

Université d'Oran 1

Faculté de médecine

Deuxième année médecine

Module de physiologie

Physiologie de la douleur

Dr Selouani

M.A en Neurophysiologie clinique

Année universitaire 2019-2020

I/-Introduction :

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.

II/- Définition de la douleur :

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** ».

La douleur 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/-Récepteurs, stimuli et fibres nerveuses de la nociception :

1-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. Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, classées en fibres myélinisées et non myélinisées.

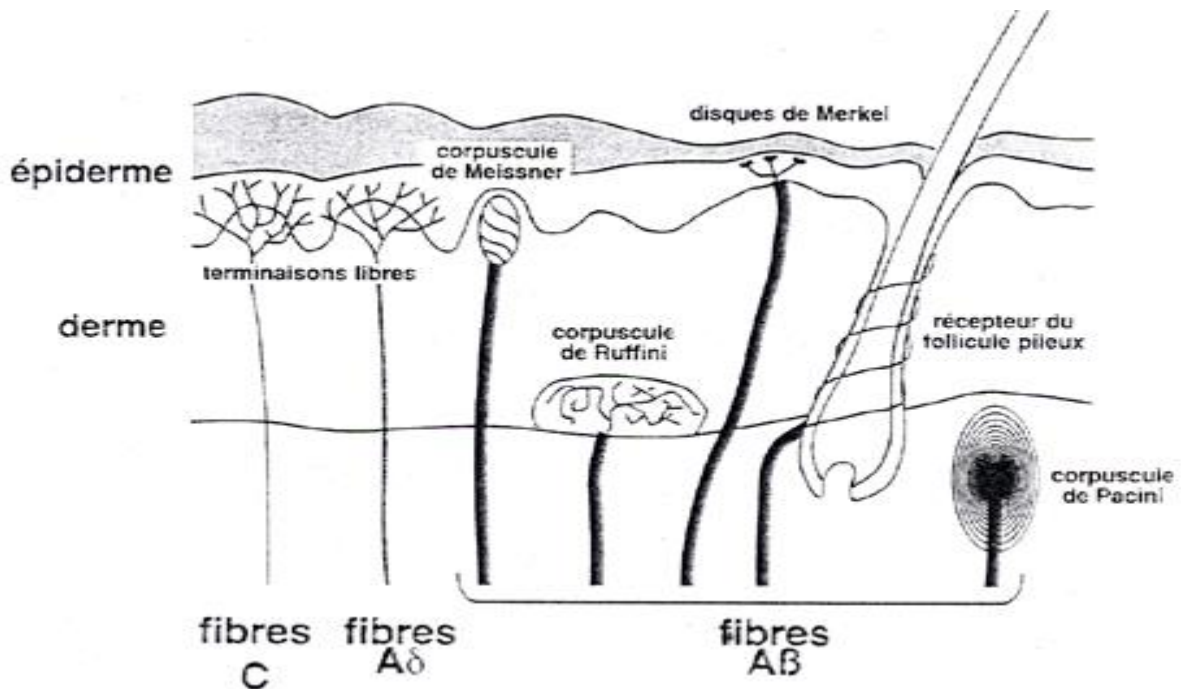


Figure 1 : Les fibres **Aδ** (peu myélinisées) et **C** (non myélinisées), responsables des sensations thermo-algiques, sont connectées à des terminaisons libres appelées « **nocicepteurs** ». Les fibres **Aβ** (très myélinisées), responsables des sensations tactiles.

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**.

2-Les stimuli nocicepteurs :

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.

3-Les fibres nerveuses nociceptives :

Une fibre nerveuse est en fait le prolongement périphérique ou l'axone du premier neurone ou « **protoneurone** » dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal. Les fibres sensibles 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.

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 A δ** faiblement myélinisées et **les fibres C**, non myélinisées.

Les fibres C sont les plus nombreuses puisqu'elles constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi totalité des fibres afférentes viscérales.

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 A δ produirait une douleur rapide (300 ms après le stimulus) bien localisée et à type de piquûre 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.

Les fibres afférentes primaires rejoignent la moelle épinière par les racines postérieures. Les fibres A-delta et C se séparent des grosses fibres tactiles, pour se terminer dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (couches I, II et V) –selon la lamination de Rexed (voire le cours de la somesthésie).

Elles envoient également des collatérales aux étages médullaires sus et sous-jacents, réalisant un recouvrement important entre des territoires différents. Les fibres C provenant des structures viscérales vont se projeter sur des couches profondes (V-VII).

