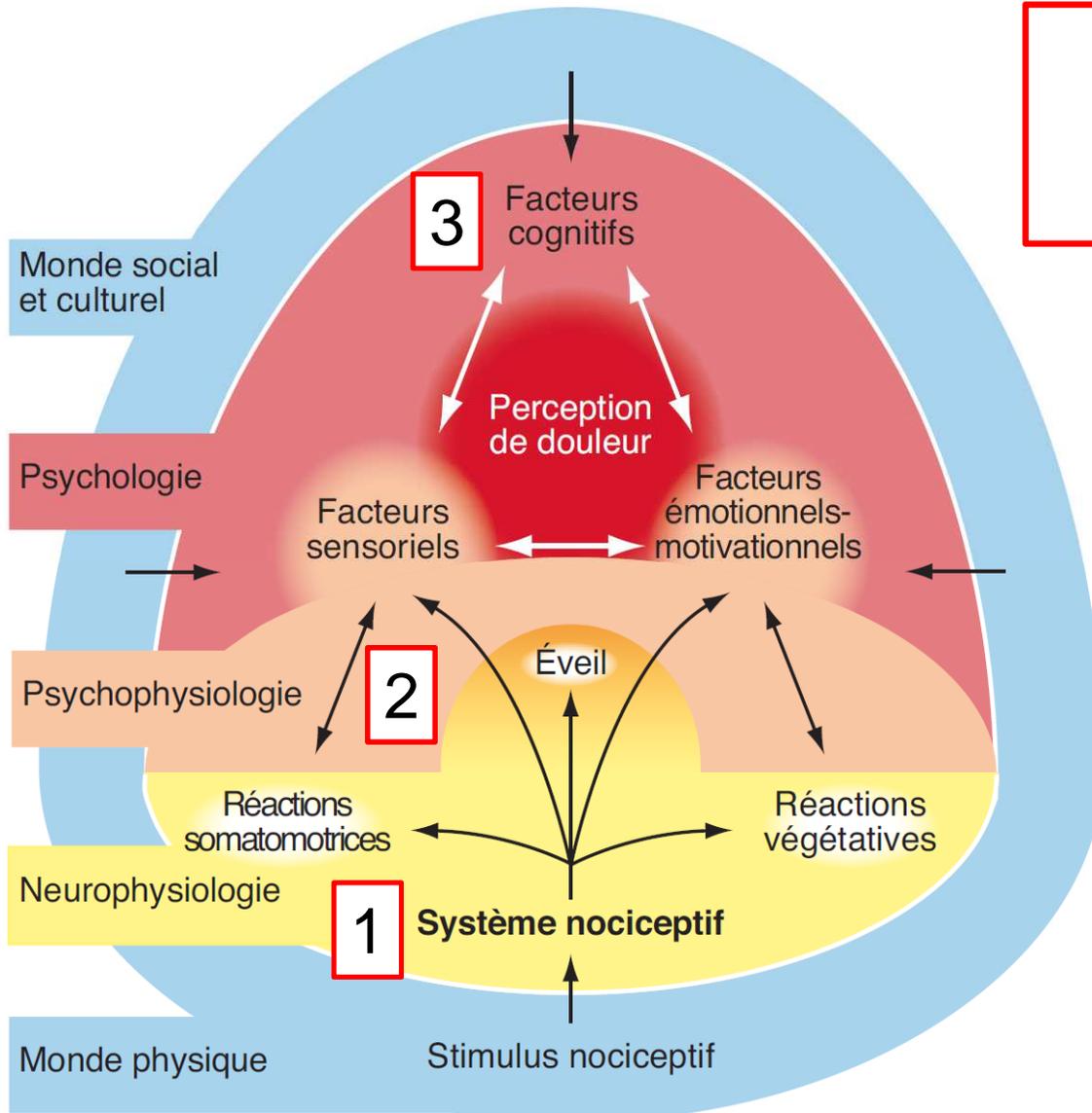


Douleur post-opératoire aigue

- Physiopathologie distincte
- Activation des nocicepteurs
- Sensibilisation
- Hyperalgésie
- Douleur au repos et à la mobilisation

Les acteurs de la nociception

Nociception et douleur



1. Système nociceptif :

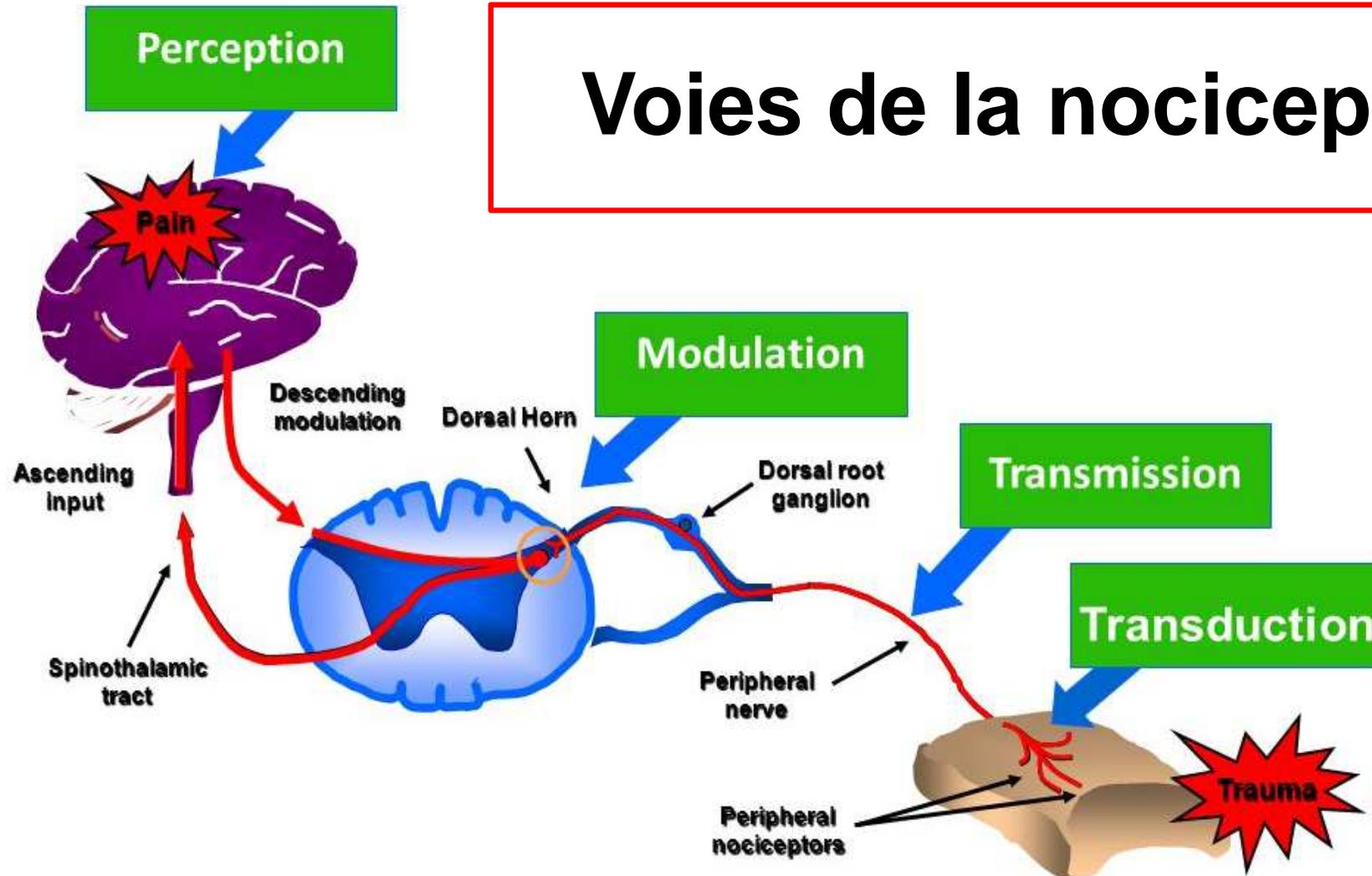
- Intensité
- Durée
- Localisation
- Étendue
- Qualité (pression, chaud/froid...)

