

Physiologie de la douleur

Dr H.Batoz

Cours IDE

Définition

- Qu'est-ce que la douleur?
 - « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en rapport avec une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite dans les termes d'un tel dommage »

International Association for the Study of Pain

- Multiples composantes
 - Motrices, verbales, végétatives, sensori-discriminatives, cognitives..

Définition

- Ce qui veut dire
 - La douleur n'est pas proportionnelle à la gravité d'une lésion tissulaire
 - Certaines lésions n'entraînent pas de douleur
 - Il existe des douleurs sans lésion tissulaire
 - La douleur n'est pas qu'une sensation, c'est aussi une émotion...

Définitions

- Nociception
 - Activité chimio-électrique (Sherrington)
 - caractérise un stimulus dont l'intensité entraîne des réactions de défense visant à sauvegarder l'intégrité de l'organisme
- Nocicepteurs
 - Récepteurs nerveux préférentiellement sensibles aux stimulations nociceptives
- Stimulus nociceptif
 - Stimulation d'intensité suffisante pour activer nocicepteurs

Définitions

- Douleur \neq nociception
 - nociception ne fait pas intervenir la nature consciente de la douleur (Ex: rôle nociceptif de l'AG en bloquant les réactions douloureuses peropératoires)

Définitions

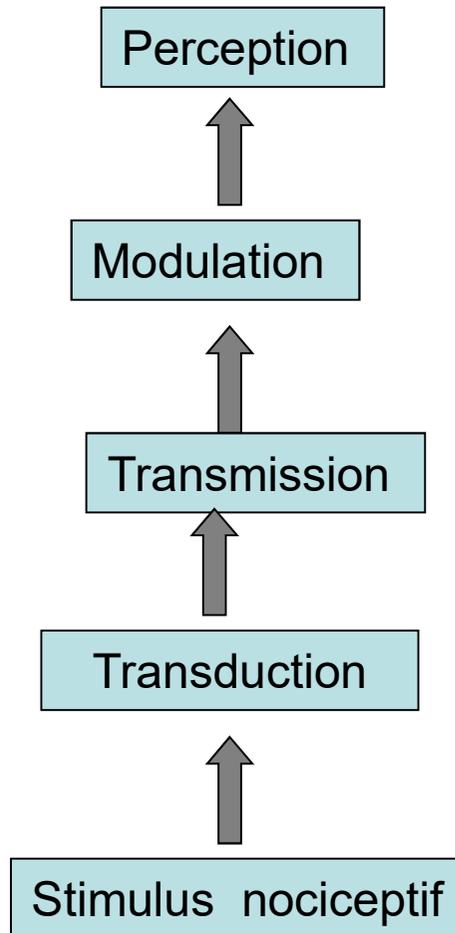
- La douleur aiguë
 - Processus physiologique « d'alarme »
 - Avertit sujet qu'un stimulus « nociceptif » menace intégrité physique
 - Mise en jeu de mécanismes de défense
 - localisation et mesure intensité du stimulus (caractère sensori-discriminatif)
 - Composante affective, cognitive (modification de l'attention, anticipation, mémorisation)
 - Réactions motrices, verbales, végétatives (tachycardie, HTA...)
 - Dérèglement de ce système nociceptif
 - Excès de nociception ou lésion neurologique sur voies nociceptives
 - Facteurs neurophysiologiques, psychologiques, comportementaux et sociaux



Transformation du Sp initial « douleur aiguë » en douleur chronique

Schéma général

- Du stimulus...à la douleur



Stimulus nociceptif

Stimulus nociceptif

- Stimulus nociceptif
 - Stimulation d'intensité suffisante
 - Pour activer nocicepteurs
 - Voire produire une lésion tissulaire
- Stimuli directs
 - Mécaniques; thermiques; chimiques
- Indirects
 - Substances algogènes: histamine, sérotonine, bradykinine, PGE2, Pg...
- Un stimulus nociceptif devient algogène lorsqu'il provoque une douleur

Cas particuliers

- Un stimulus non nociceptif peut devenir algogène
 - Allodynie
- Un stimulus nociceptif peut donner une réponse amplifiée
 - Hyperalgésie
- Douleur sans stimulus nociceptif
 - Douleur fantôme

