

Douleur : Sensation désagréable et expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes (IASP)

- 3 types de douleur :
 - Douleur par excès de nociception
 - Douleur neuropathique
 - Douleur dysfonctionnelle (Migraine, Fibromyalgie)
- Douleur = multidimensionnelle → Composante sensori-discriminative affectivo-émotionnelle cognitivo-comportementale culturelle

Douleur \bar{A} = douleur alarme = Moyen de défense → A TTT rapidement

Douleur chronique = Néfaste, au bout d'un certain délai: 3 mois? → TTT du patient dans sa globalité

Somesthésie = sensibilité corporelle → 3^o = Extéroceptive, Proprioceptive, Intéroceptive

Système sensoriel = ensemble de neurones capables d'analyser une stimulation qui correspond à une sensation.

Stimuli nociceptif = ≠ formes d'énergie (mécanique, calorifique, chimique, électromagnétique, électrique...) de forte intensité capable de représenter une menace pour l'intégrité du corps

Stimuli « nocifs » Si induction d'une **lésion tissulaire**,

Stimuli « algogènes » Si induction d'une **perception de douleur**,

Les Rc sensoriels

- Structure CR spécialisée
- Association au 1^{er} neurone du système sensoriel
- **Interface entre l'énergie physique du stimulus et le** système sensoriel
- Fonctionnement en 2 ϕ successives:
 - 1) Conversion de l'énergie physique du stimulus en un potentiel générateur= **potentiel récepteur** au niveau du **site transducteur du Rc**= la **transduction sensorielle**
 - 2) Conversion du potentiel récepteur (si suffisant) en une **série de PA** au niveau du **site générateur** du Rc sensoriel (encodage neuronal)
- **Nature des PA identique** dans tout le SN et pour toutes les modalités sensorielles (spécificité déterminée par le type de Rc, les voies nerveuses et leurs sites de projection dans le SNC)
- Codage neuronal en fonction de **l'intensité du stimulus spécifique (Ie + svt)**
 - à l'échelle du neurone par l'encodage en modulation de frq (**recrutement temporel**)
 - à l'échelle d'une population de neurones un stimulus activant plusieurs récepteurs (**recrutement spatial**)

- Rc non nociceptifs** ; sur les fibres A β , bien \neq cié
- corpuscules de **Meissner** (faibles pressions sur la peau)
 - corpuscules de **Ruffini** (vibrations de basse fréquence 50Hz)
 - disques de **Merkel** (indentations de la peau)
 - récepteurs des **follicules pileux** (mouvements des follicules)
 - corpuscules de **Pacini** (vibrations de haute fréquence)



I. LE MECANISME PERIPHERIQUE

1) Les récepteurs nociceptifs ou nocicepteurs

- sur les fibres **A δ et C**, non \neq cié (terminaisons libres des nerfs)
- Rc à haut seuil
- classés selon : fibre afférente Aδ ou C, Modalités de stimulat° évoquant une réponse, caractéristiques de la réponse, Rc exprimés à la surface MBR

MODALITES DE STIMULATION ;	TISSUS NON CUTANES	ACTIVATION
Selon réponse aux modalités de stimulation mécanique, thermique, chimique → 2 grands types de nocicepteurs :	Nocicepteur polymodaux Aδ et C dans les tissus non cutanés ; muscles, articulations, viscères	<ul style="list-style-type: none"> • Transduction énergie mécanique, thermique ou chimique en une énergie électrique (PA) • Substances algogènes et/ou sensibilisantes
• polymodaux (réponse à tt les modalités) :+ nbr = chémorécepteurs • spécialisés (réponse à une modalité donnée) ; surestimation à <i>replacer dans la perspective moléculaire (Rc ++)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Caractère spécifiquement nociceptifs non démontré • Cerveau « insensible » (nocicepteurs au niveau méningé et vasculaire) 	<i>In fine</i> - modification de la perméabilité MBR - \nearrow [Na+] IQR - déclenchement du PA - propagation du PA