=> Facteur sensoridiscriminatif

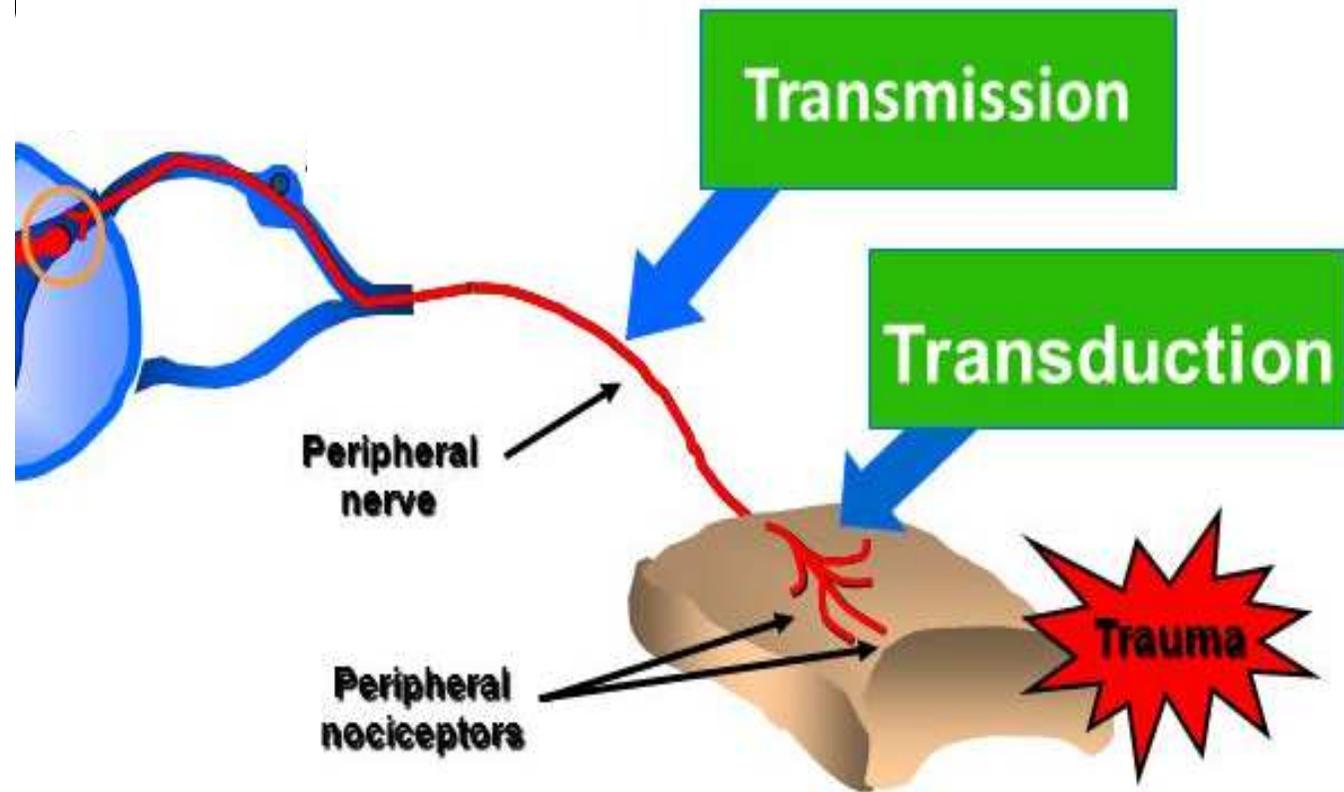
2. Facteur affectivo-motivationnel

3. Facteur cognitif

Voies de la nociception

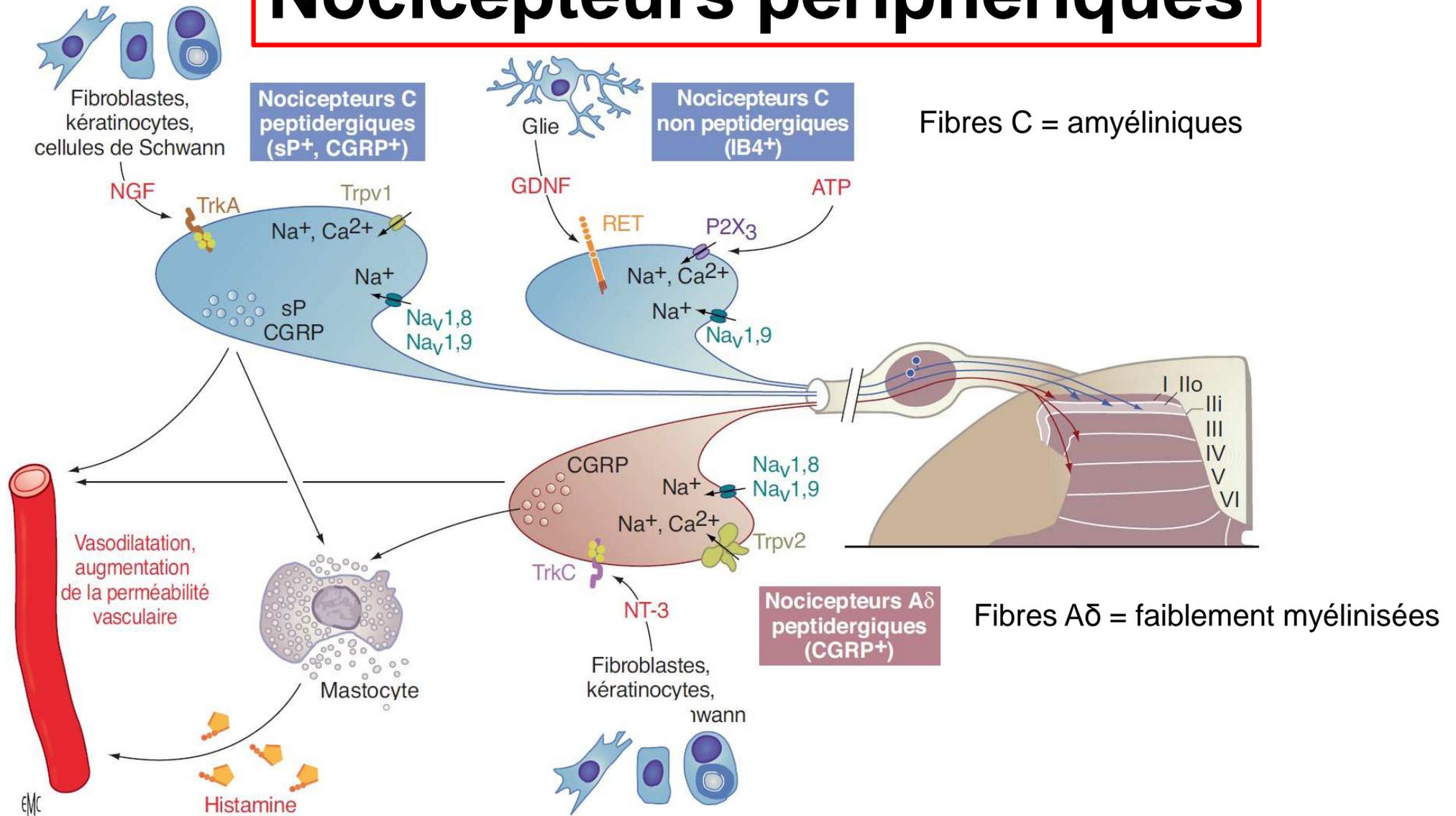


Voies de la nociception : nocicepteurs périphériques



- Fibres nerveuse afférentes primaires
- Présentes dans tous l'organisme
- Seuil d'activation élevé
- Capacité à coder l'intensité du stimulus
- Capacité de sensibilisation
- Fibres A δ et C

Nocicepteurs périphériques



Fibres A δ

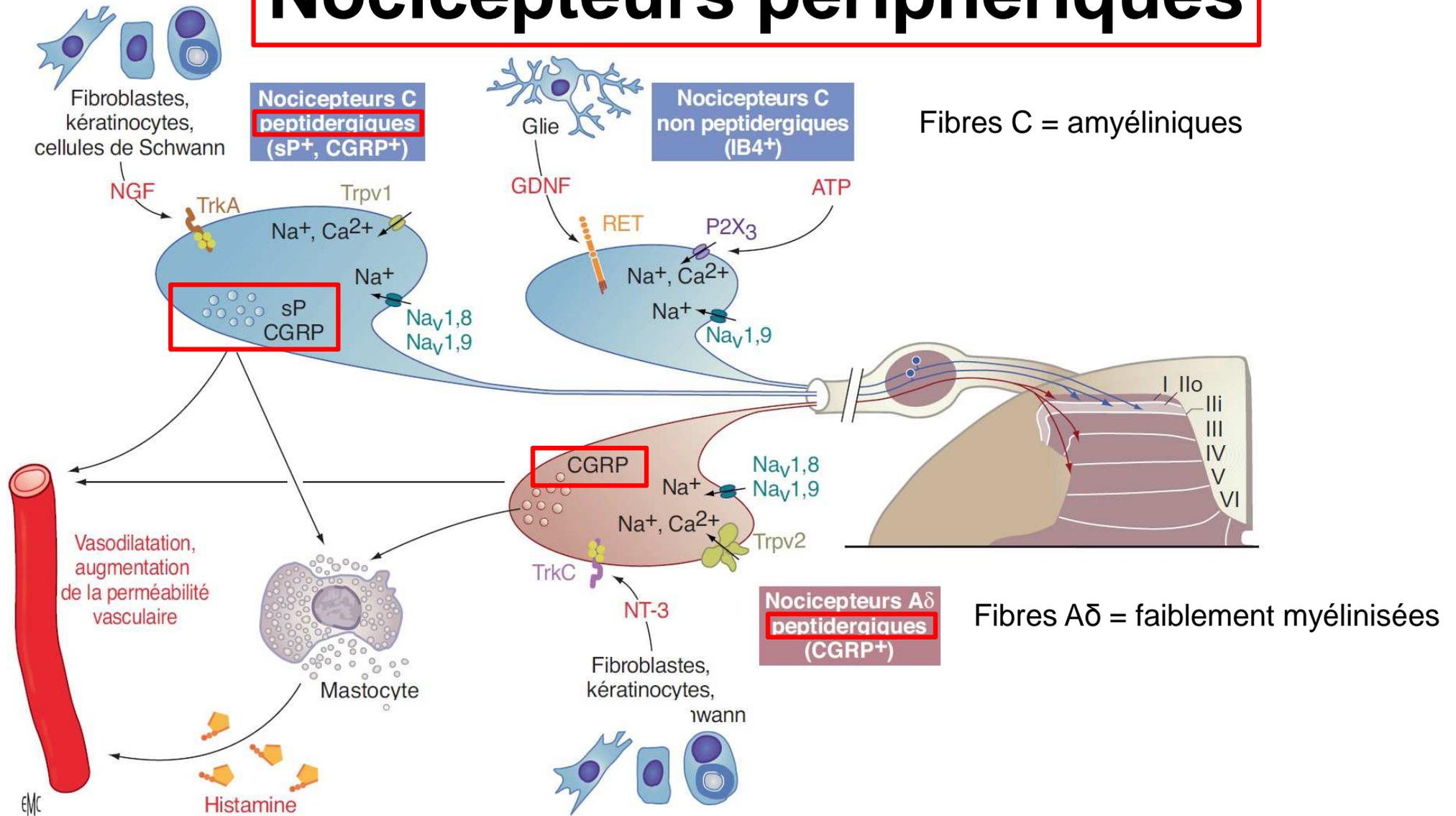
- Faiblement myélinisées
- Nocicepteurs polymodaux (mécanique, chimique, thermique)
- Rapides (15 m/s)
- Bonne localisation

Fibres C

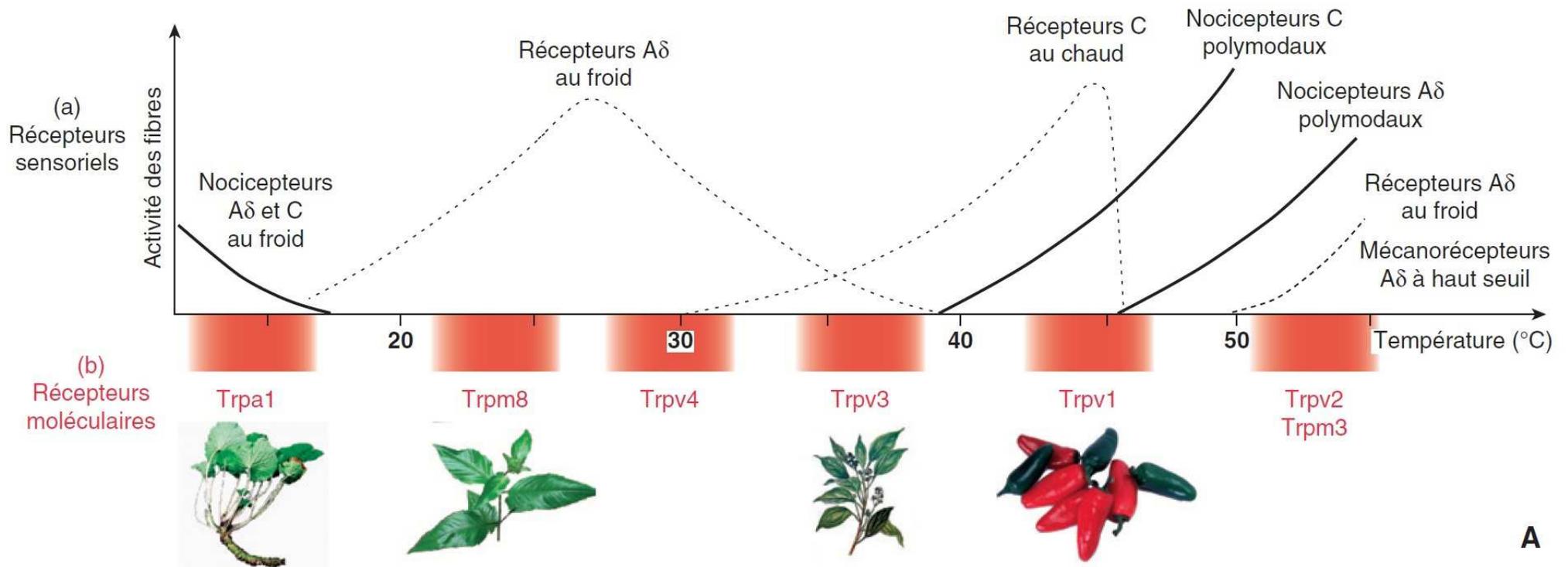
- Amyéliniques
- Flux de dépolarisation lent (1m/s)
- 60-90% des fibres afférentes cutanées
- ≈100% des fibres viscérales
- nocicepteurs polymodaux ++
- 10-20% nocicepteurs silencieux : activation si inflammation associée

=> « Double douleur »

Nocicepteurs périphériques



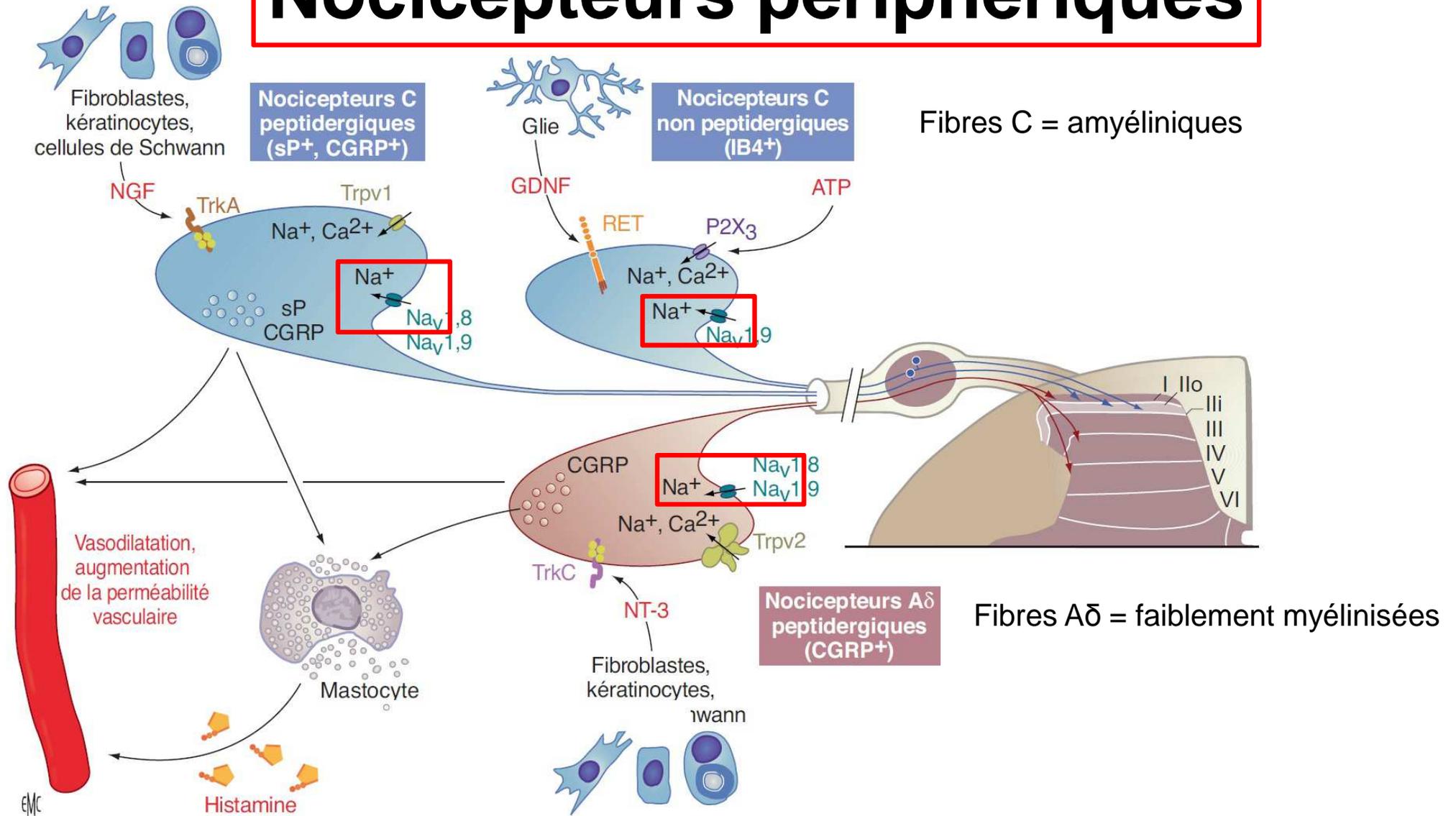
Nocicepteurs périphériques : Récepteurs membranaires