La douleur: une exception

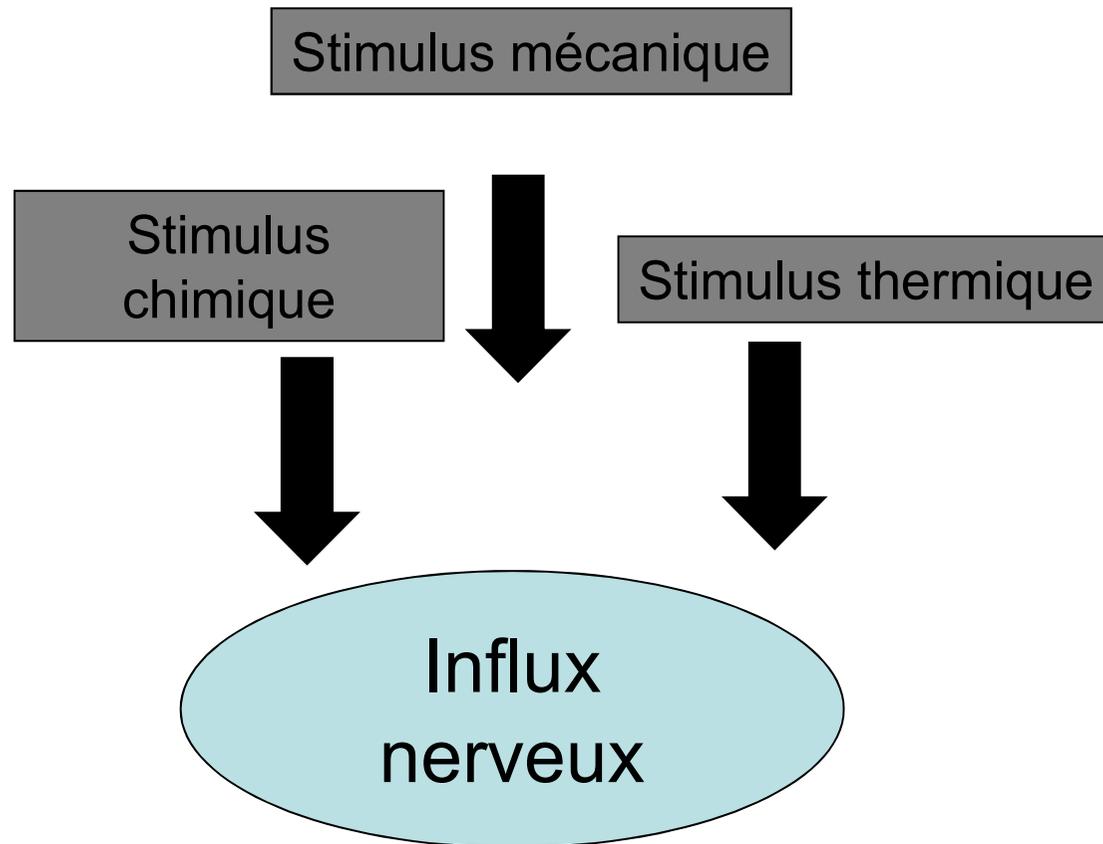
- La douleur est donc bien un cas particulier dans l'univers des sensations
- Elle n'est pas définie par la stimulation mais par ses conséquences