2) Fibres Aδ, Fibres C, Fibres Aβ

Rc non douloureux ; tactiles, proprioceptive

→ Fibre Aβ : myélinisé ++++ Ø 6-20mm Vc moy. 30-120 m/s (rapide)

Rc douloureux (thermique, algique)

→ Aδ : myélinisé ± Ø 1-5mm Vc moy. 4-30 m/s (lente)

→ C : non myélinisé Ø 0,3-1,5mm Vc moy. 0,4-2m/s (lente ++)

SENSIBILISATION

Lésion tissulaire

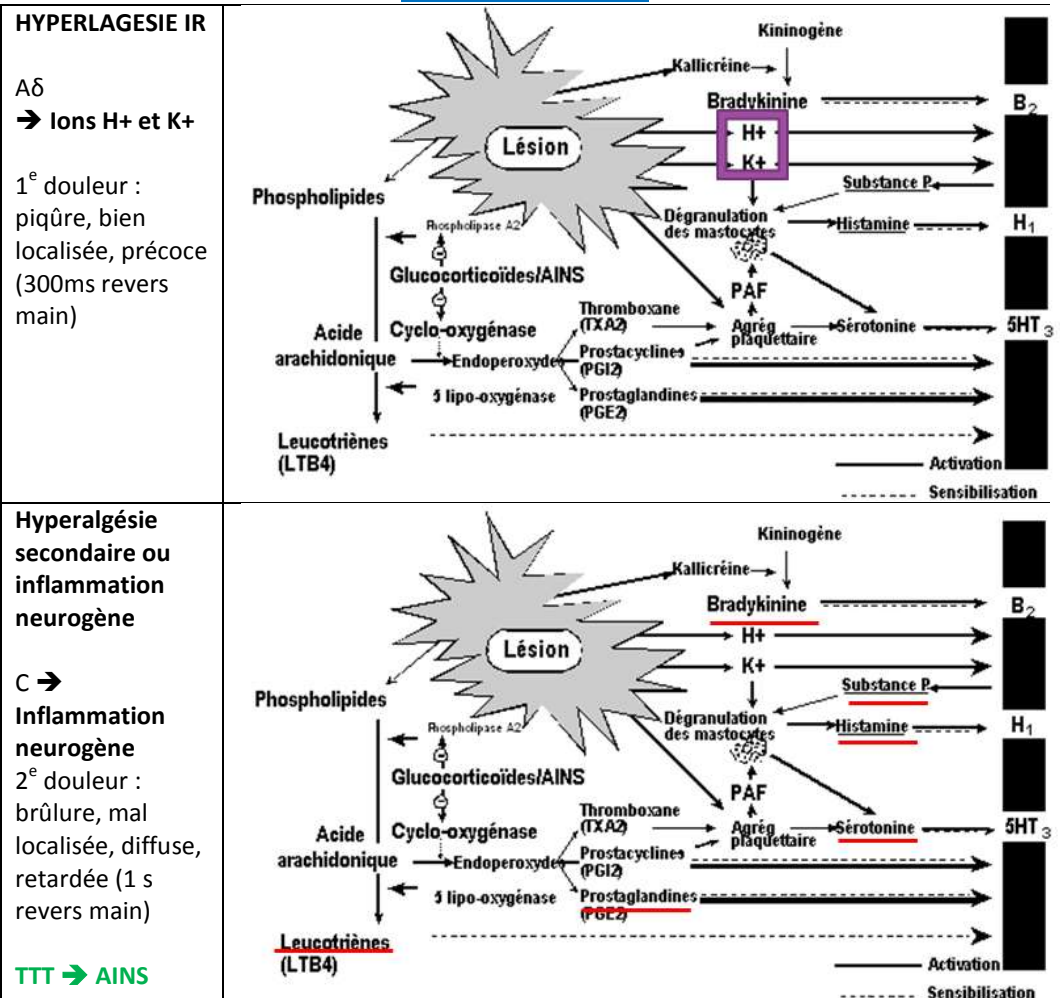
- Stimulation nociceptive responsable de la douleur
- Réaction inflammatoire → prolongation de l'activation des nocicepteurs et leur sensibilisation

