

NEURO-PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

Claude MANN, Centre anti-douleur
CHU de Montpellier

La Transmission du Message Douloureux

Le message nociceptif part de la périphérie au niveau de nocicepteurs, chemine le long des fibres nerveuses de petits calibres, puis pénètre à l'étage médullaire. Ensuite il va monter le long de la moelle épinière et informer le tronc cérébral, l'hypothalamus et le thalamus, le système limbique et le cortex cérébral. Ceci permet une analyse de ce message pour en reconnaître ses composantes et pouvoir y répondre autant au niveau comportemental que physiologique. En effet, tout au long de ce trajet, il existe des points de modulation de ce message et au niveau supérieur des possibilités d'amorcer une lutte contre ce phénomène douloureux par le biais de voies descendantes.

LE SYSTEME PÉRIPHÉRIQUE

Les nocicepteurs

Ce ne sont pas des structures individualisées mais des terminaisons libres des fibres nerveuses sensibles. L'activation de ces structures se fait par des *stimulations thermiques, chimiques, électriques ou mécaniques*. Les fibres concernées par ces activations ne sont pas spécifiquement dévolues à la nociception. Les stimuli partent de la peau, des viscères, des muscles et des articulations. Ces nocicepteurs sont dits *polymodaux*, ils peuvent le plus souvent être activés par différents stimuli générateurs de douleur. Le message nociceptif prend naissance grâce à la modification de la perméabilité des membranes qui engendre un potentiel d'action qui va se propager le long de la fibre nerveuse jusqu'à la moelle.

La répartition des nocicepteurs est homogène au niveau de la peau, ce qui permet une bonne localisation de la douleur, malgré le chevauchement de leur champ de perception. Par contre, la répartition dans les autres tissus est moins bien organisée, ce qui explique les difficultés de localisations de douleurs d'origines plus profondes. Les viscères sont, en général sensibles, à la traction, à la distension et au spasme et insensibles à la pression, à la coupure et à la brûlure.

Les fibres nociceptives

Elles conduisent le message douloureux et sont de petit diamètre. En effet, les nerfs afférents sont constitués de nombreuses fibres de différents calibres :

- *les fibres A alpha et A bêta*, entourées de myéline, à conduction rapide transmettent la sensation tactile, proprioceptive.
- *les fibres A delta*, myélinisées et de petit diamètre, à conduction lente, transmettent des informations mécaniques et thermiques. Ces fibres sont responsables de la première sensation au cours d'un phénomène douloureux, qui est bien localisée ("épicrotique"), à type de piqûre.
- *les fibres C*, de très petit diamètre, amyéliniques, à conduction très lente, transmettent la douleur à type de brûlure. D'apparition plus tardive, cette sensation est aussi plus diffuse.



Les médiateurs périphériques

Les stimulations thermiques et mécaniques activent directement les nocicepteurs

Les lésions traumatiques, inflammatoires ou ischémiques vont provoquer la libération par les tissus lésés de substances chimiques.

Ces substances pourront ,soit activer directement les nocicepteurs et sont dites *algogènes*, soit *sensibiliser* les nocicepteurs à d'autres stimuli.

Parmi les substances algogènes, la **bradykinine** est la plus connue et étudiée. On retrouve également les ions **potassium, hydrogène et l'oxyde nitrique**, ainsi que l'**histamine** et la **sérotonine**.

Les **prostaglandines** et probablement les **leucotriènes**, , jouent plutôt un rôle de sensibilisateurs des nocicepteurs à l'action d'autres substances. Ceci explique l'hyperalgie dans les phénomènes inflammatoires et l'action antalgique des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Parmi les peptides impliqués dans la transmissions du message douloureux, **la substance P** est la plus connue, car elle a été la première découverte. Elle semble jouer un rôle primordial dans la nociception. Elle a une action vasodilatatrice à l'origine de l'*inflammation algogène*. Il existe d'autres neuropeptides en cause dans ces phénomènes, comme le **peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP)** et **la neurokine A** et probablement d'autres dont les actions ne sont pas encore élucidées comme la somatostatine, le peptide intestinal vaso-actif du cordon postérieur(VIP). Plus récemment, l'adénosine s'est révélée être un neuromédiateur important. Elle active directement les terminaisons libres non myélinisées. Elle a aussi une action indirecte en modulant la libération des médiateurs par les mastocytes (histamine, cytokines).