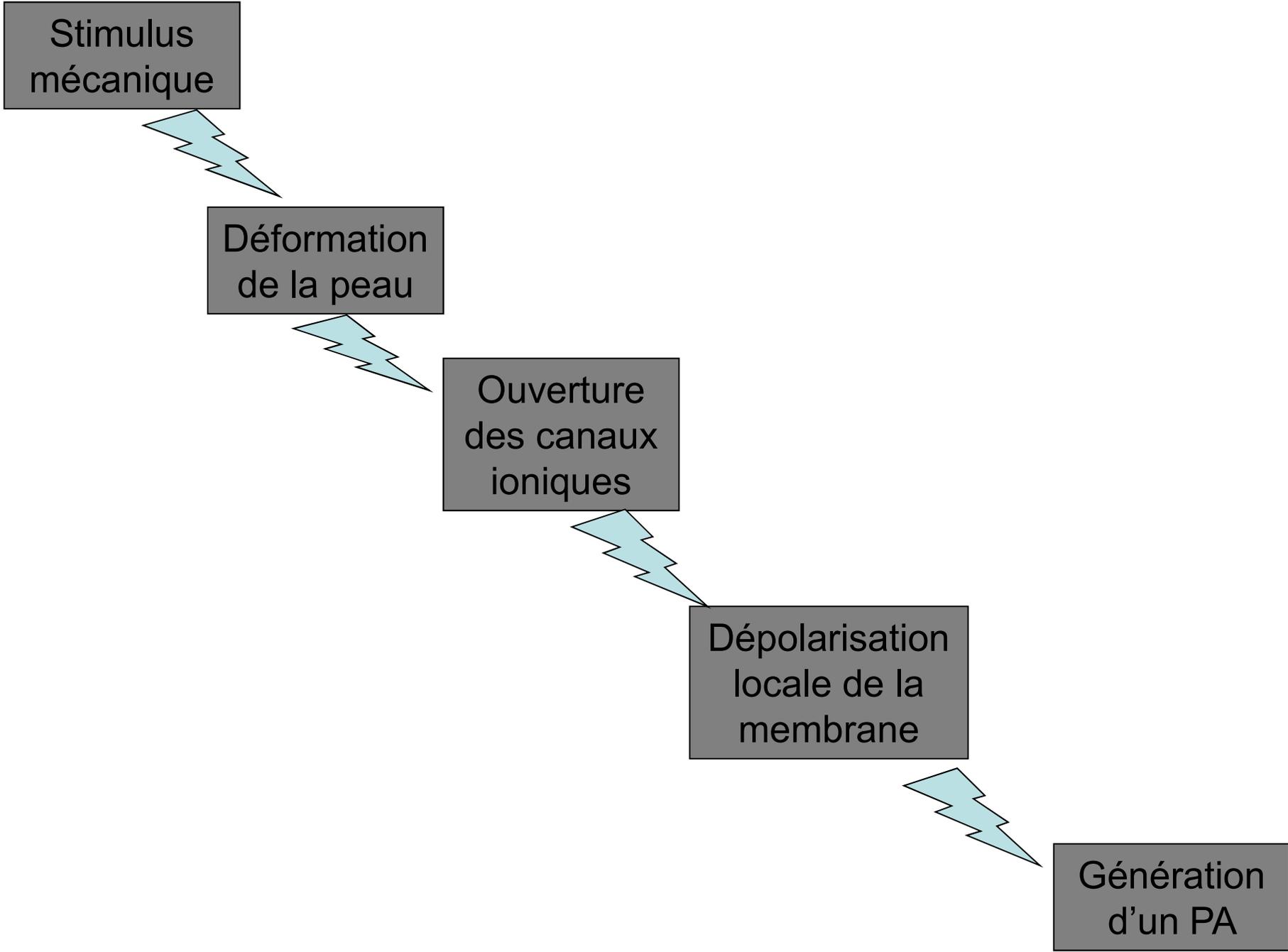
Transduction

Récepteurs nociceptifs

- Nocicepteurs
 - Pas de structure individualisée
 - Extrémité libre des fibres nerveuses peu ou pas myélinisées (fibres A δ et C)
 - Stimulés par différentes énergies, polymodaux
 - S'activant pour des stimulations de forte intensité
 - Pouvant être sensibilisés
- Nocicepteurs silencieux
 - Activés uniquement en cas d'inflammation

Transduction





Fibres affectant directement ou indirectement la perception de la douleur

- Fibres $A\delta$
- Fibres C: représentant 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées
- Fibres $A\beta$
 - Conduction du tact épicrotique = afférences non nociceptives
 - Rôle dans la modulation de la douleur
 - Si on les bloque: la douleur augmente
 - Si on les stimule: la douleur baisse