Sensibilisation	Traduction clinique
<ul style="list-style-type: none"> • \searrow seuil d'activation (« efficacité » stimulus non nociceptif) • \nearrow réponse • apparition d'une activation spontanée • extension du champ récepteur 	<ul style="list-style-type: none"> • \searrow seuil douloureux (allodynie) • \nearrow perception douloureuse (hyperalgésie) • apparition d'une douleur spontanée • \nearrow topographie douloureuse

INFLAMMATION – SENSIBILISATION PERIPHERIQUE

- Facteurs liés à la lésion tissulaire : **ions K⁺, H⁺, ATP**
- Facteurs liés aux processus inflammatoires
 - **bradykinine**,
 - **prostaglandine et leucotriènes** (peu algogènes mais très sensibilisants)
 - **cytokines pro-inflammatoires**
 - facteurs de croissance (**NGF**)
 - **sérotonine et histamine** (dégranulation mastocytaire)
- Facteurs libérés par les nocicepteurs eux-mêmes
 - neuro-peptides (**subst P**, peptide associé au gène de la calcitonine **CGRP**, **neurokinine A**)
 - réflexe d'axone ; **inflammation neurogène** (schéma page suivante)

« DOUBLE DOULEUR »



II. LE MECANISME SPINAL

1) Les récepteurs - Neurones nociceptif spinaux

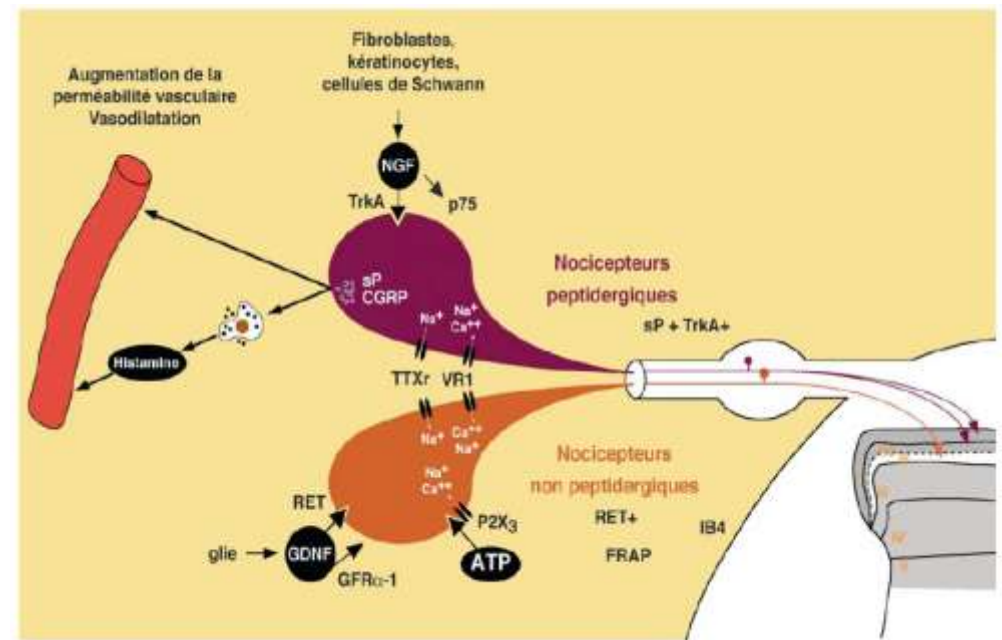
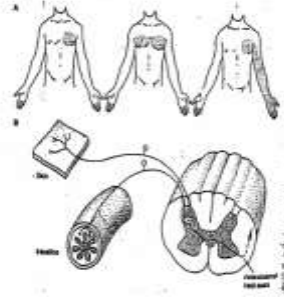
→ Neurones nociceptifs spinaux spécifiques