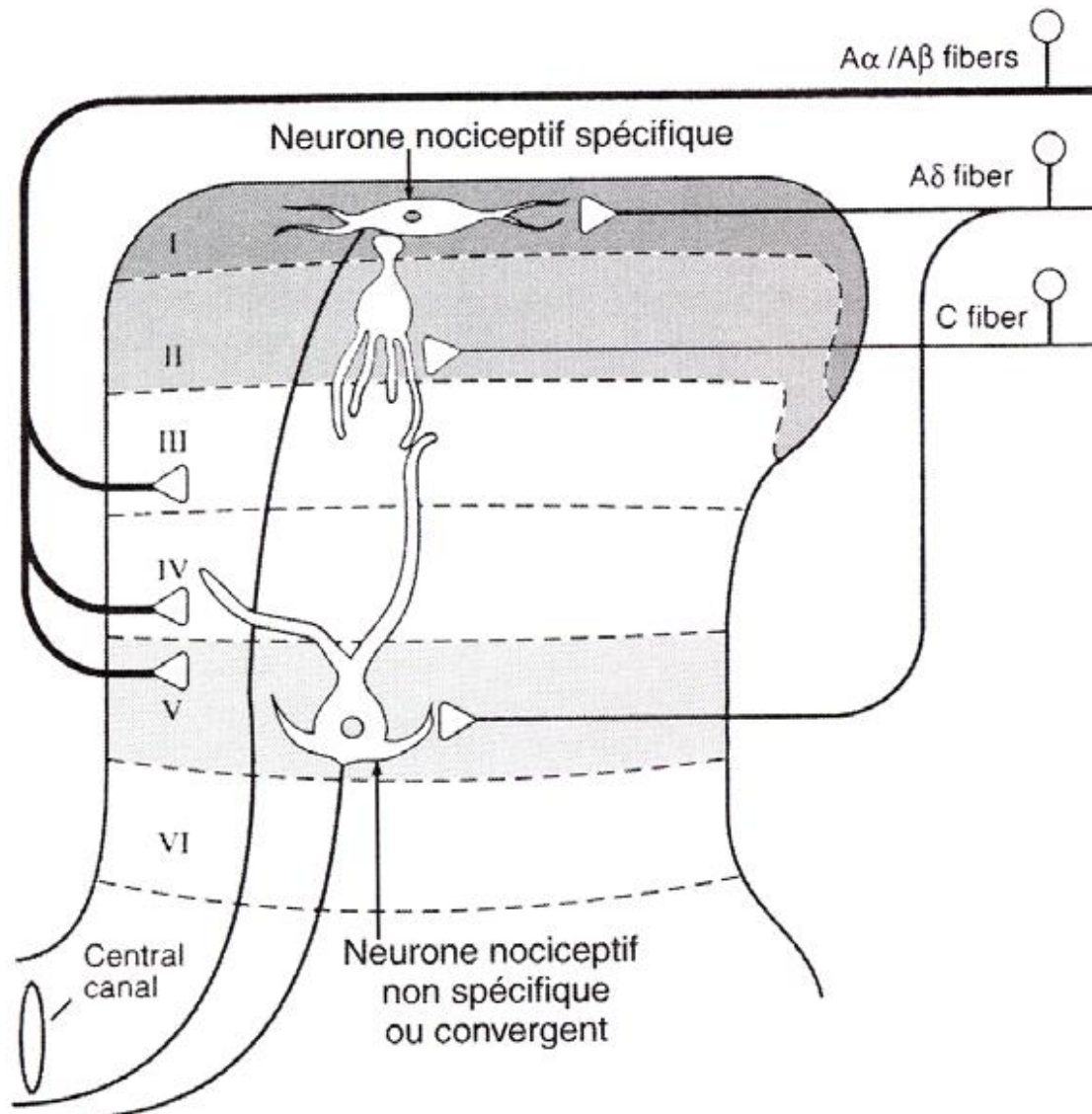


Figure 2 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle.

Les fibres myélinisées $A\beta$ 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 lemniscale 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 $A\delta$ et non myélinisées C se projettent sur les couches I et II (substance gélatineuse de Rolando) de l'apex de la corne dorsale spinale.

IV/-Les voies spinales de la douleur :

Les neurones nociceptifs médullaires vont projeter leurs informations au neurone thalamique 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**.

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 actuelle 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.

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 submédial. Le faisceau néospinothalamique est impliqué dans la localisation des sensations douloureuses.

- **Le faisceau paléospinothalamique**, 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 paléospinothalamique 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.

V/-Structures nerveuses supra spinales impliquées dans le contrôle de la douleur :

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.