Classification des nocicepteurs

- Messages nociceptifs générés au niveau terminaisons libres fibres sensibles A δ (calibre fin 2-5 mm, faiblement myélinisées) et C (calibre très fin, amylinisées, conduction lente)
- Peau: fibres C type polymodal (répondant stim thermiques, méca, chimiques..)
- Muscles, articulations, viscères: R polymodaux A δ et C (pas spécifiquement nociceptif mais multiples régulations)

Phénomène de double douleur

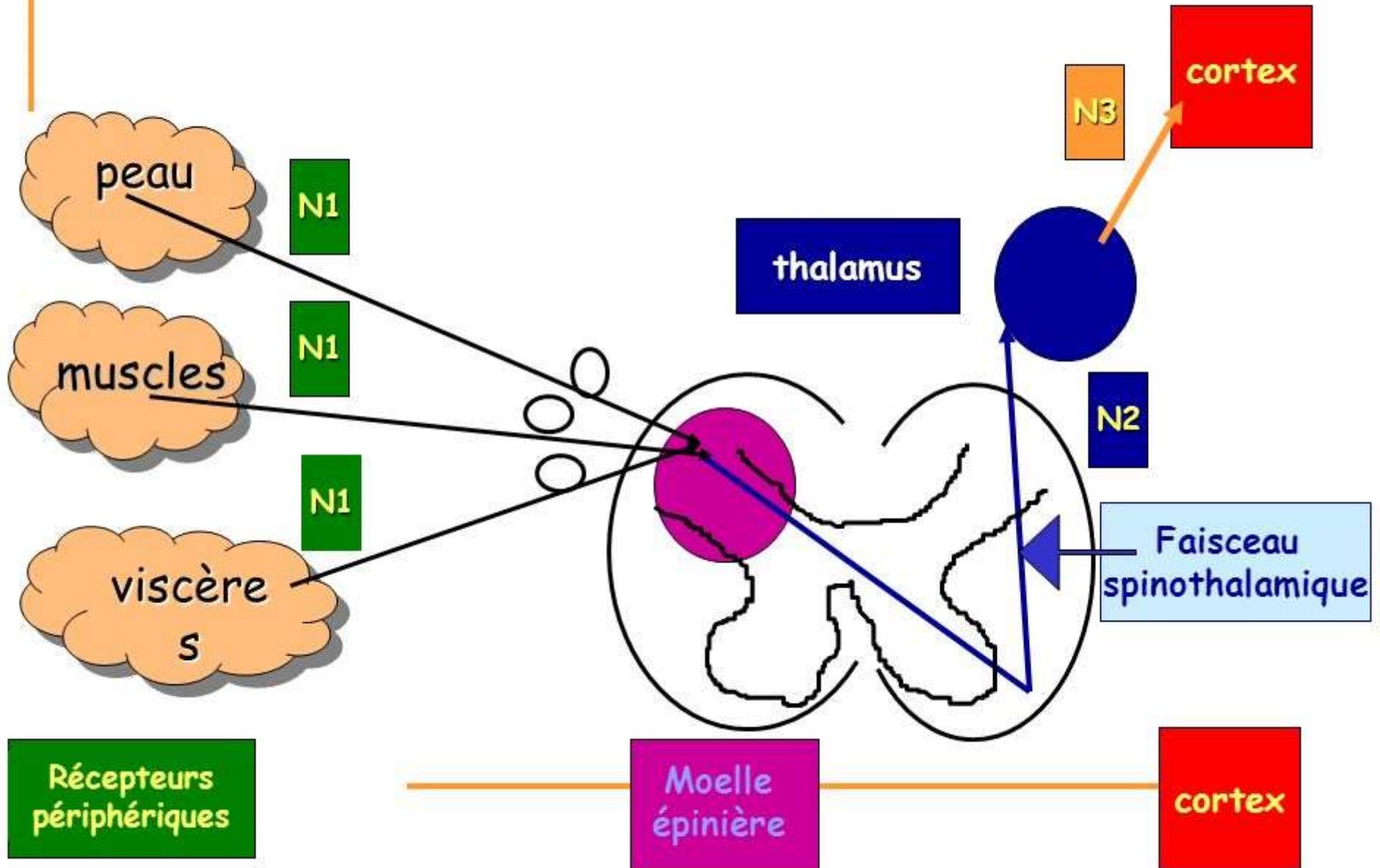
- Après une stimulation algique cutanée
- Première douleur
 - Sensation brève et localisée semblable à une sensation de piqûre
 - Activation des fibres A δ qui possèdent des petits champs récepteurs et conduisent rapidement l'information nociceptive
 - Alerte d'une menace, permet de réagir rapidement
- Deuxième douleur
 - Sensation plus tardive et plus diffuse, sensation de brûlure
 - Activation des fibres C, possédant des champs récepteurs plus diffus et conduisant plus lentement l'information
 - Message de protection de la région lésée