L'ETAGE MEDULLAIRE

Les corps cellulaires des fibres nociceptives

Les corps cellulaires des fibres nociceptives sont situés dans les ganglions rachidiens. La grande majorité de ces fibres pénètrent dans la moelle épinière par la racine postérieure en émettant des collatérales dans le tractus de Lissauer, qui se distribuent sur plusieurs niveaux.

Les fibres de petits calibres

Là, les fibres de petits calibres font relais au niveau des couches de Rexed , soit directement avec le deuxième neurone en particulier dans la couche V , soit avec des inter-neurons dans les couches I (zone marginale de Waldeyer) et II (substance gélatineuse de Rolando). Les fibres d'origine viscérale se distribuent sur les couches I, V, VII et X, alors que les fibres d'origine musculaire, se distribuent sur les couches I, V et VI.

Ce deuxième relais peut être uniquement nociceptif mais il peut aussi être la convergence de nombreuses autres informations. C'est le cas au niveau de la couche V qui reçoit des influx de toutes les fibres qui proviennent à la fois des zones cutanées et viscérales et qui est à l'origine des douleurs projetées.

Les voies ascendantes de petits calibres

Le deuxième neurone part de la moelle. La majorité croise la ligne médiane par la commissure grise antérieure pour cheminer dans le cordon antéro-latéral controlatéral (faisceau en croissant de Déjeurine). Une petite partie va rester du même coté et va cheminer dans le cordon ipsi-latéral. Il existe plusieurs faisceaux, la plupart sont mixtes, c'est à dire à composantes somatique et viscérale, seulement un d'entre eux est somatique pur mais son existence même est contestée chez l'homme.

- Ø les faisceaux spino-thalamiques (néo- et paléo-) ont pour origine les couches I,IV-VIII, de Rexed, ils cheminent dans le cordon antéro-latéral controlatéral ;
- Ø les faisceaux spino-réticulaires ont pour origine les couches I, IV-VI, VII-VIII, et cheminent dans le cordon antéro-latéral contro- et ipsi-latéral ;
- Ø les faisceaux spino-ponto-mésencéphaliques ont pour origine les couches I, IV-VI et cheminent dans le cordon antéro-latéral et le funiculus postéro-latéral ;
- Ø les faisceaux spino-solitaires ont pour origine les couches I, V et X et chemine dans le cordon antéro-latéral ;
- Ø enfin le faisceau spino-cervical (de Morin), contesté chez l'homme.



Les voies ascendantes de gros calibres

Les voies ascendantes de gros calibres transportant, le message proprioceptif et tactile, pénètre également dans la moelle par la corne postérieure mais ne font pas relais à ce niveau. Elles cheminent directement vers les centres supérieurs par le cordon postérieur ipsi-latéral (faisceau gracile et cunéiforme - Goll et Burdach) mais elles laissent, au passage, des collatérales dans les différentes couches de la substance grise postérieure de la moelle.

La transmission de l'influx nerveux

La transmission de l'influx nerveux se fait grâce à des neuromédiateurs. La substance P, peptide sécrété par les fibres amyéliniques, est le plus connu des peptides mais il en existe d'autres tels que le CGRP, le CCK (cholecystokinine), la neurokine A, le VIP, la galanine, de l'angiotensine II, l'ocytocine, l'arginine-vasopressine, le GRP (peptide libérant de la gastrine), l'ACTH, la dynorphine et les enképhalines etc.. Parmi les acides aminés présents on retrouve le L-glutamate, mais beaucoup d'autres ont été identifiés et classés en deux groupes en fonction de leurs récepteurs : les NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les non NMDA. Il existe, donc une multitude de neuromédiateurs, sans que leur rôle précis ne soit encore bien défini.