- +++ en couches superficielles I et II
- Activés exclusivement par des **stimuli nociceptifs**
- Afférences **Aδ et C**
- Codage possible mais **peu important**
- **Champ récepteur réduit**

→ Neurones nociceptifs spinaux non spécifiques

- Neurones à convergence – WDR neurons ++ en couche V
- Activés par **stimuli nociceptifs ou non**
- Afférences **Aδ, C et Aβ**
- Codage **important**
- **Champ récepteur large**

Convergence viscéro-somatique / douleur projetée



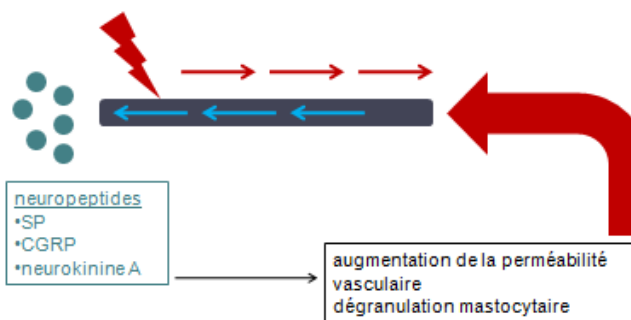
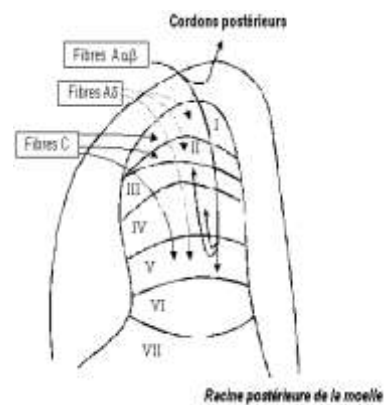
2) 2 types de fibres C: NOCICEPTEURS PEPTIDERGIQUES ET NON PEPTIDERGIQUES

→ Nocicepteurs peptidergiques

- expression de **neuropeptides (SP et CGRP)** et **sensibilité au NGF (Rc TrkA)**
- projection vers la **couche I et la couche II**
- rôle dans **l'inflammation neurogène**

→ Nocicepteurs non peptidergiques

- ∅ d'expression peptidergique, **sensibilité au GDNF (Rc RET) et à l'ATP (Rc P2X3)**
- projection vers la **couche II** (interneurones protéine-kinase C g)