Transmission

Transmission du message nociceptif

1. De la périphérie à la moelle épinière
2. De la moelle au thalamus
3. Du thalamus au cortex

Les voies de la douleur



Étape 1

de la périphérie à la ME

- Après activation, le message nociceptif emprunte les fibres du 1^{er} neurone
 - Fibres A δ et C
- Jusqu'au ganglion spinal où se trouve son corps cellulaire
- Gagne la ME par la racine POST
- Se termine dans la corne POST où à lieu la synapse avec le 2^{ième} neurone

A l'arrivée...

- Diffusion du message
 - Les fibres fines A δ et C s'étalent sur 1 à 6 segments dans la substance blanche dorso-latérale
 - Puis se terminent dans les couches I, II et V de la corne POST
 - Cette diffusion sur plusieurs étages réduit la « netteté » du message douloureux
 - Mélange avec d'autres infos
 - Non nociceptives
 - Issues d'autres territoires

Puis...

- Transmission de l'information
 - Vers le cerveau
 - Vers d'autres étages de la moelle
 - Vers la partie ANT de la moelle qui contient les motoneurones commandant les activités réflexes

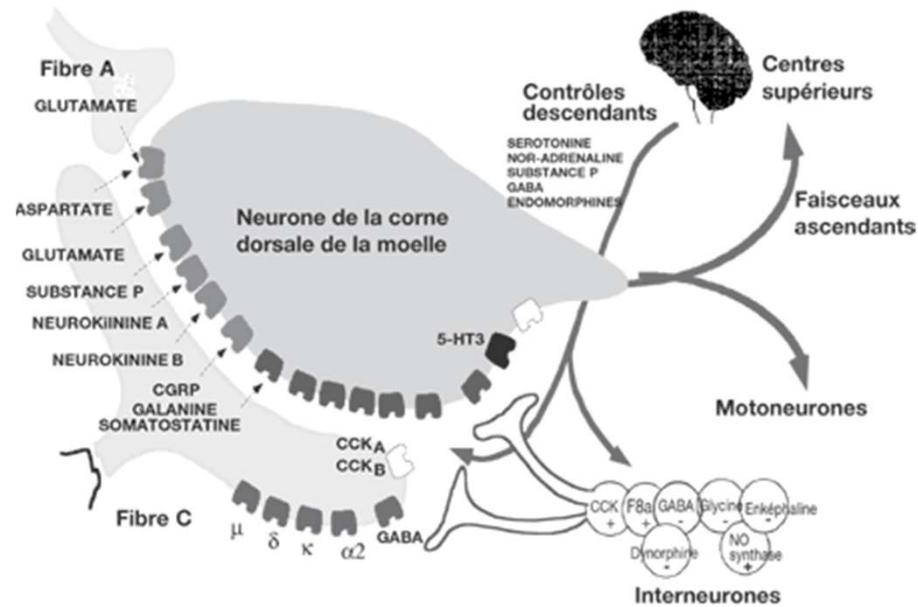
A l'arrivée...

- Dans la moelle, les fibres périphériques font synapse avec 2 types de neurone
 - Les neurones nociceptifs spécifiques
 - Situés dans les couches superficielles I et II
 - Les neurones nociceptifs non spécifiques
 - Répondent aussi à des stimulations non nociceptives
 - Situés dans les couches profondes de la corne dorsale de la moelle (couche V)
 - Des fibres afférentes primaires, provenant de territoires cutanés ou viscéraux, peuvent faire synapse avec un même neurone de projection

La moelle épinière : un carrefour

- Le message douloureux est mélangé à d'autres types d'informations...
 - La convergence viscéro-somatique explique l'existence des douleurs projetées
- Et si la moelle était un des lieux clés de la modulation du message douloureux???