1-Le relais thalamique :

Le thalamus est 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 :

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. Les afférences de la face d'origine trigéminal se projettent plus médialement sur le noyau ventro-postéro-médian.

- Thalamus médial :

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.

2-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.

a- Le cortex somesthésique :

Le gyrus pariétal post-central reçoit les axones des neurones thalamiques du VPL. 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.

b- 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).

c- 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).

3-Les projections nucléaires :

a- 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 médullo-surréaliennes par exemple).

b- Le striatum :

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

VI/-Les substances algogènes de la douleur :

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs périphériques sont nombreux, d'où le terme de « **soupe inflammatoire** ».

Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages, et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P, peptide lié au gène de la calcitonine ou CGRP).

Parmi ces substances, on distingue :

La bradykinine, maillon chimique essentiel. Outre son action directe pronociceptive, elle induit une cascade d'effets avec libération des autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chimiotactisme leucocytaire.

Les prostaglandines (PG), qui ne sont pas algogènes, mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation).

L'histamine, qui est prurigineuse puis douloureuse. Elle est issue de la dégranulation des mastocytes.

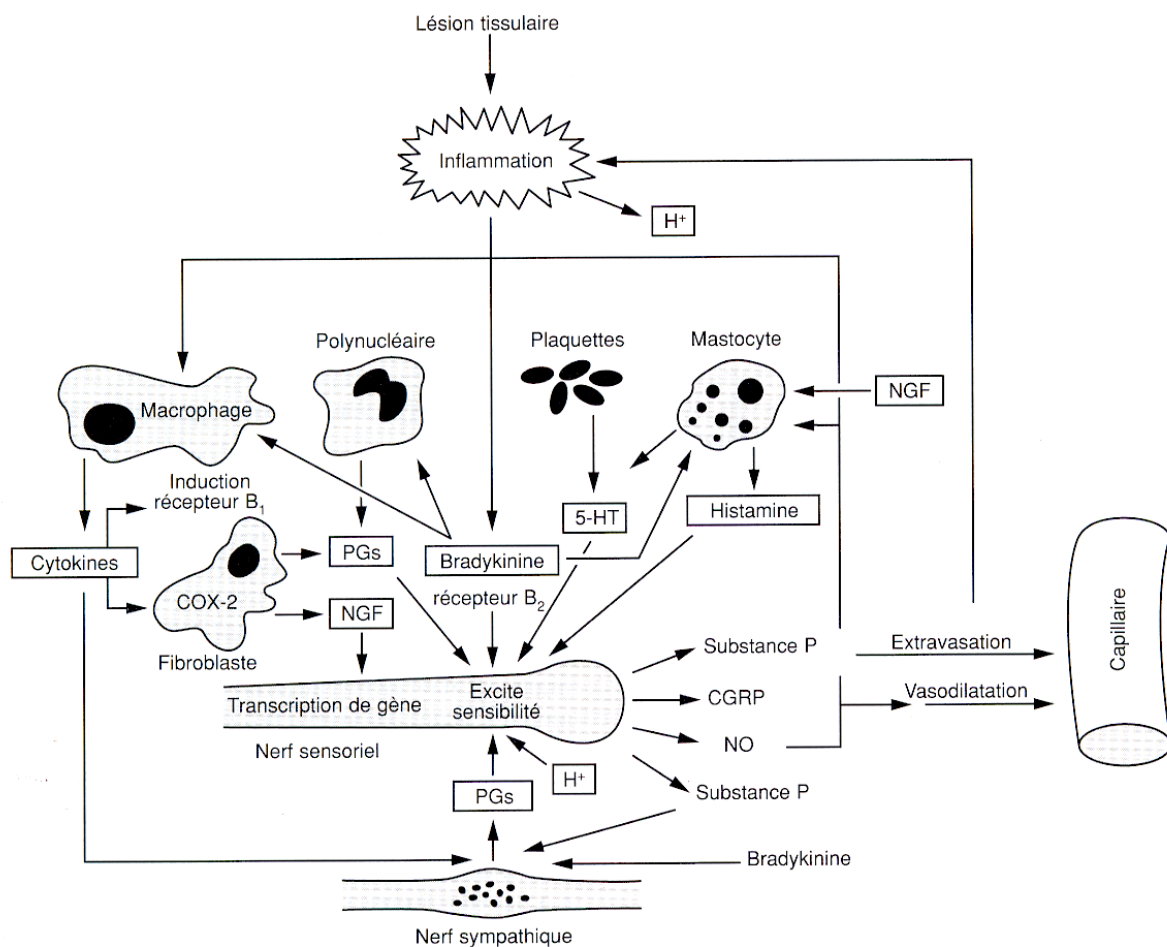


Figure 3: interactions entre les différentes substances libérées par les cellules immunitaires, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques (sensorielles et sympathiques) lors d'une lésion tissulaire inflammatoire.