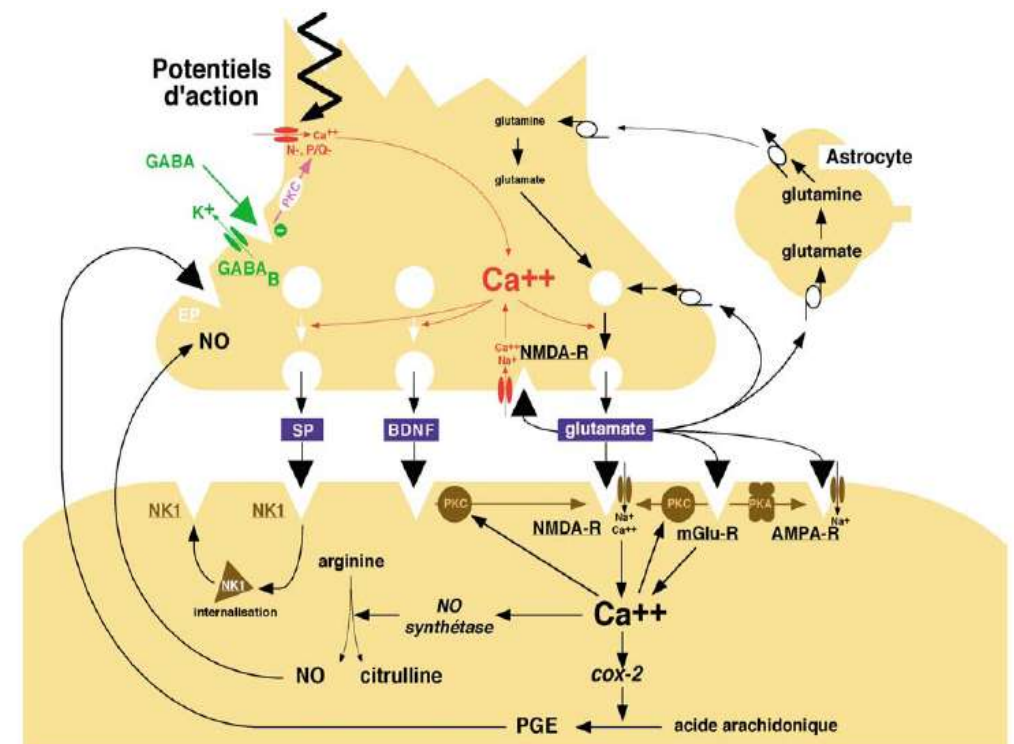


Effet pronociceptif pré-synaptique :

- ATP (r. P2X)
- Sérotonine (r. 5-HT₃)
- Prostaglandines (r .EP)

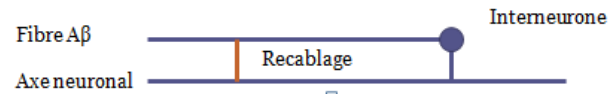
Effet antinociceptif pré-synaptique :

- GABA (r. GABA_B)
- Sérotonine (r. 5-HT_{1A}, HT_{1B})
- Opioides (m >> d > k)



III. SENSIBILISATION CENTRALE

= facilitation synaptique: **GLUTAMATE** Induisant une **persistance du signal**
 Une perte d'inhibition du système de contrôle de la douleur (microglie) par un recablage différent



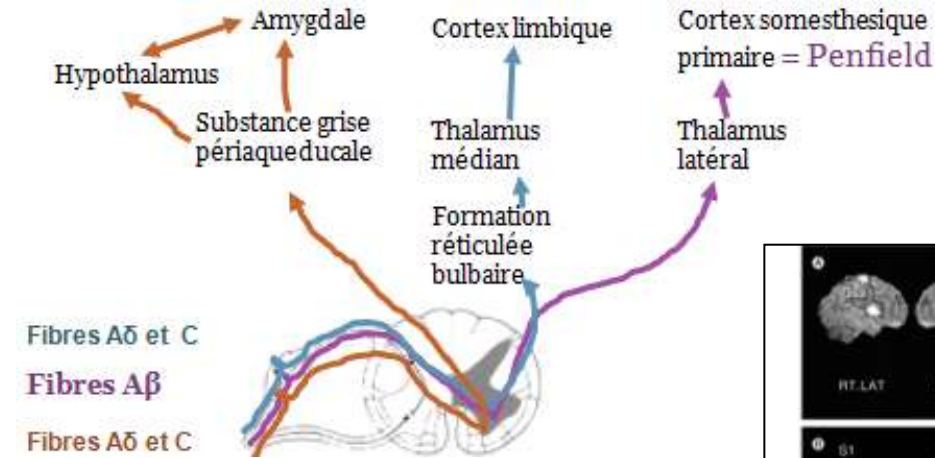
IV. LE MECANISME ENCEPHALIQUE ; Les voies ascendantes de la douleur

Faisceau spino ascendant thalamique

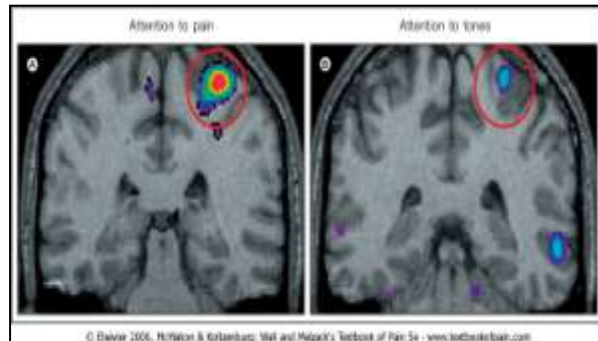
→ Cortex somesthésique primaire = Homonculus de Penfield