La moelle épinière : un carrefour



Étape 2: de la moelle au thalamus

- Le deuxième neurone
 - Traverse la ligne médiane par la commissure grise antérieure
 - Chemine dans le cordon antéro-latéral de la moelle en formant les faisceaux
 - Spino-thalamique
 - Aspect sensori-discriminatif de la douleur
 - Spino-réticulo-thalamique
 - Aspect émotionnel de la douleur
 - Spino-(ponto)-mésencéphalique

Étape 3: du thalamus au cortex

- Neuromatrice de la douleur
 - Cortex somesthésique
 - Cortex préfrontal
 - Système limbique

Cortex somesthésique

- Aire somesthésique primaire SI
= gyrus post-central ou pariétale ascendante
 - Reçoit les axones des neurones thalamiques
 - Somatotopie
- Aire somesthésique secondaire SII

Cortex préfrontal

- Responsable du **caractère désagréable** de la sensation douloureuse
- Participe 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)

Systeme limbique

- Rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives
- Participe également à la réaction émotionnelle en contexte de douleur

Mécanismes de modulation

Modulation de la douleur

- A tous les niveaux, de la périphérie au cortex, le message nociceptif peut être modulé
- Il existe des mécanismes excitateurs et des mécanismes inhibiteurs du signal nociceptif
- Ces phénomènes de modulation sont classés selon l'origine des mécanismes qui leur donne naissance
- On distingue classiquement
 - Les contrôles segmentaires
 - Les contrôles supra-spinaux

Contrôles segmentaires

- Corne dorsale de la moelle
 - Siège important de modulation du message nociceptif
 - Joue le rôle de filtre
 - Convergence de nombreux mécanismes modulateurs
- Deux mécanismes principaux de modulation de la douleur
 - Théorie du « gate-control »
 - Récepteurs aux endorphines

Théorie du « gate-control » (Melzack et Wall)

- Les messages tactiles véhiculés par les fibres A β bloquent les informations nociceptives véhiculées par les fibres A δ et C à leur entrée dans la ME, et leur ferment la porte
- La transmission des messages nociceptifs dépend d'interactions entre messages inhibiteurs et excitateurs
- La stimulation non nociceptive sur le territoire douloureux atténue la douleur ressentie
 - C'est une inhibition segmentaire

Récepteurs aux endorphines

- Les couches superficielles de la corne post sont particulièrement riches en R opioïdes
- Beaucoup de ces R sont des terminaisons des fibres afférentes primaires
- Signification fonctionnelle encore obscure
- Mais efficacité potentielle démontrée
 - Injection intrathécale de faibles doses de morphine
 - **puissante analgésie**

Nouvelles perspectives thérapeutiques

- 2 cibles pour le traitement de la douleur
 - Suppression des messages excitateurs
 - Renforcer les contrôles inhibiteurs
- Théorie de « gate-control » suggère un renforcement possible des contrôles inhibiteurs passant par
 - La stimulation répétée et non douloureuse
 - d'une zone proche de la zone douloureuse (ou zone douloureuse elle-même)
- En pratique: la TENS, frottement, massage, eau chaude/froide...

Mécanismes de contrôle supra-spinaux

- Nombreux et pas tous bien connus
- Exercés depuis
 - Le tronc cérébral
 - Le thalamus
 - L'hypothalamus
 - Le cortex