Le message nociceptif initial peut être amplifié par des mécanismes d'**hyperalgésie** :

- **L'hyperalgésie primaire** : concerne les tissus lésés, les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire une activité spontanée.
- **L'hyperalgésie secondaire** : concerne les tissus sains péri-lésionnels, les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Cette amplification du message nociceptif joue un rôle dans le déclenchement de l'alerte et des réactions servant à la maîtriser.

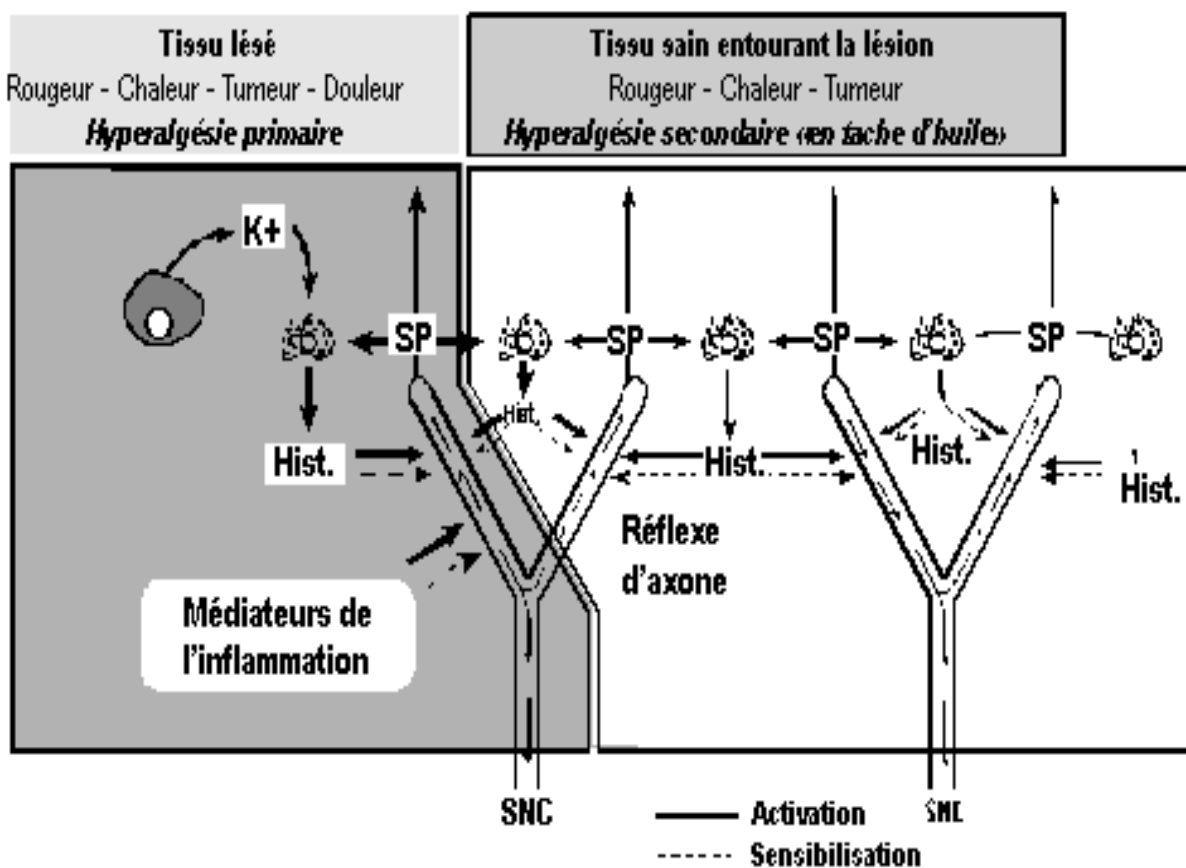


Figure 4 : Le mécanisme d'hyperalgésie primaire et secondaire.

VII/-Mécanisme de contrôle 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 où elle est le mieux connue, mais également au niveau supra-

segmentaire par l'intermédiaire de contrôles descendants provenant des structures cérébrales.

a- Le contrôle spinal :

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 **A β** à conduction rapide bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des petites fibres **A δ** et **C** à conduction lente. Cette 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.

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** »). 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.