Activation des nocicepteurs

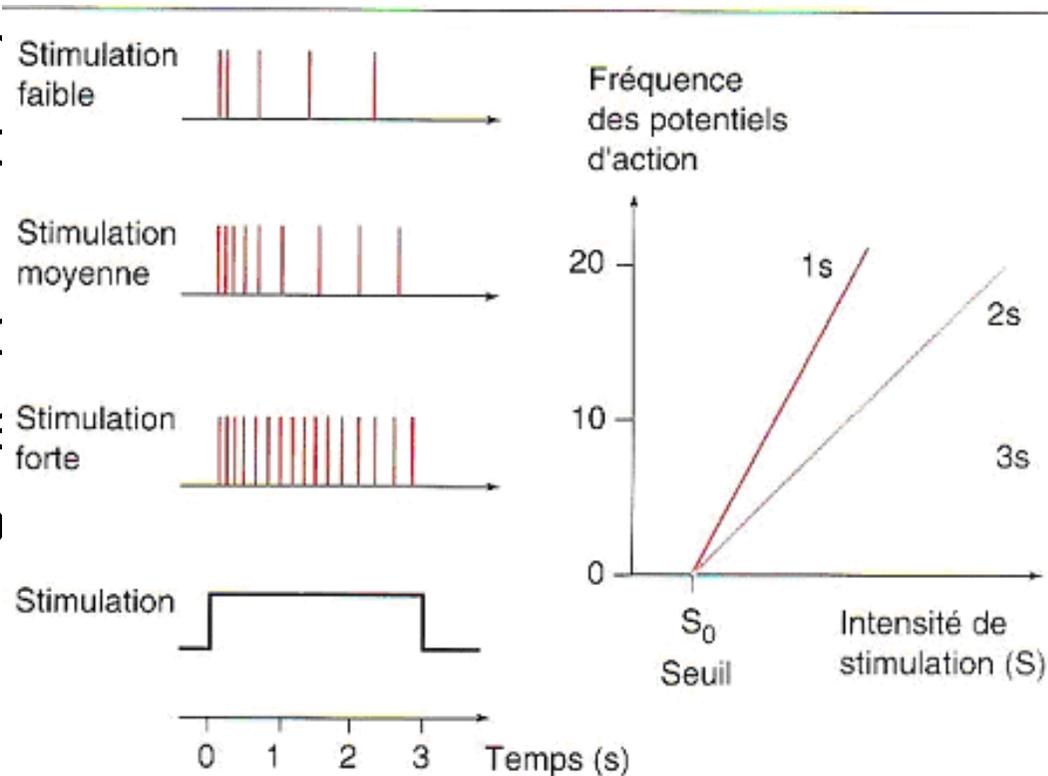
- Activation des récepteurs membranaires spécialisés :
 - Chaleur intense : Trpv (+ épices)
 - Mécanorécepteurs : TyrK, Intégrines
 - acidité (pH < 6,9) : ASIC
 - Récepteurs glutamatergiques : AMPA, NMDA
 - Récepteurs purinergiques : ATP
 - Récepteurs adrénergiques
- ⇒ Ouverture des canaux ioniques (= récepteurs ionotropiques)
- ⇒ Entrée des cations (Na, Ca)

Nocicepteurs périphériques



Transduction du signal nociceptif

- ⇒ Stimulus (mécanique)
- ⇒ Récepteur sensoriel
- ⇒ Entrée des cations
- ⇒ Dépolarisation (c)
- ⇒ Série de potentiels
- ⇒ Encodage neuro

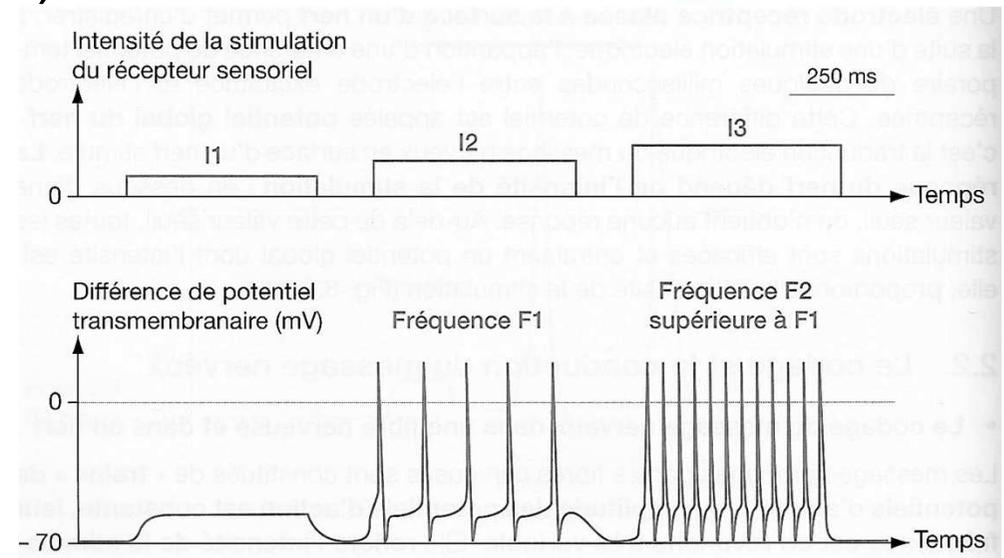
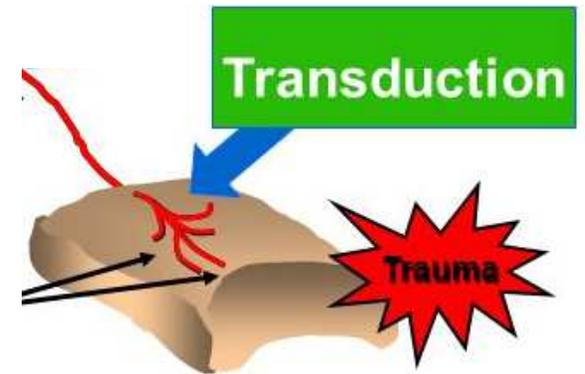


Fréquence des potentiels d'action en fonction de l'intensité de stimulation.

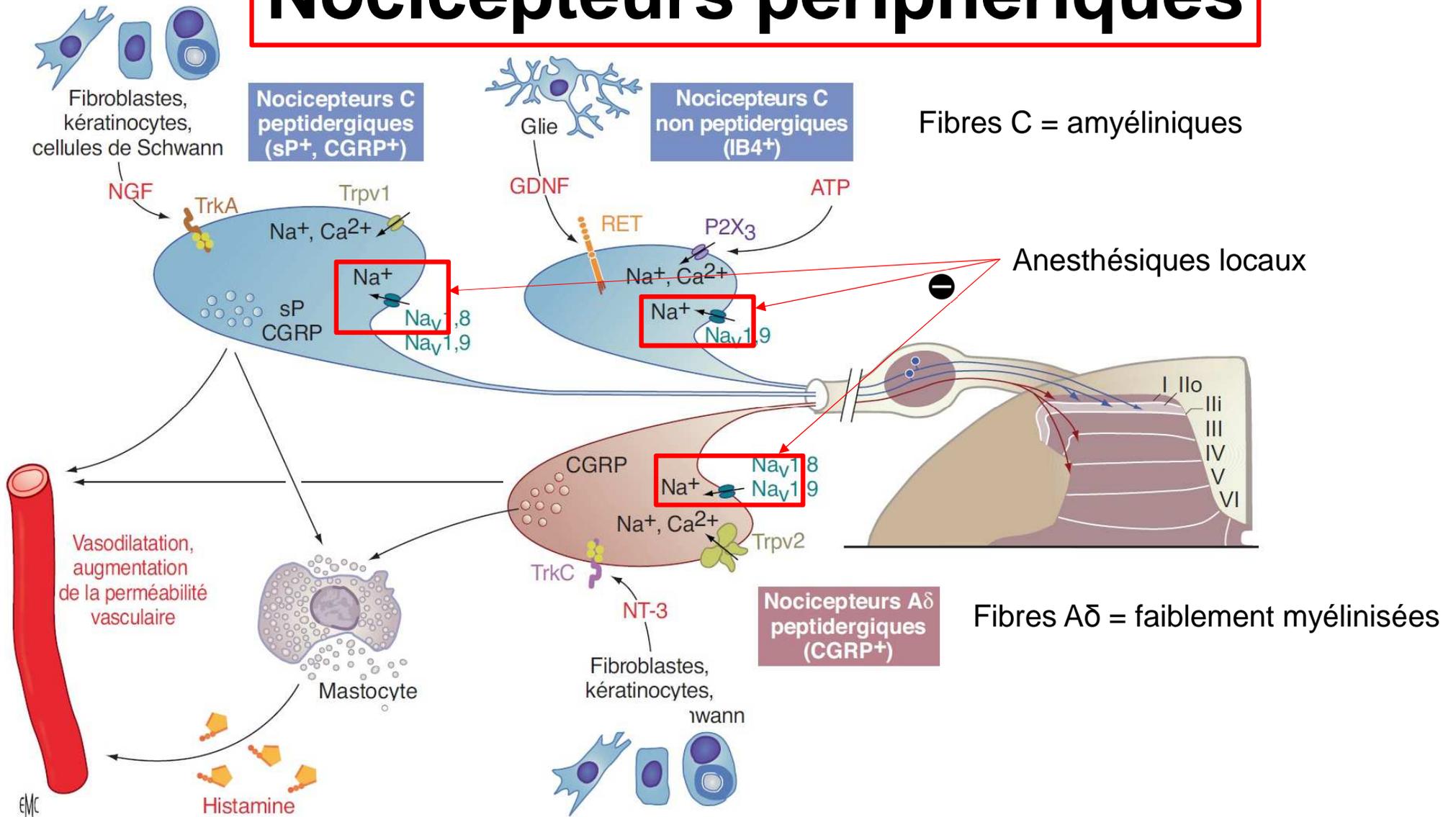


Transduction du signal nociceptif

- ⇒ Stimulus (mécanique, thermique, ...)
- ⇒ Récepteur sensoriel spécifique ionotropique
- ⇒ Entrée des cations
- ⇒ Dépolarisation (canaux Na VD)
- ⇒ Série de potentiels d'action
- ⇒ Encodage neuronal



Nocicepteurs périphériques



Le traumatisme chirurgical

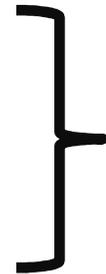
Traumatisme tissulaire

- Chirurgie = lésion tissulaire
- Touche l'organe opéré et tissus avoisinants :
- Peau, muscles, os, tendons, ligaments, organes viscéraux