Modulation de la douleur

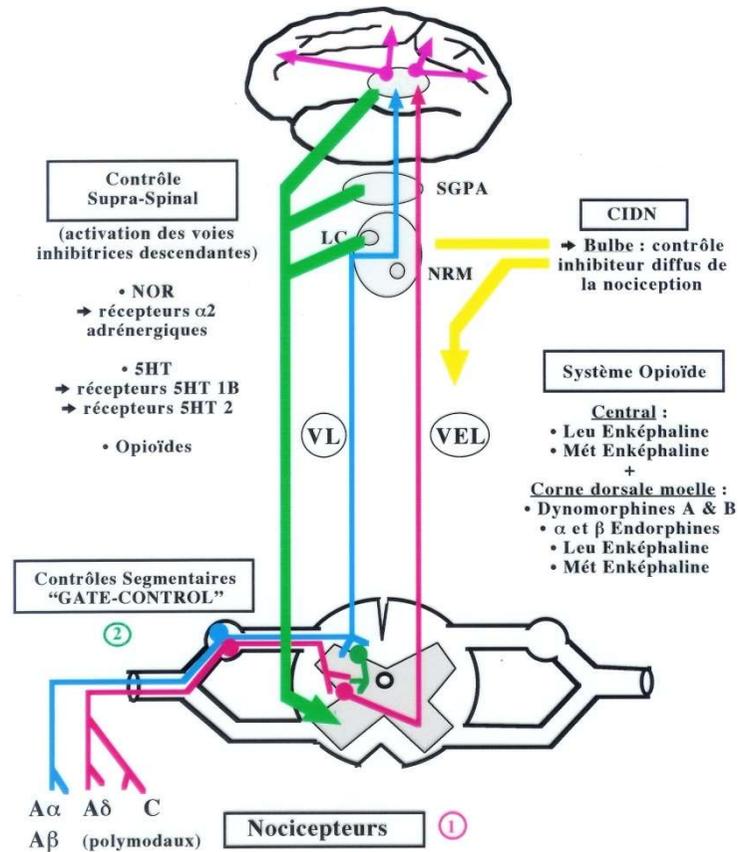


Figure 2 : Systèmes de contrôle de la douleur
 (CIDN = contrôles inhibiteurs diffus de la nociception; NOR = noradrénaline; 5HT = 5-hydroxy-tryptamine ou sérotonine; VL et VEL = voies lemnisciales et extra-lemnisciales; SGPA = substance grise péri-aqueducale; LC = locus caeruleus; NRM = nouveau raphé magnus)

Voies descendantes inhibitrices

- Voies inhibitrices descendant du TC vers la corne dorsale de la ME
- Mise en évidence
 - Stimulation localisée de la substance grise péri-aqueducule et de la région bulbaire ventro-médiane induit une profonde analgésie
- Origine de cette analgésie
 - Libération de sérotonine et d'opioïdes endogènes dans les couches superficielles de la corne post
- La stimulation d'autres régions du TC est capable d'inhiber la transmission spinale des messages douloureux

Contrôles thalamiques

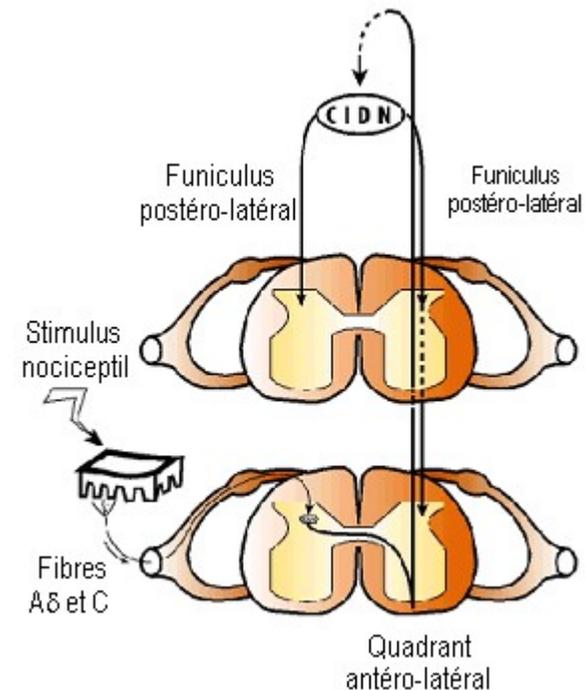
- Zone de filtrage moins connue
- 2 théories
 1. Il pourrait exister une sorte de « gat-control » thalamique
 2. Rôle du noyau réticulaire qui exercerait un contrôle inhibiteur sur les noyaux du thalamus

Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

- En présence d'une douleur, la stimulation nociceptive d'une autre partie du corps entraîne des contrôles inhibiteurs descendants à l'origine d'une analgésie: les CIDN
- Les CIDN sont sous-tendus par une boucle complexe faisant intervenir des structures supra-spinales (boucle spino-bulbo-spinale)

Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

- Une stimulation douloureuse est capable dès le 1^{er} relais médullaire (par inhibition des neurones convergents) de déprimer une douleur préexistante
- Mécanisme d'action de l'acupuncture?