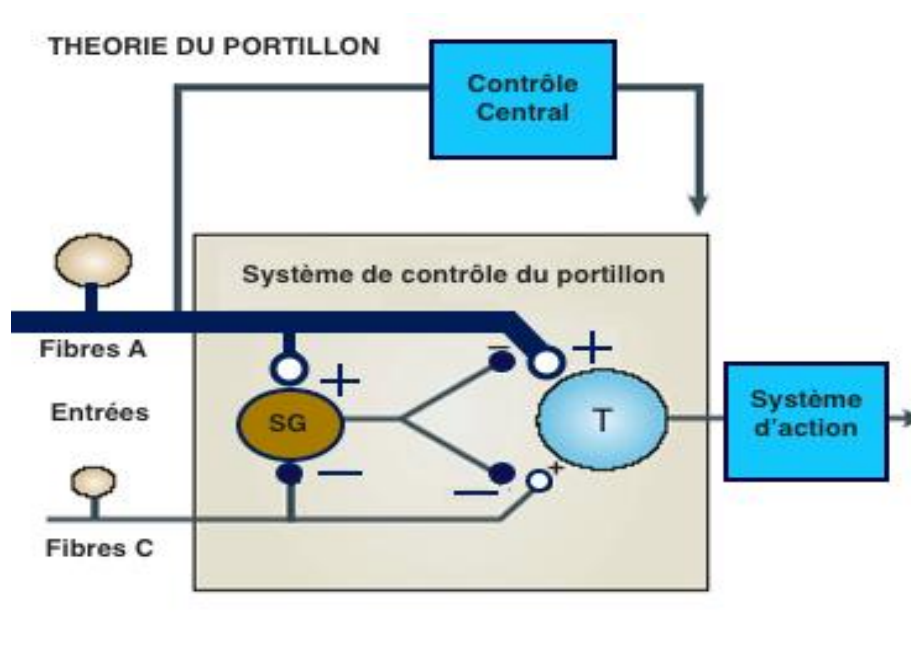


Figure 5 : La théorie du portillon.

b-Le contrôle supraspinal :

Schématiquement, 2 types de contrôles inhibiteurs descendants ont été identifiés :

1-Les contrôles descendants déclenchés par des stimulations cérébrales :

Ils sont issus du tronc cérébral (**région bulbaire rostro-ventrale**) pour agir sur la moelle.

Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : **la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM), le noyau giganto cellulaire, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire**. A partir de cette région bulbaire, des fibres empruntent le funiculus dorsal et vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur sur les neurones convergents.

Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont **les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline**.

2- Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulations nociceptives (CIDN) :

La structure bulbaire impliquée dans cette boucle est **la rétículo bulbaire**. Les neuromédiateurs des CIDN seraient **sérotoninergiques et endomorphiniques**. Les CIDN pourraient jouer le rôle d'un filtre facilitant la détection des messages nociceptifs.

En cas de stimulation douloureuse provenant d'une population de neurones convergents donnés, il y a alors mise en jeu des CIDN. On assiste donc à une réduction d'activité des neurones convergents non concernés par cette douleur. Le contraste augmente entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés afin de mieux identifier la localisation précise de cette douleur.

VIII/-Mécanismes physiopathologiques de la douleur :

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 douleurs par excès de nociception :** sont elles-mêmes de deux types :
 - Les douleurs nociceptives correspondent, généralement à des douleurs d'origine externe (chaleur, brûlure, acide, piquûre, coup,..).
 - Les douleurs inflammatoires correspondent à des douleurs d'origine interne (inflammation suite à une infection, arthrose, douleurs digestives, ...).
- **Les douleurs neurogènes :** sont dues à des altérations partielles ou totales du système nerveux, qu'il soit périphérique ou central, entraînant des brûlures et des décharges électriques accompagnées ou non de perturbations de la sensibilité. Parmi les causes de la formation des douleurs neurogènes on compte les sections ou compressions de nerfs, dégénérescence de nerf suite à une infections virales (zona, ...), les tumeurs ou encore les troubles métaboliques (diabète, ...).
- **Les douleurs psychogènes :** sont dues à des disfonctionnement du système neuropsychique (trouble émotionnel, trouble psychiatrique, hypochondrie, ...).

Type de la douleur	Excès de nociception	Neurogène
Mécanismes lésionnels	Irritation périphérique des récepteurs (nocicepteurs).	Lésion nerveuse plus ou moins complète (nerf, plexus, racine, moelle...).
Caractéristiques cliniques	Hyperalgésie locale Douleur pulsatile.	Douleur continue à type de brûlure avec composante intermittente à type de décharge électrique paroxystique.

Figure 6 : Quelques différences entre douleur neuropathique et douleur par excès de nociception.