↘ pH tissulaire \approx 6,8

↘ PtO₂

↗ Lactate tissulaire \approx 6mM



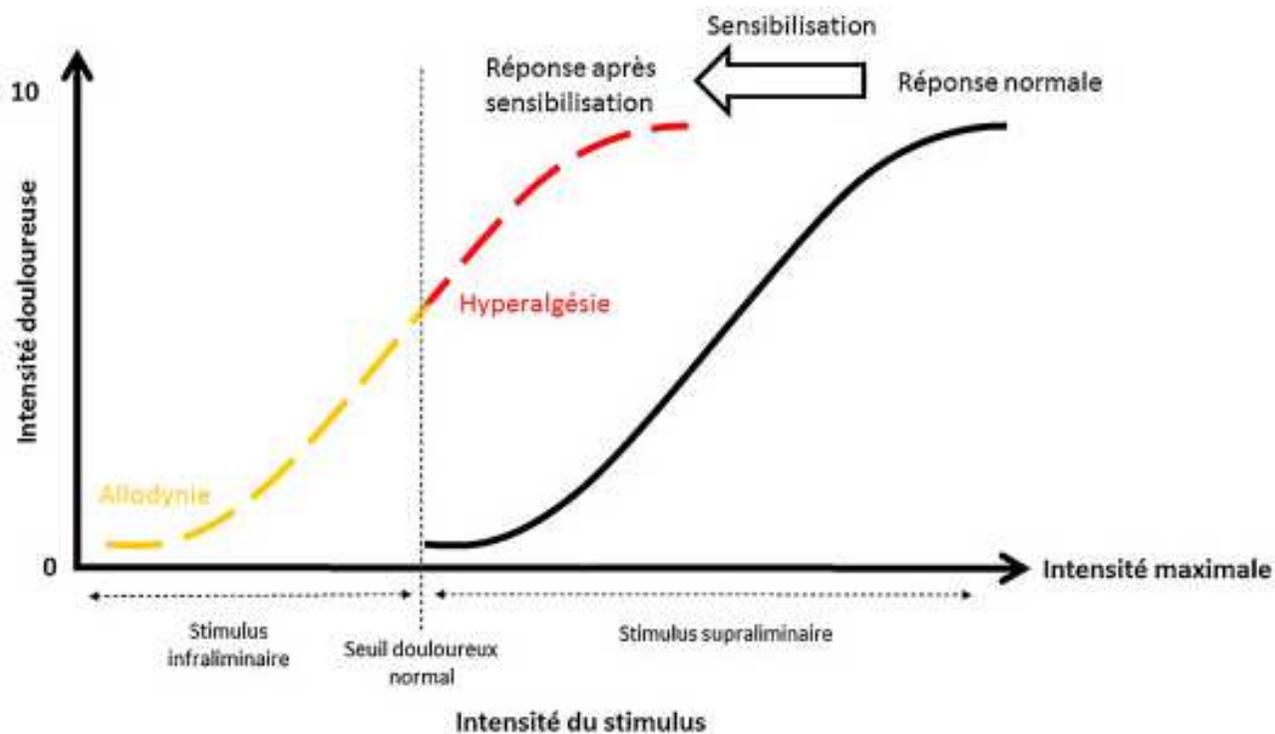
site opératoire (plusieurs jours)

Traumatisme tissulaire

- Libération H⁺ et ATP
- Canaux ioniques sensibles aux acides (ASIC3)
- Activation des fibres C musculaires et cutanées

⇒ Signal douloureux semblable à une ischémie

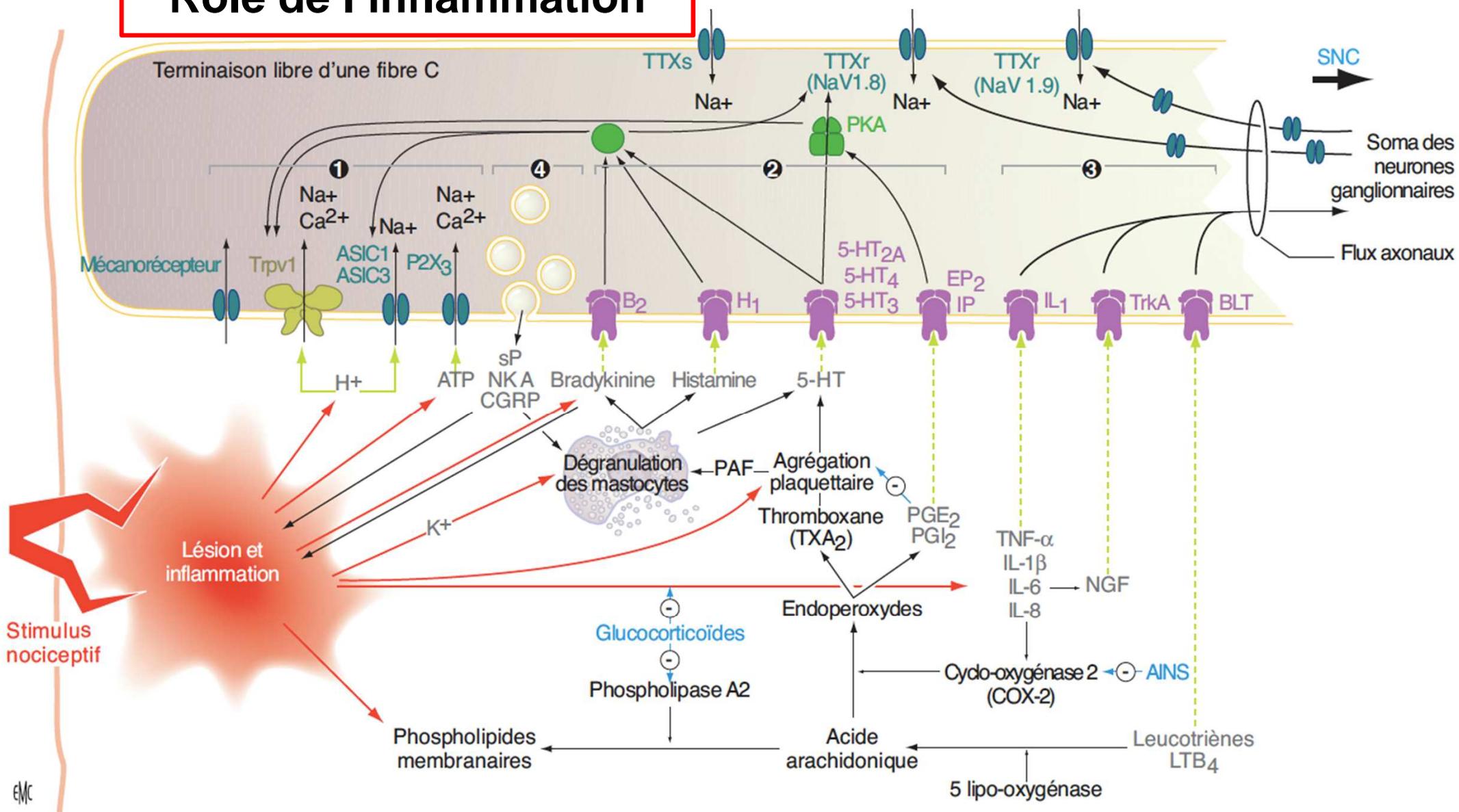
Sensibilisation périphérique



- Abaissement du seuil douloureux
- Hyperalgésie
- Allodynie
- Douleur spontanée / de repos

=> Retour à la normale après guérison

Rôle de l'inflammation

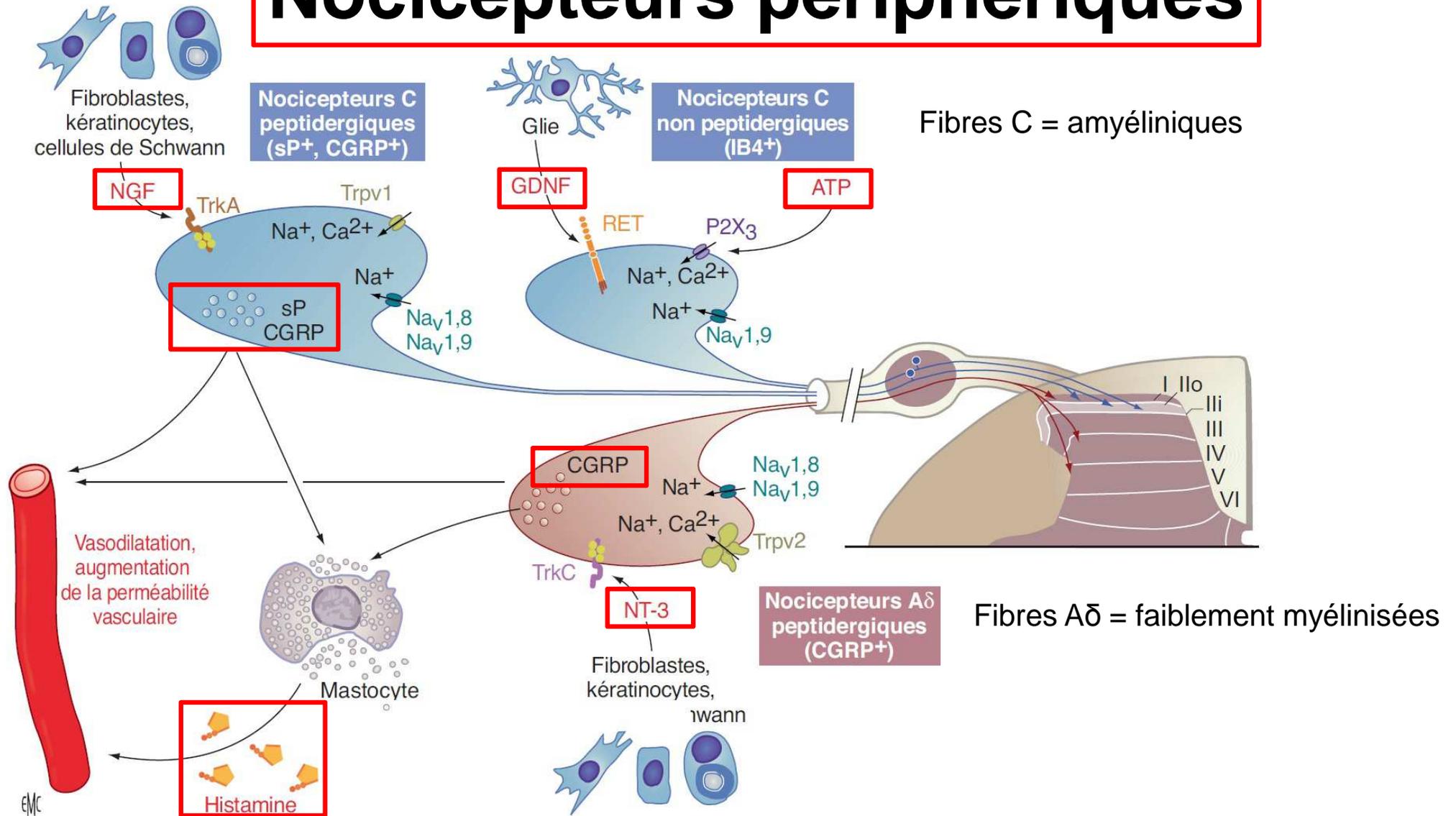


Médiateurs locaux et humoraux

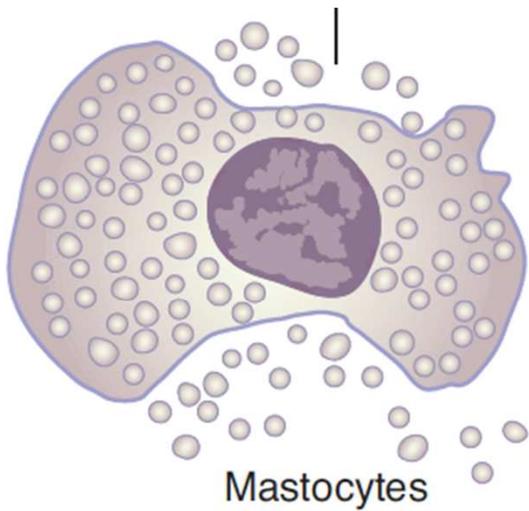
- Kinines
- Cytokines, interleukines
- Prostaglandines (Grâce à COX)
- Neuropeptides : sP, CGRP
- Facteurs de croissance :
 - facteur de croissance des nerfs (NGF),
 - facteur neurotrophique dérivé de la glie (GDNF),
 - facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)
 - neurotrophine (NT-3, NT-5),