Fx Spino reticulo thalamique

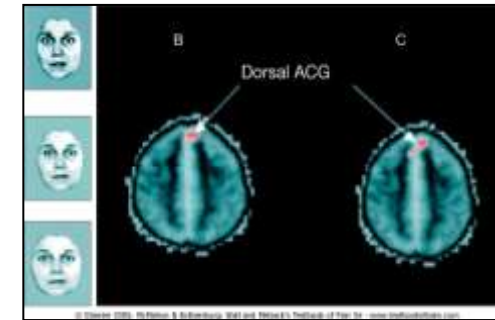
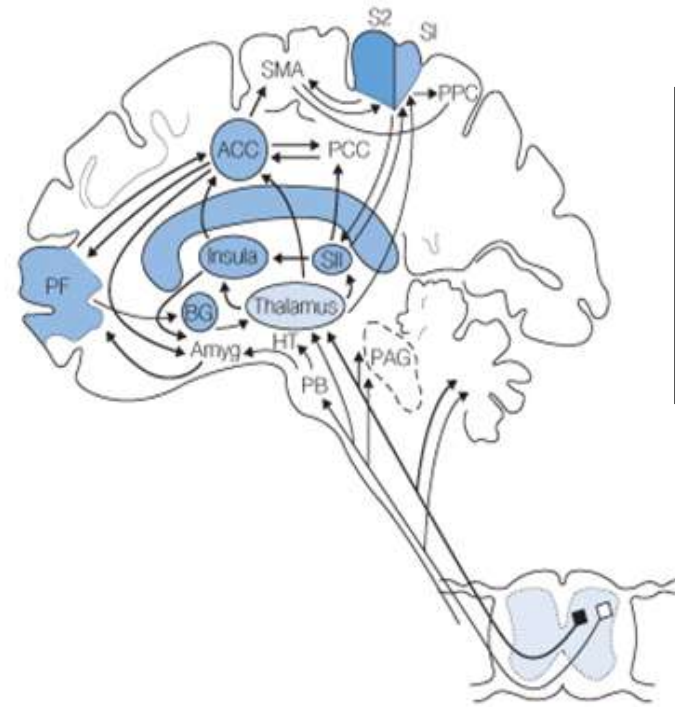
Faisceau spino-ponto-mésencéphalique



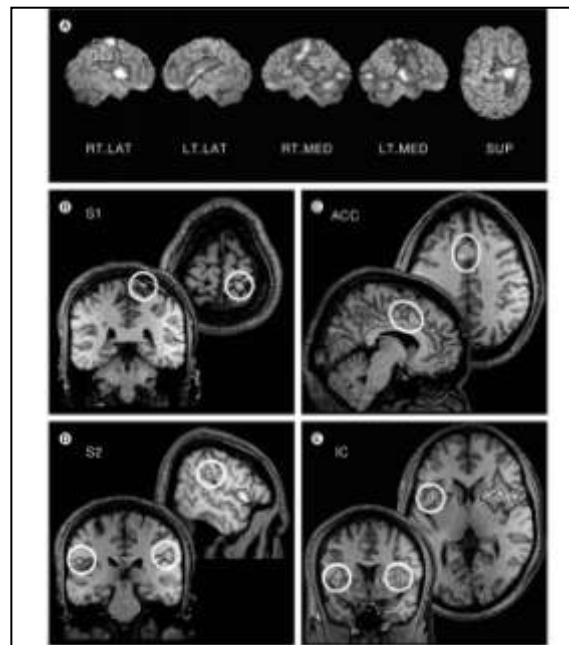
Fibres Aδ et C
 Fibres Aβ
 Fibres Aδ et C