L'ETAGE SUPRAMEDULLAIRE

Les grosses fibres du cordon postérieur

Les grosses fibres du cordon postérieur se terminent dans les noyaux gracile et cunéiforme du bulbe inférieur. *Un deuxième neurone* rejoint le thalamus ventro-postéro-latéral, après avoir croisé la ligne médiane par les lemnisques médians. De là, l'information suit *le troisième neurone* jusqu'au cortex somesthésique. Ce faisceau est responsable de la sensibilité tactile et kinesthésique, il transfère, sans les modifier des renseignements sur la topie, les modalités, l'intensité et la durée des stimulations périphériques.

Pour les petites fibres:

Ø les faisceaux spino-thalamiques

le deuxième neurone se termine dans le thalamus latéral (VPL et Po) pour le néo et transmet une somatotopie assez précise à conduction rapide. Pour le paléo, il se termine dans le thalamus médian et donne une somatotopie plus précaire, mais conduit la sensibilité douloureuse. Les deux faisceaux laissent des collatérales à la substance réticulée et à tous les niveaux du névraxe ;

Ø Les faisceaux spino-réticulaires et spino-mésencéphaliques

le deuxième neurone va se terminer dans la substance réticulée du tronc cérébral (noyau gigantocellulaire (NGC), réticulaire latéral et subnucleus réticularis dorsalis (SRD)) pour le premier, et dans la substance grise périaqueducule (SGPA) et l'aire parabrachiale pour le deuxième. La projection sur le cortex à partir de la réticulée est bilatérale. Ils informent sur le caractère nociceptif du message ;

Ø Le faisceau spino-solitaire

Il aboutit au noyau du tractus solitaire du bulbe qui reçoit également des afférences vagales et intervient dans la mise en jeu des réponses neurovégétatives ;



LE TROISIEME NEURONE

Les relais bulbaires et ponto-mésencéphaliques

Au niveau de la rétillée, le NGC, par ses projections sur le thalamus médian joue un rôle sur les mécanismes d'éveil, par ses projections descendantes et sur le noyau du Raphé Magnus joue un rôle important sur les contrôles inhibiteurs de la nociception (bulbo-spinaux et -spino-bulbo -spinaux) mais il semble qu'il ait également un rôle facilitateur de la transmission douloureuse.

Le SRD a aussi un rôle dans les boucles BSP, et dans les aspects moteurs, émotionnels et neurovégétatifs de la douleur par ses projection ascendantes sur l'aire parabrachiale et le thalamus latéral. On peut exclure toute fonction discriminative de la formation rétillée par le fait que ses neurones sont le siège d'une convergence d'information de tous les territoires et par des afférences qui ne sont pas uniquement nociceptives.

L'aire parabrachiale a pour cible majeure le noyau central de l'amygdale. son rôle semble être dans les processus moteurs, émotionnels et neurovégétatifs liés à la douleur.

Les relais thalamiques

Le thalamus latéral (le VPL en particulier) se projette sur le cortex somato-sensoriel et détermine ainsi la composante sensori-discriminative de la douleur (intensité et somatotopie).

Le thalamus médian reçoit des afférences de la moelle directe ou indirecte par la rétillée et se projette sur les aires corticales motrices, prémotrices et fronto-orbitaires. Il participe à l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles à la douleur

Les relais corticaux

Il n'existe pas de zone spécifique dévolue à la nociception.

Le cortex *intègre l'expression affective et le transforme en souffrance*. il permet l'expression cognitive de la réaction psychologique à la douleur en fonction des expériences antérieures, de la personnalité de l'héritage culturel. C'est le lieu où vont s'exercer les suggestions. C'est le lieu de transformation en langage.

Les autres relais centraux

Les structures concernées sont le rhinencéphale, l'hypothalamus qui est lié au rhinencéphale et au système limbique et commande le système nerveux autonome et les sécrétions hypophysaires et entraîne des réactions végétatives communes à toute émotion douloureuse.

Le Contrôle Physiologique De La Douleur

A la périphérie,

Les endomorphines interviennent comme inhibiteurs de sécrétion de substance P de façon certaine et il existe probablement d'autres mécanismes non encore identifiés.