=>Sensibilisation des nocicepteurs

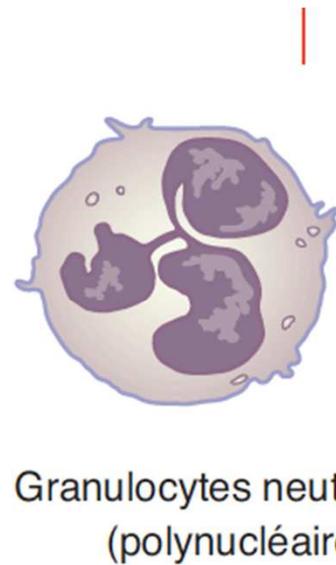
Nocicepteurs périphériques



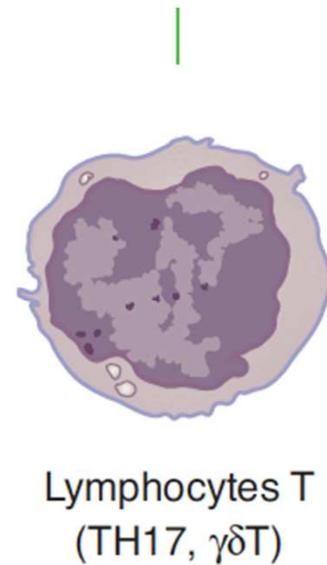
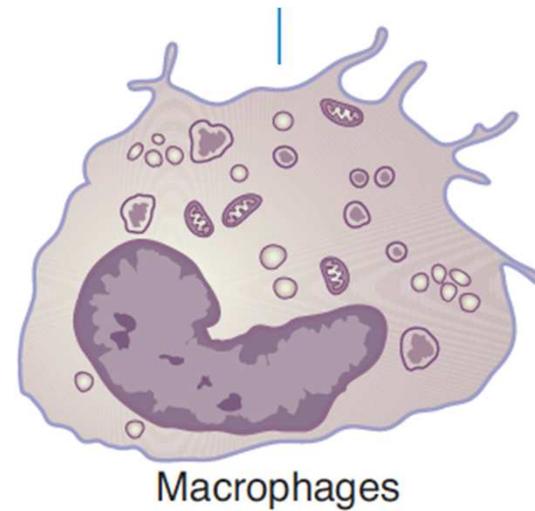
Inflammation cellulaire



Histamine
5-HT
Tryptase

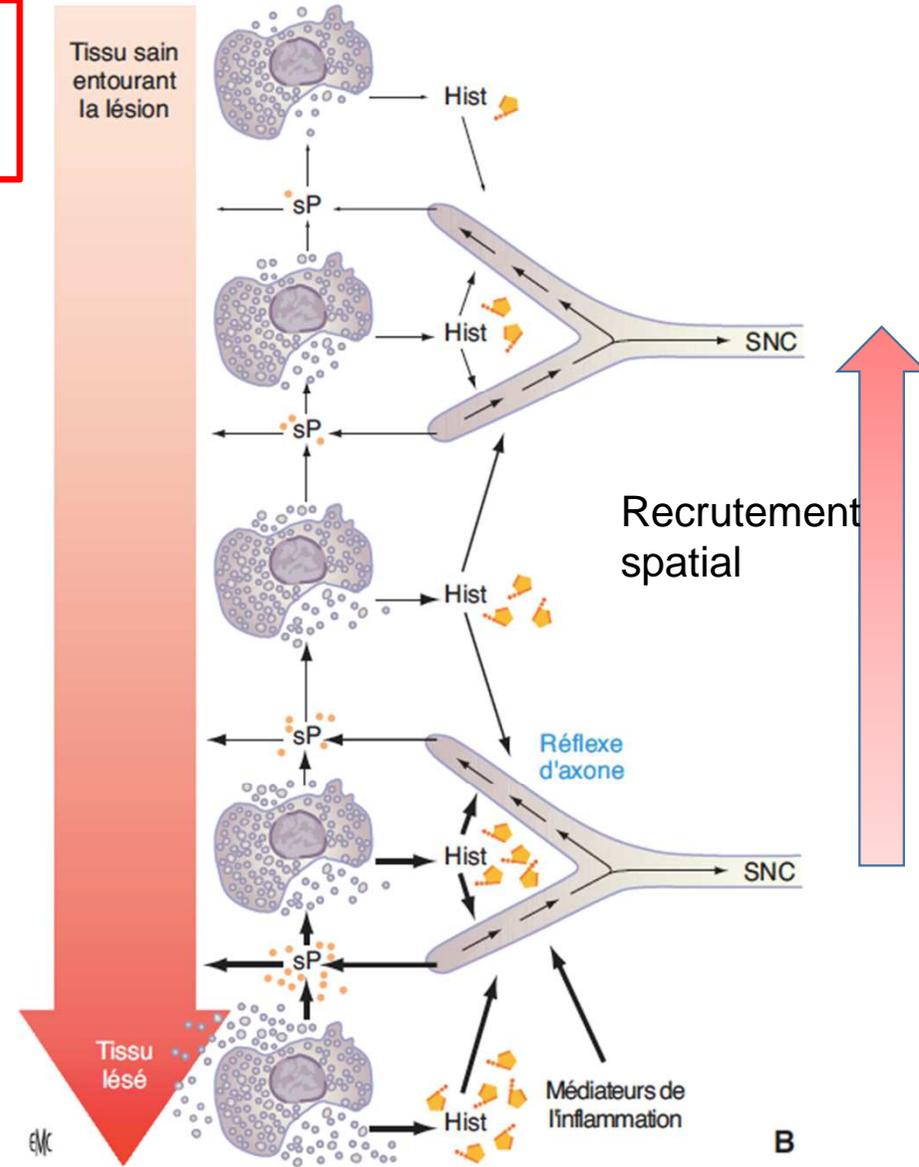
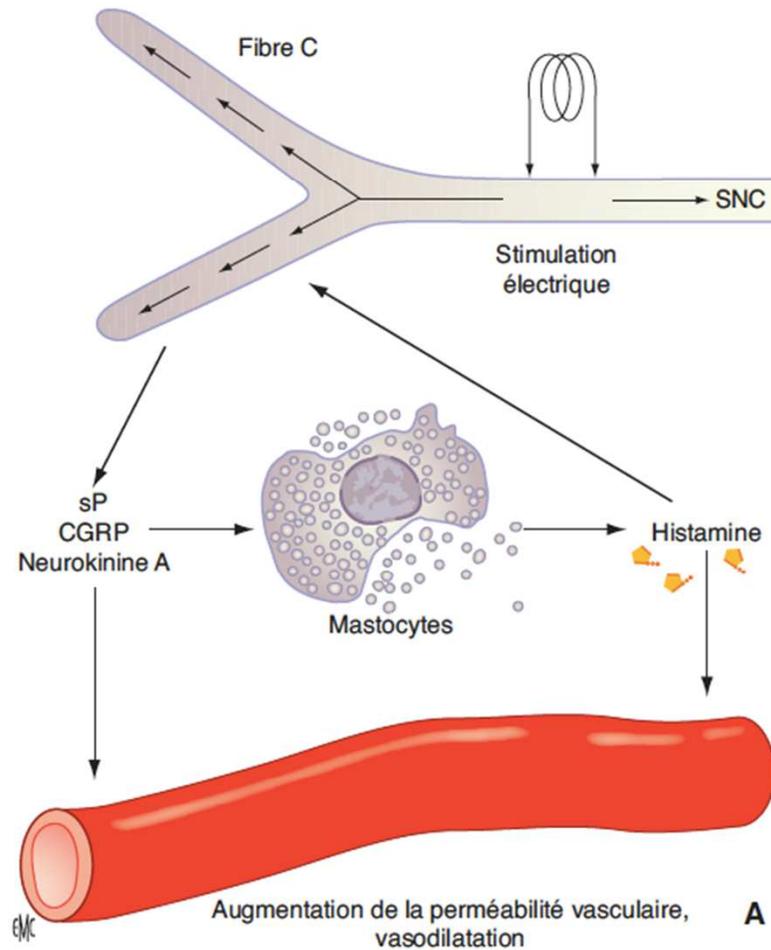


Médiateurs pro
inflammatoires
Opiïdes endogènes

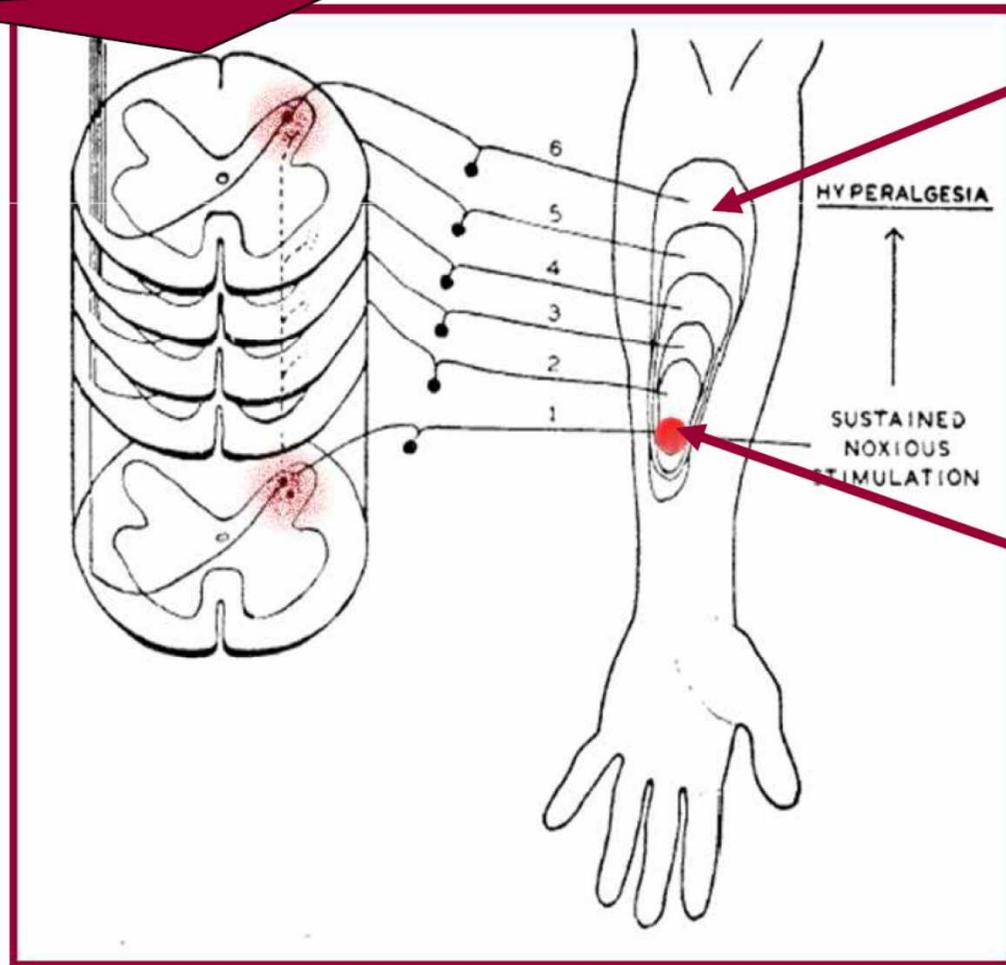


⇒ Sensibilisation périphérique

Inflammation neurogène



Hyperalgésie



Hyperalgésie secondaire

- Adjacente et s'étendant de façon centrifuge
- Localisée au **tissu non lésé**
- Caractéristiques nociceptives spécifiques
- **Influence bloc AL**

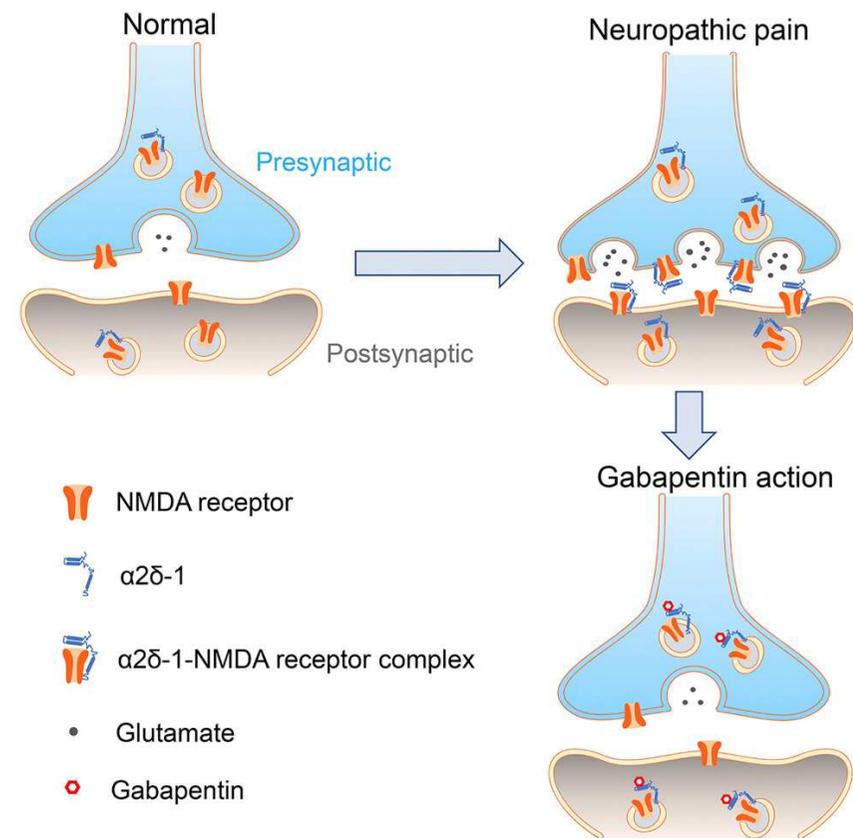
Hyperalgésie primaire

- Localisée tissu lésé
- Rougeur/Douleur brûlure
- ↓ seuil du douleur

Lésion nerveuses

- Traumatisme chirurgical d'un nerf : lésion
 - ⇒ Décharge spontanée de potentiels d'action
 - ⇒ Douleur neuropathique précoce / chronique