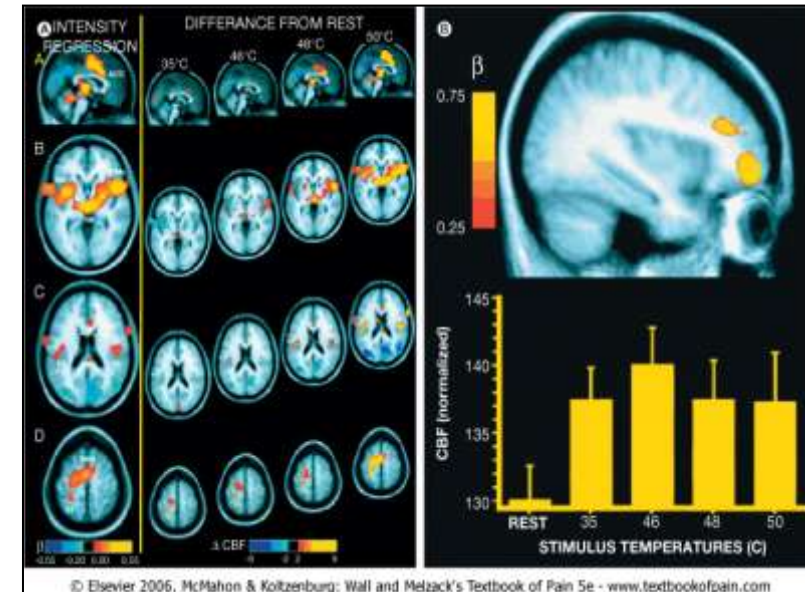
© Davine 2006, McMahon & Koltenburg; Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com



© Davine 2006, McMahon & Koltenburg; Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com



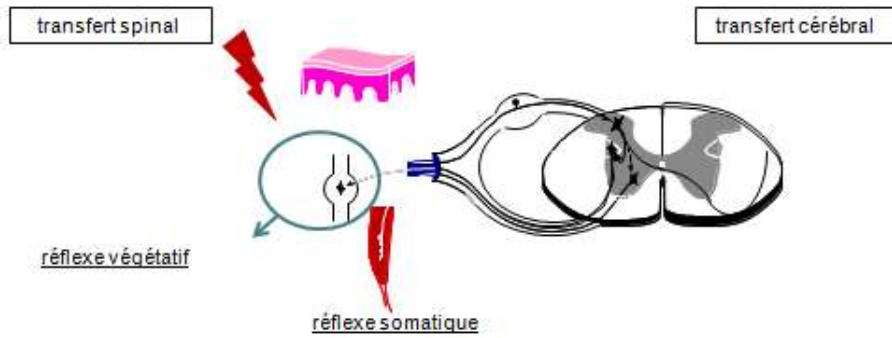
© Elsevier 2006, McMahon & Koltenburg; Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com



© Elsevier 2006, McMahon & Koltenburg; Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com

IV CONTROLES DE LA DOULEUR

- Intégration des messages nociceptifs par les **neurons de la corne postérieure**
- Orientation dans 2 directions :
 - **transfert cérébral** (voies ascendantes / structures supra-spinales)
 - **transfert spinal**



TRANSFERT SPINAL

- vers des motoneurons (corne antérieure)
- vers des neurones pré-ganglionnaires (corne intermedio-latérale)

Réflexe végétatif

- Activation des neurones **pré-ganglionnaires** et **post-ganglionnaires**
- Libération **NE**
- **Amplification nociceptive** : « **cercle vicieux Livingston** »