A l'étage médullaire,

Il existe déjà une *modulation du message douloureux*. Il s'agit du système dérivé du contrôle du portillon ou de la porte (" Gate Control ") décrit par MELZACK et WALL (Science 1965). Les collatérales des grosses fibres bloquent l'arrivée du message plus spécifiquement douloureux et plus lent des petites fibres. Cette inhibition se fait par l'intermédiaire des inter-neurones de la substance gélatineuse et persiste tant que le message est faible. Cette propriété est utilisée en thérapeutique avec la neurostimulation transcutanée, la cryothérapie et l'acupuncture, qui vont avec des faibles stimulations, activer les grosses fibres : c'est la contre-stimulation. Cette contre stimulation a aussi une origine supra segmentaire par stimulation des contrôles inhibiteurs descendants.



Il existe probablement plusieurs substances responsables de ces phénomènes d'inhibition mais on sait déjà que les inter-neurones sécrètent des endomorphines qui diminuent la sécrétion de substances excitatrices.

A l'étage supra-médullaire

Ø Les contrôles descendants

Le contrôle de la douleur s'exerce au niveau du tronc cérébral et probablement au niveau du thalamus, par des voies descendantes. La substance grise péri-aqueducule (SGPA), le noyau du raphé magnus (NRM), l'aire parabrachiale, le locus coeruleus et l'hypothalamus y sont impliqués. La sérotonine et la noradrénaline jouent un rôle prépondérant dans ces contrôles. Les endomorphines et d'autres peptides sont impliqués dans ces mécanismes.

- La stimulation du Raphé Magnus du bulbe entraîne une diminution de la sensation douloureuse, c'est une voie sérotoninergique. Elle entraîne la sécrétion d'endomorphines par les inter-neurones de la corne dorsale, mais il semble que la sérotonine ait aussi une action directe à ce niveau.
- La stimulation de la SGPA et du locus coeruleus diminue la sensation douloureuse. Ce sont des voies noradrénergiques.

Ø les contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception (CIDN)

les neurones de convergence peuvent être inhibés par un influx nerveux extérieur à leur champ par une boucle spino-bulbo-spinale passant par le noyau subrécularis dorsalis (SRD). Ces CIDN semblent jouer le rôle de filtre des messages envoyés aux centres supérieurs pour repérer le caractère nociceptif de ce message.

Les endomorphines

La découverte des endomorphines a suscité beaucoup d'intérêt, mais il est encore impossible, à ce jour, d'expliquer les mécanismes par lesquels elles agissent au niveau de la nociception.

Ø Un certain nombre de faits sont démontrés :

- leur forte concentration à tous les niveaux, périphérique, médullaire et supra médullaire ;
- l'inhibition de la sécrétion de substance P, neurotransmetteur de la douleur,
- la naloxone supprime l'action analgésique des stimulations centrales.

Ø Il existe trois familles d'endomorphines, les endorphines, les enképhalines et les dynorphines.

Ø Il existe 5 types de récepteurs opiacés spécifiques, mu (μ), delta (δ), éta (η), sigma (σ) et kappa (κ). Ces récepteurs sont répartis de façon très dense dans le système nerveux, aussi bien dans le système central que périphérique. il existe également des récepteurs morphiniques au niveau des fibres nerveuses du tractus digestif et urologique ce qui fait penser que les endomorphines pourraient participer à la régulation du transit intestinal, mais cela n'a pas encore été confirmé. Les plus fortes concentrations de récepteurs opiacés sont rencontrées au niveau de la substance gélatineuse de la corne dorsale, de la formation réticulée, du locus coeruleus, du thalamus médian, de l'amygdale, de l'hypothalamus en particulier.

Conclusion

L'étude des bases physiologiques permet de comprendre les mécanismes de défense primaires de l'organisme. On s'aperçoit que la première réaction salvatrice est la réaction d'évitement, c'est à dire un comportement protecteur qui entraîne le retrait de la partie exposée à la stimulation douloureuse. Les malades peu nombreux qui présentent une absence de sensibilité à la douleur, présentent des lésions multiples pouvant mettre en danger la survie du patient.

Elle permet également de connaître le mécanisme d'action des traitements pour pouvoir répondre au mieux aux signes décrits.