- Douleur neuropathique :
 - Symptômes négatifs : déafférentation
 - Symptômes positifs : « anesthésie douloureuse », décharges, paresthésies, dysesthésies, troubles nerveux sympathiques



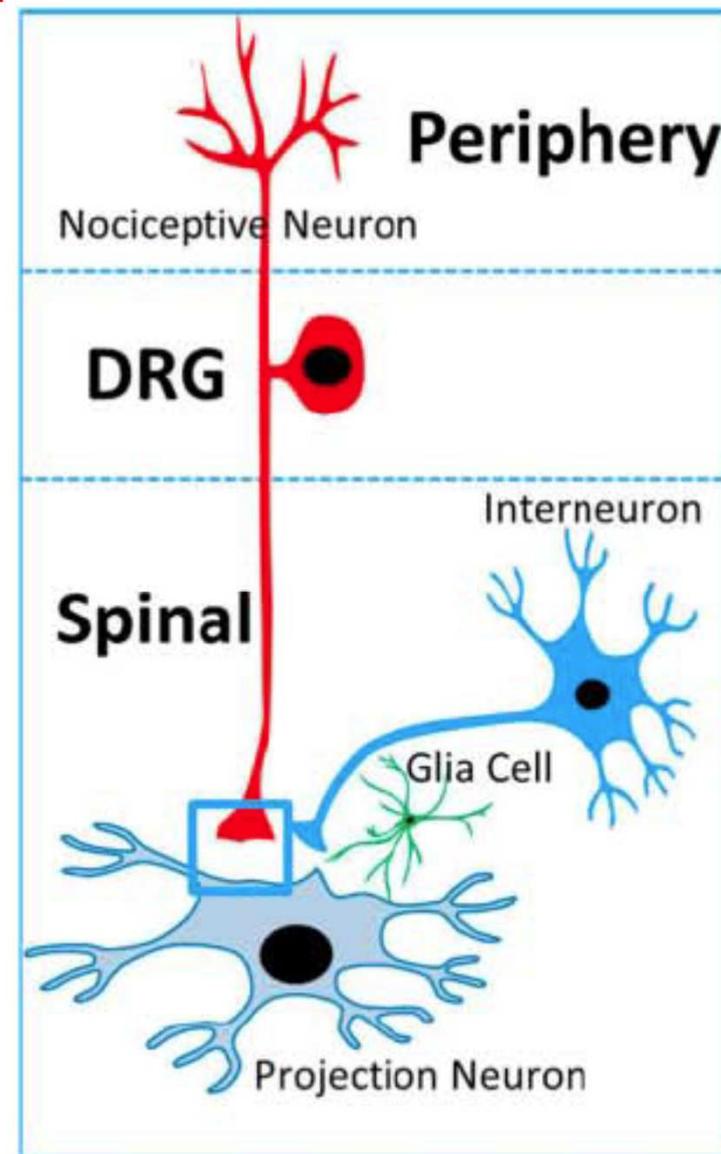
Sensibilisation centrale

Transmission de l'information nociceptive plus efficace suite à:

- ↗ de l'excitabilité neuronale,
- renforcement de l'efficacité de la transmission synaptique
- levée d'inhibition au sein des circuits nerveux nociceptifs.

↗ réponse des neurones du SNC à des stimuli d'intensité normale ou sous liminaire

Amplification de l'intensité douloureuse



Sensibilisation centrale

Stimulations nociceptives intenses répétées

Libération massive de Glutamate et de Substance P

Activation des récepteurs NMDA et NK1

Augmentation Ca^{2+} intracellulaire

Diminution GABA (Excitotoxicité par stimulation excessive)

Stimulation des microglies

Activation des protéines kinases

Destruction d'interneurons inhibiteurs

Libération de BDNF

Modification des protéines membranaires

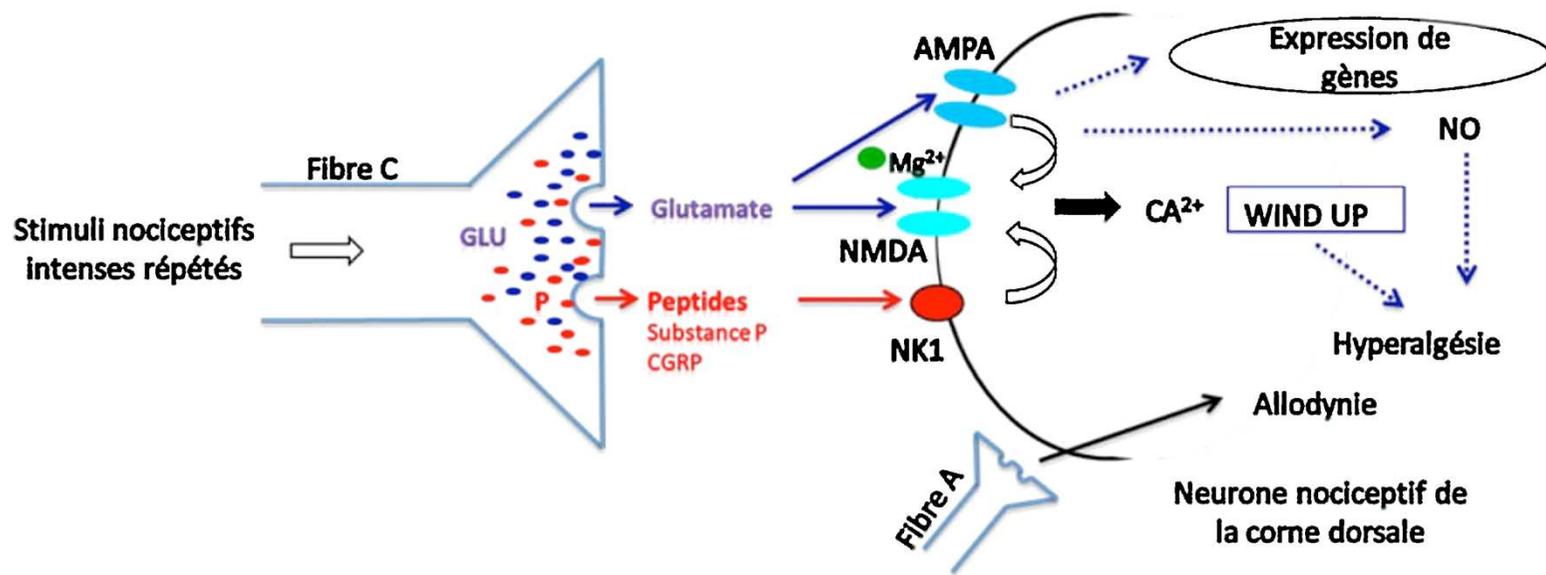
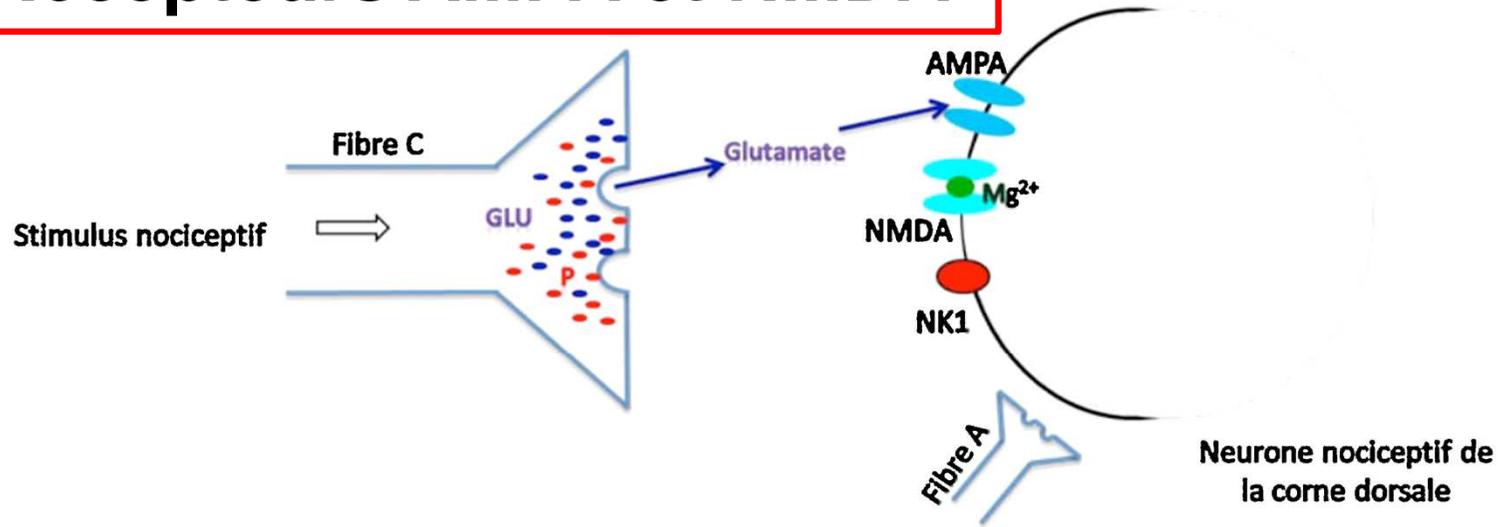
Réduction/inversion des inhibiteurs GABA et GLY

Libération d'agents pro-inflammatoires (TNF)

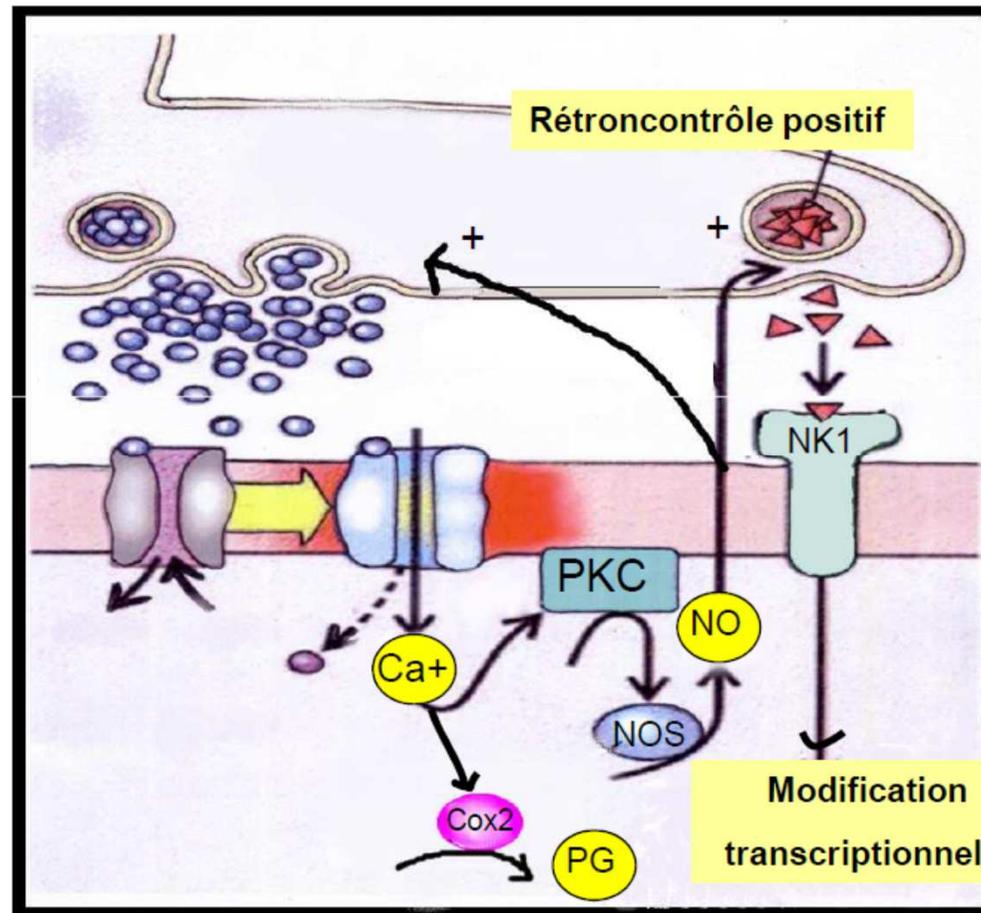
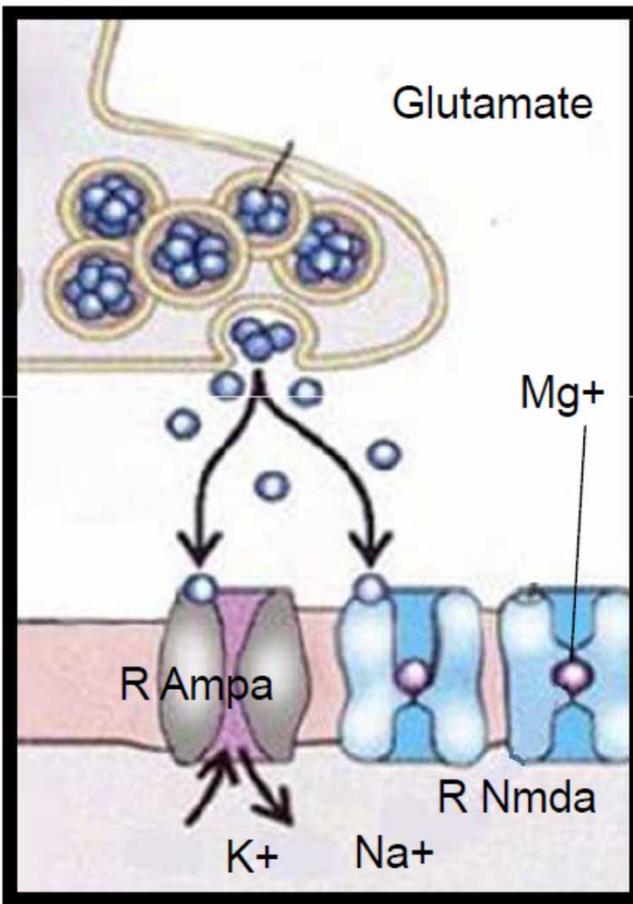
Hyper-excitabilité des neurones nociceptifs