Perception

Perception

- Intégration par le cerveau de toutes les données conduisant ou non à une sensation douloureuse
- La douleur c'est TOUJOURS dans la tête!!

Le nouveau-né et la douleur?

Ce qui s'est dit pendant trop longtemps...

- Incapacité physiologique de ressentir la douleur
 - Car immaturité du SNC et du cortex
 - Myélinisation pauvre des voies nerveuses
- Pas de mémoire de la douleur: « ils oublient vite »
- Il est dangereux de leur administrer des antalgiques

Ontogénèse des voies de la douleur

- Ontogénèse

- Apparition des premiers récepteurs nociceptifs à 7 SA (région péribuccale)

Poids < 1 g Taille = 5-7 mm

- 20 SA: toute la surface cutanéomuqueuse
- fibres nerveuses $A\delta$ en premier mais immatures
- fibres C ensuite
- parfois, le circuit existe mais
- il n'y a pas encore les neurotransmetteurs (à partir de 12 SA)

Ontogénèse des voies de la douleur

- Les voies spino-thalamo-corticales
 - débutent à 6 SA
 - atteignent le thalamus entre 14 et 20 SA
 - au niveau du cortex à partir de 17 SA → 26 - 30 SA
- Les circuits des influx nerveux nociceptifs sont « fonctionnels » entre 24 et 30 semaines de la vie foétale

Ontogénèse de la douleur

- Mais les systèmes sont immatures...
 - Immaturité des filtres inhibiteurs médullaires centraux:
 - Augmente vulnérabilité des fœtus et NNé à la douleur
 - Myélinisation incomplète
 - Champs récepteurs mal définis

La douleur doit être prise en charge dès la naissance de l'enfant quelque soit son âge gestationnel

Ontogénèse de la douleur

- 1ers systèmes inhibiteurs à partir de 12 SA
 - enképhalines
 - récepteurs mu, kappa, delta
- Systèmes inhibiteurs se développent surtout après la naissance
 - Augmentation très importante des seuils douloureux dans les 6 premiers mois de vie
 - Surtout si évènements nociceptifs répétés+++
 - Analyse de la NIRS et EEG : altération activité corticale pendant ponction veineuse au talon

Ontogénèse de la douleur

- Ontogénèse des récepteurs opioïdes
 - Au départ: seulement R κ et μ
 - Distribution diffuse au niveau de la ME
 - Diminution progressive des R μ et localisation au niveau des couches superficielles de la moelle dorsale
 - Prédominance des R κ à la naissance
 - Intérêt des agonistes κ chez NNé? (chez le rat: morphine plus efficace)
 - Distribution différente des R
 - R μ au niveau de toute la corne dorsale au départ

Ontogénèse de la douleur

- « Effets secondaires » de la douleur en période néonatale
 - réponses physiologiques et comportementales
 - En recherche: analyse des modifications des hormones de stress et des mesures d'activité corticale
 - Effets à long-terme
 - Sensibilisation à la douleur avec altération future de la réponse à la douleur (augmentation de la réponse à la douleur) et possible altération de développement SNC (circoncision sans AG ou chirurgie néonatale)
 - Exemple: sucre (diminue la réponse à la douleur) mais ne prévient pas des effets délétères de douleurs répétées

Au total

- Organisation neuro-anatomique fonctionnelle
 - Entre la 24^{ième} et la 30^{ième} semaine de la vie fœtale
 - Pour véhiculer l'influx nociceptif de la périphérie aux structures centrales
- L'immaturité du SN touche surtout les filtres inhibiteurs
- Période néonatale: haute vulnérabilité vis-à-vis de la douleur
- Utilisation d'antalgiques
 - N'engendre pas de complications, réduit au contraire leur survenue