Réflexe somatique

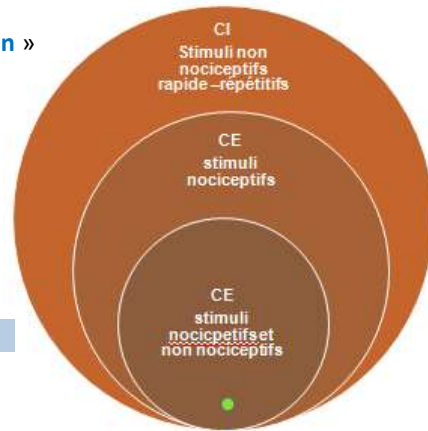
- Activation des motoneurons
- **voie polysynaptique**
- Complexe **agonistes-antagonistes**
- **Réflexe de retrait** (protection)
- Champ récepteur cutané nociceptif

CONTROLES INHIBITEURS

- Communs à tous les systèmes sensoriels
- Fonctionnent dans les 2 sens :
 - **Amplificateur « algogène »**
 - **Filtre « antalgique »**
- 3 types: Segmentaires, Supra-spinaux, Contrôles inhibiteurs diffus

COMPLEXITE DU CHAMP RECEPTEUR DES NEURONES A CONVERGENCE

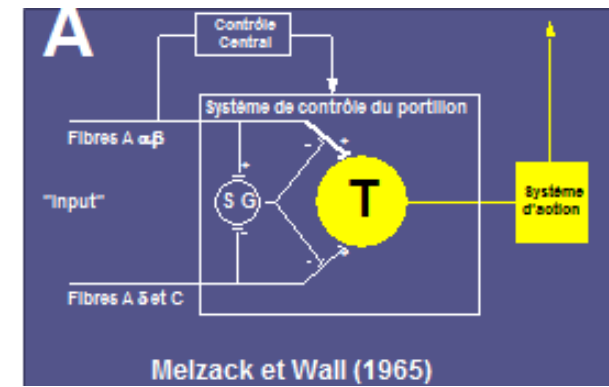
influences excitatrices – influences inhibitrices (Noordenbos)



Contrôles inhibiteurs segmentaires:

La théorie du portillon ou gate control:

- **Effet antalgique du frottement** pour diminuer la douleur liée à la piqûre
- Efficacité du **neurostimulateur** transcutané chez les lombalgiques chroniques
- Effet des **cordons postérieurs de la moelle** avec l'effet antidromique
- Système **GABAergique**



Les contrôles supra-spinaux:

- Phénomène de **tolérance**
- Contrôle cortex: Focalise son attention, moins de douleur
 - **SGPA : substance grise périaqueducule (Mésencéphale) et raphus magnus ; Noyau raphé magnus (Bulbe)** : Corne dorsale moelle, système à médiation sérotoninergique et opioïdergique : funiculus posterolatéral
 - **Locus caeruleus – corne dorsale** ; Système noradrénergique.

→ Implications cliniques

- **Effet des antidépresseurs** (blocage recapture monoamines)
- Influence **structures supra-mésencéphaliques**
- **Moindre efficacité dans certaines douleur** (douleur neuropathique périphérique)

Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)

- après stimulation nociceptive et ce quel que soit le métamère → **inhibition puissante de tous les segments médullaires (et trigéminaux) non concernés par le stimulus initial**
- stimuli nociceptif - - - > fibres A δ et C → quadrant α lat - - - > Formation réticulée bulbaire
- CIDN → Sub Reticularis Dorsal = faisceaux postéro-latéraux (funiculus postérolatéraux)

→ Amélioration du rapport signal/bruit

- activité somesthésique basale
- important pour le schéma corporel
- **bruit de fond vis-à-vis de la douleur**
- Interactions entre douleurs
- fréquente utilisation en « médecine » vétérinaire (tord-nez ou pinces nasales)
- « **contre-irritation** » ou « **contre-stimulation** »
- Implications cliniques ?

CCL : Le mécanisme de la douleur est un phénomène physiologique qui peut devenir pathologique sous certaines conditions.

Actuellement, nous avons des traitements ciblés sur certaines voies mais leur effet est limité puisque les voies mises en jeu sont en général complexes.

Il est donc important de prendre en charge le patient douloureux dans sa globalité.