Activation de la NO synthétase

Récepteurs AMPA et NMDA



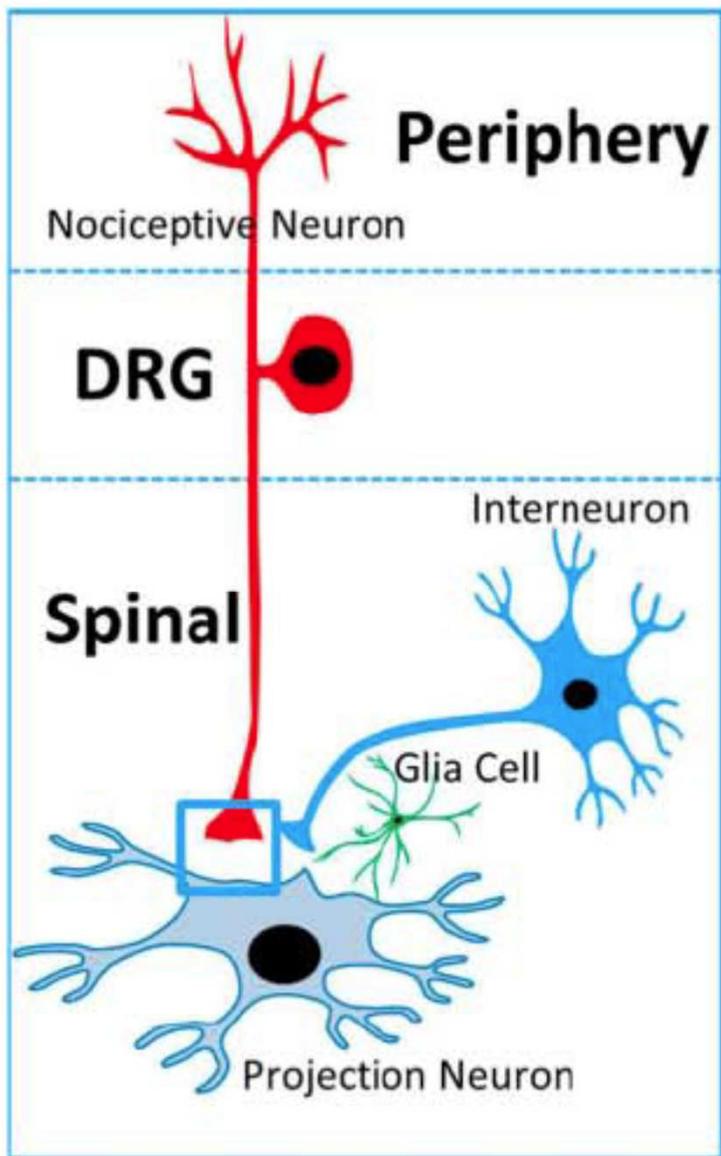
Rôle du récepteur NMDA



Cfos Cjun, Cox2
Nk1
BDNF/ErkB

Sensibilisation centrale

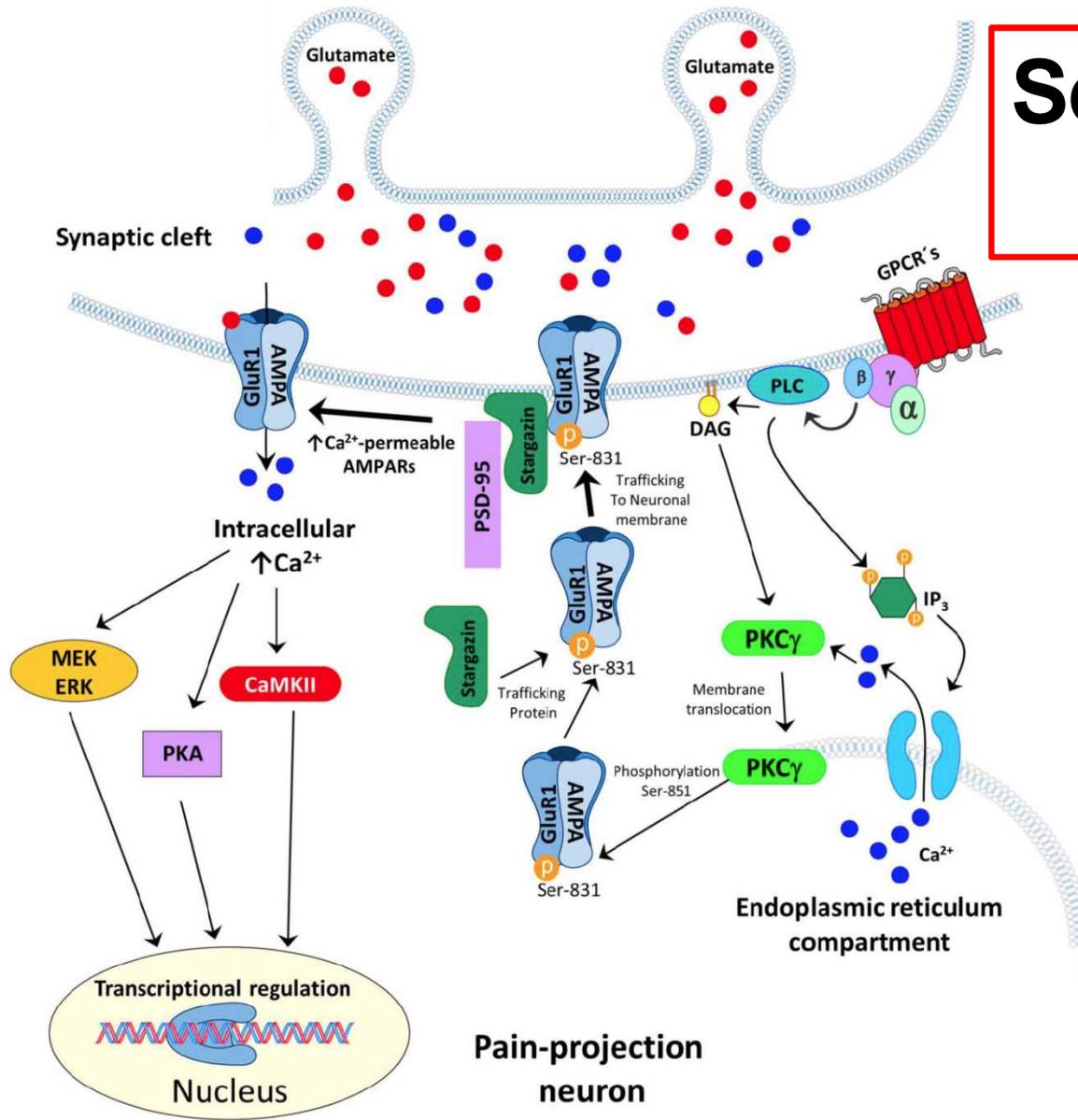
- Dépend de nombreux facteurs :
 - Localisation du site opératoire
 - Étendue de la lésion
 - Facteurs humoraux et récepteurs (glutamate et AMPA)
 - Mécanismes inhibiteurs
 - Analgésie
 - Stress



Sensibilisation spinale

- Entrées nociceptives en per et post-opératoire
- ⇒ Réponse de neurones nociceptifs du SNC (moelle et encéphale)
- ⇒ Amplification de l'intensité douloureuse

Sensibilisation spinale Récepteur AMPA

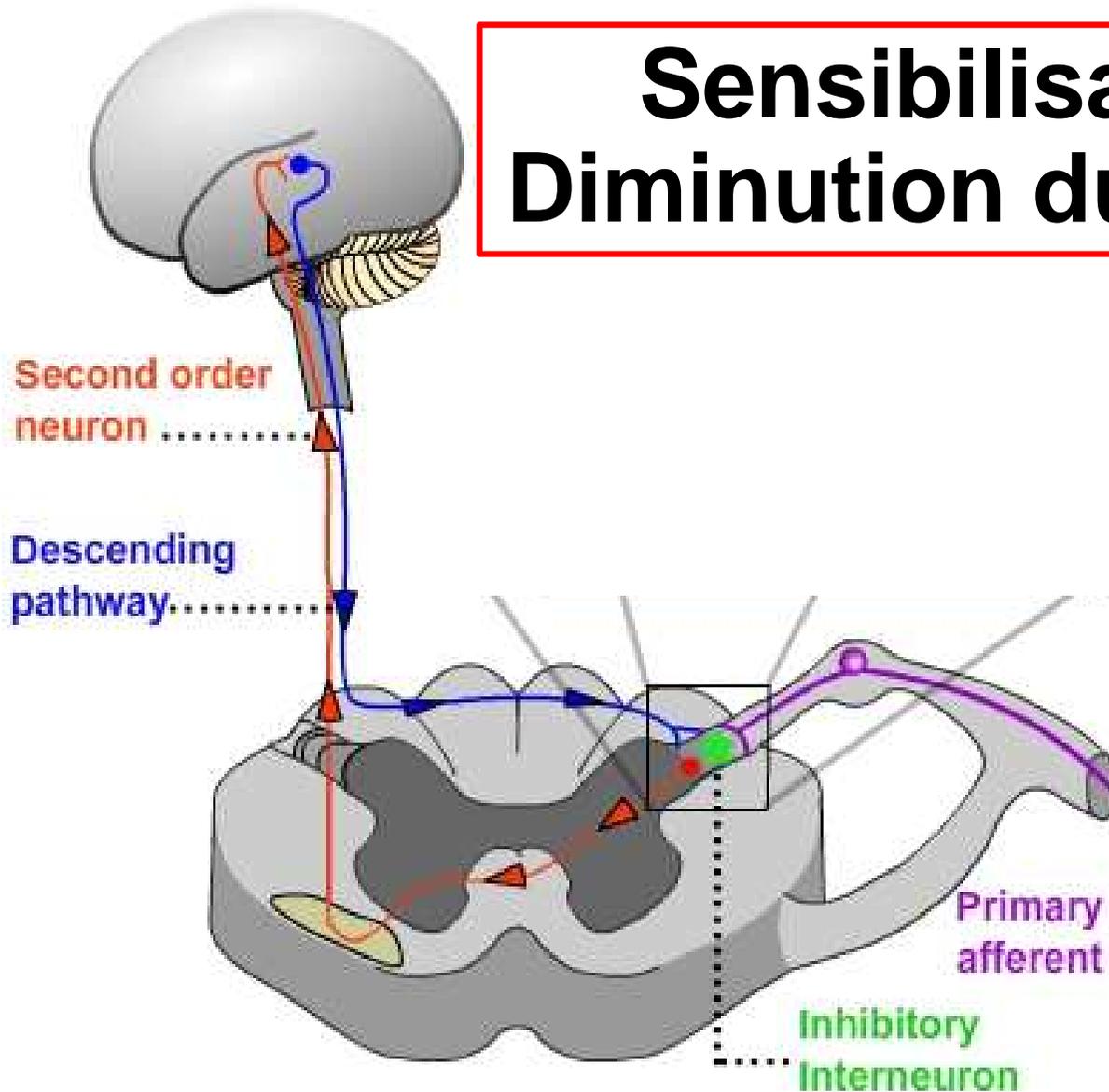


- Médiateur de la sensibilisation centrale spinale
- Contribue à la douleur et l'hyperalgésie après incision

- Phosphorylation sous-unité GluR1 (via PKC γ)
- GluR1 up-régulé par stargazine dans la moelle ipsilatérale à la lésion

⇒ Entrée du Ca²⁺ dans le neurone à travers les récepteurs AMPA

Sensibilisation centrale : Diminution du tonus inhibiteur



- Prévention de la sensibilisation centrale après chirurgie :
=>via des adrénoccepteurs- α spinaux,
=>via des récepteurs GABA (inhibiteurs)
- Stimulation des transporteurs de glutamate (excitateurs)

Sensibilisation centrale :

Autres molécules

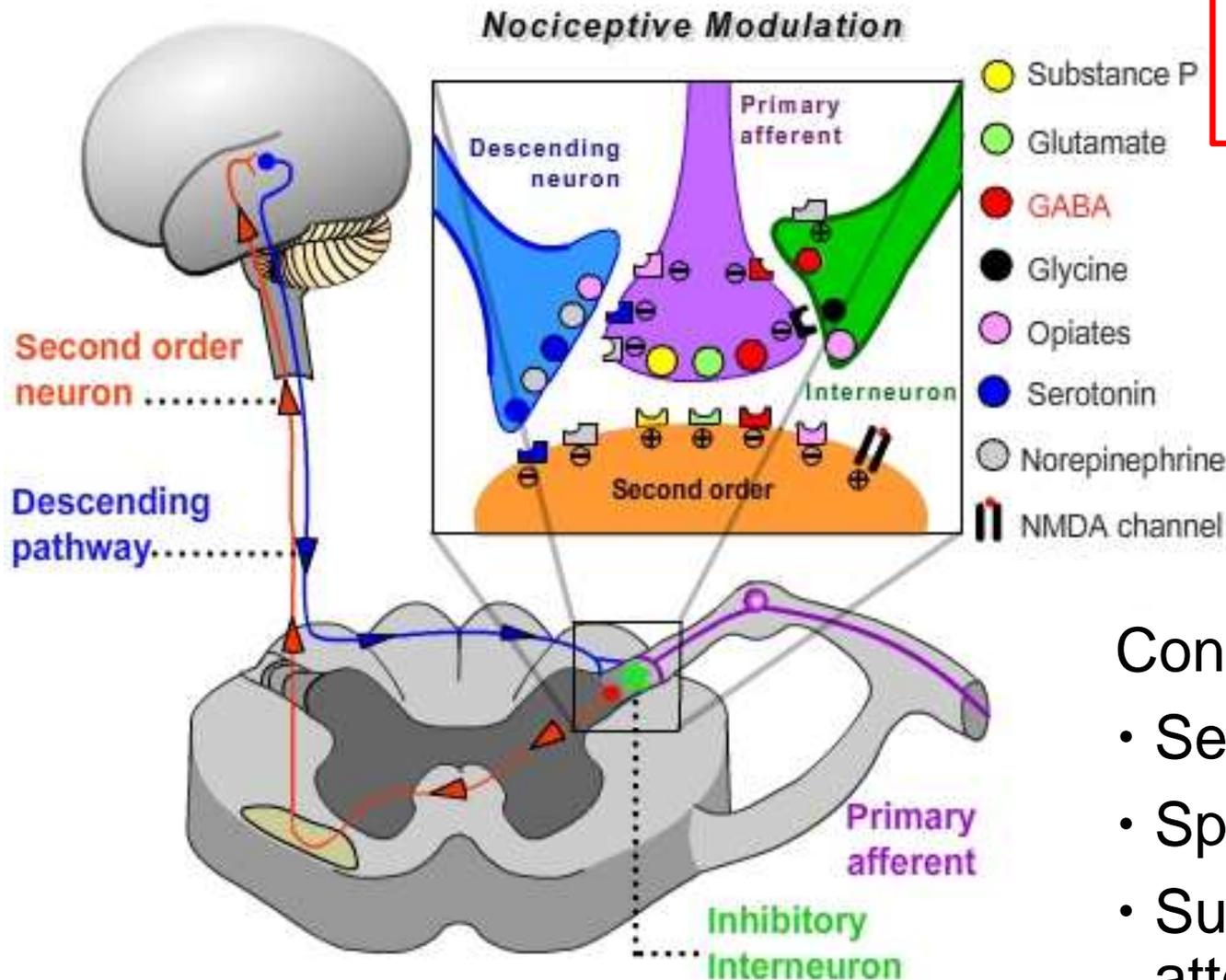
- Phosphorylation des kinases régulant le signal extra cellulaire (ERK)
- BDNF
- TNF α ,
- iNOS,
- la protéine kinase phosphatase activée par le mitogène (MKP)3,
- la monoamine oxydase (MAO) B,
- le récepteur Toll-like (TLR) 4,
- cyclooxygénase (COX) 2

Sensibilisation centrale :

Role du thalamus

- Role du thalamus
 - Neurotransmission GABA
 - Hyperalgésie
 - Douleur chronique

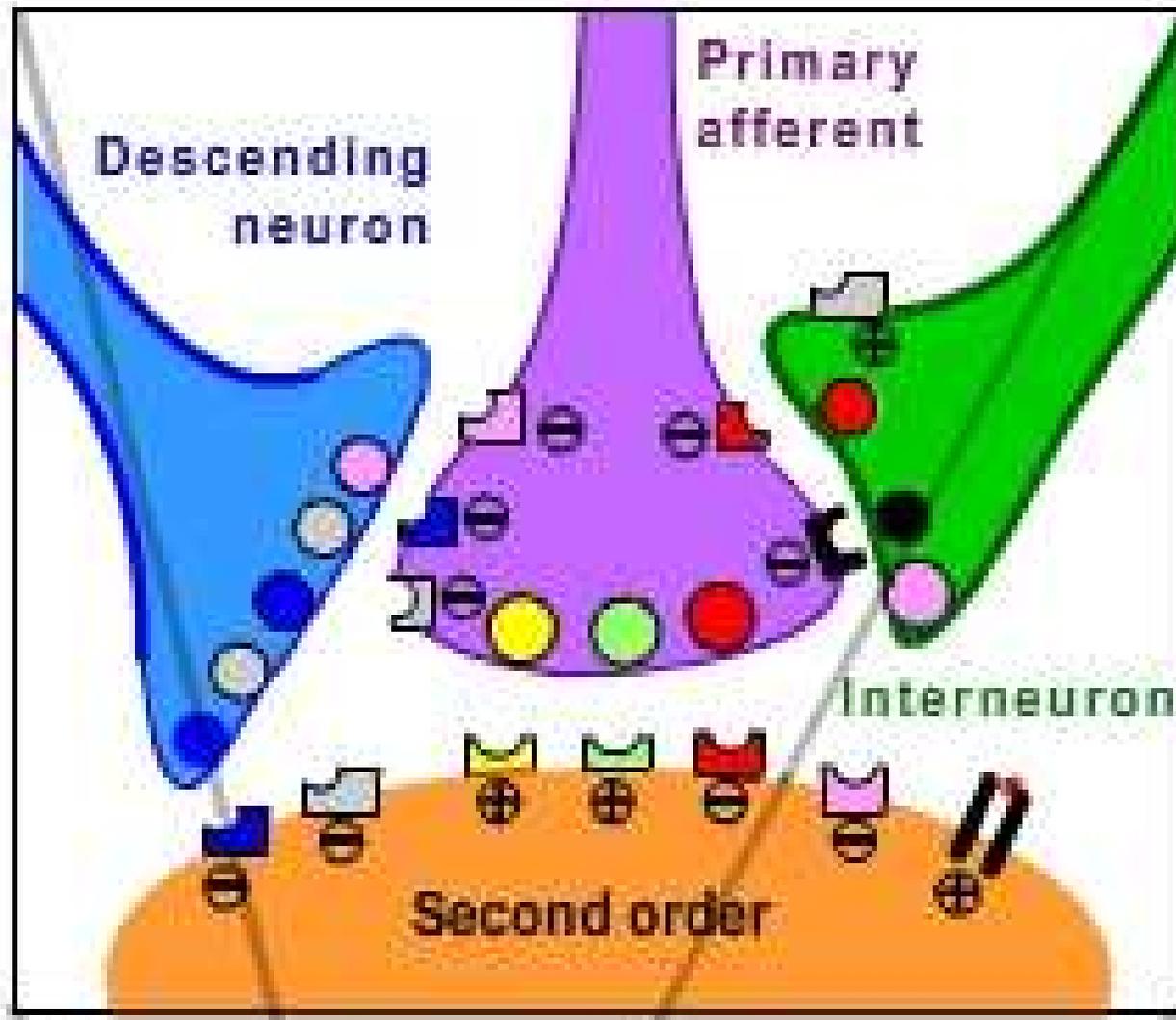
Modulation



Contrôles inhibiteurs :

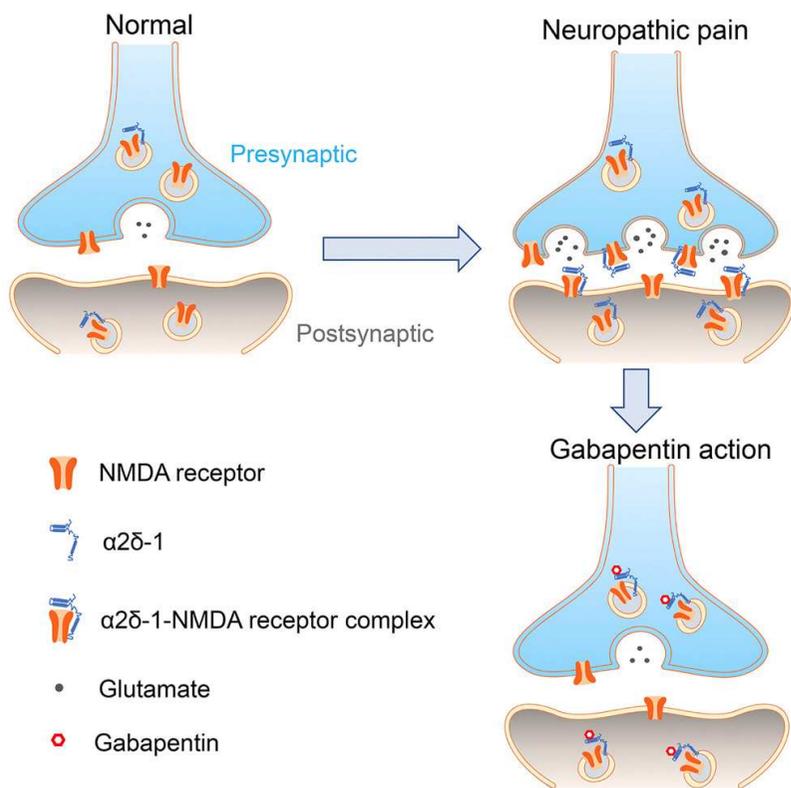
- Segmentaires : gate control
- Spinale : voie descendante
- Supra spinale : tolérance et attention

Modulation



- Substance P
- Glutamate
- GABA
- Glycine
- Opiates
- Serotonin
- Norepinephrine
- ▮ NMDA channel

Rôle des antalgiques



- Réduction de la sensibilisation périphérique :
 - AINS : inhibition COX \Rightarrow \searrow Concentration Prostaglandines
 - Effet synergique avec le paracétamol
 - Corticoïdes : effet anti-émétique, anti inflammatoire et analgésique
- Réduction de la sensibilisation centrale
 - Antagonistes NMDA :
 - Kétamine : effet analgésique et anti hyperalgésique
 - Magnésium ?
- Réduction des douleurs neuropathiques :
 - Gabaergiques : inhibition canaux Ca VD ($\alpha 2\delta$) du SNC
- Anesthésiques locaux : blocage canaux Na VD

Traitement de la douleur

- La plupart du temps, différents analgésiques avec différents mécanismes d'action, incluant de préférence des techniques d'anesthésie locale, doivent être combinés pour atteindre une synergie additive, pour diminuer les effets secondaires et pour réduire la réaction de stress périopératoire.

Conclusion : **Douleur aiguë post-opératoire**

- Fréquente
- Excès de nociception + inflammation + neuropathique
- Sensibilisation périphérique et centrale
- Hyperalgésie + allodynie + douleur de repos
- Analgésie multimodale