

# Item n°131: Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique

## Objectifs pédagogiques

- Reconnaître et évaluer une douleur aiguë et une douleur chronique (douleurs nociceptives, neuropathiques et dysfonctionnelles), chez l'adulte et la personne âgée /peu communicante
- L'étudiant doit savoir différencier une douleur aiguë ou douleur « symptôme » d'une douleur chronique ou douleur «maladie ». Il doit être attentif à écouter, à évaluer et à prendre en charge les souffrances physiques et morales des patients

## 0. Points clefs

### Les points clefs à retenir

1. La douleur est une expérience subjective
2. C'est un phénomène dynamique qui intègre des systèmes facilitateurs et inhibiteurs, dont les mécanismes physiopathologiques évoluent avec le temps
3. La meilleure évaluation de la douleur reste l'autoévaluation par le patient lui même
4. L'auto ou l'hétéro-évaluation nécessitent l'utilisation rigoureuse d'échelles validées
5. L'hétéro-évaluation n'est utilisée que si le patient ne peut pas communiquer
6. La douleur doit être traitée efficacement dans les plus brefs délais
7. Les mécanismes physiopathologiques aident à mieux comprendre le mode d'action des différents traitements
8. Les douleurs neuropathiques témoignent d'une lésion ou dysfonction nerveuse
9. La persistance d'une douleur aiguë peut conduire à la chronicisation
10. La douleur chronique est une véritable maladie aux retentissements sanitaire et économique considérables

## 1. Définitions

La **douleur** est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage* ».

### Classification selon le temps

On distingue la **douleur aiguë** qui est le symptôme d'une lésion aiguë, de la **douleur chronique**, qui est une maladie à part entière (**Tableau 1**). On parle de douleur chronique, quelles que soient sa topographie et son intensité, lorsqu'elle présente plusieurs des caractéristiques suivantes [1]:

- une évolution depuis plus de 3 mois,
- la persistance ou récurrence de la douleur,
- une réponse insuffisante au traitement,
- une altération significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail.

### Classification selon le mécanisme physiopathologique

#### *Douleurs par excès de nociception*

Elles sont le plus souvent aiguës. Elles correspondent à l'activation du système nociceptif par stimulation excessive des récepteurs périphériques (terminaisons libres des fibres de petits calibres A-delta et C). La douleur trouve son origine dans l'inflammation résultant de la libération de diverses substances secondaire à

une lésion tissulaire et dont un bon nombre sont neuroactives. Elles correspondent donc aux douleurs inflammatoires.

### *Douleurs neuropathiques*

Elles sont secondaires à des lésions nerveuses, et sont souvent chroniques. Les douleurs neuropathiques sont des douleurs liées à l'atteinte lésionnelle du système nerveux, périphérique ou central. Elles apparaissent dans les territoires d'innervation de la lésion nerveuse. Elles présentent la particularité de répondre peu ou pas aux antalgiques usuels et leur prise en charge repose essentiellement sur les traitements spécifiques (antidépresseurs et antiépileptiques).

### *Douleurs mixtes*

Dans de très nombreuses situations, les douleurs de type nociceptif et neuropathique sont associées, comme en postopératoire. Ces douleurs chroniques postchirurgicales persistent plus de deux mois après une chirurgie et sont sans lien avec une complication chirurgicale (infection ou récurrence cancéreuse). Leur traitement est difficile. Elles représentent 25% des douleurs chroniques.

### *Douleurs dysfonctionnelles*

Ici on retrouve un ensemble de syndromes douloureux chroniques qui ne sont liés ni à des lésions nerveuses ni à un processus inflammatoire clairement identifié. Elles peuvent impliquer une dysfonction des contrôles inhibiteurs descendants (CIDN). Exemple, la fibromyalgie, la glossodynie ou le syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie).

**Tableau 1** : Principales différences entre douleurs aiguës et chroniques

Caractéristiques de la douleur	Aiguë	Chronique
Finalité	Utile, protectrice	Inutile, destructrice
	Signal d'alarme	Maladie à part entière
Durée	Transitoire ou < 3 mois	Répétitive ou > 3 mois
Evolution	Réversible si lésion traitée	Persistante, lésions séquellaires ou évolutives
Composante affective	Anxiété	Dépression autoaggravation spontanée
Attitude thérapeutique	Antalgiques classiques	Traitements spécifiques et approche biopsychosociale

## **2. Bases anatomiques et physiopathologiques de la douleur [3]**

### **Voies de la douleur (Figure 1)**

Les voies sensitives qui véhiculent les informations nociceptives sont composées très schématiquement d'une chaîne de 3 neurones. Le premier neurone périphérique appelé aussi nocicepteur, est une fibre C amyélinique (80%), ou une fibre Aδ faiblement myélinisée (20%), dont le corps cellulaire se situe dans le ganglion de la racine dorsale du nerf périphérique. Ces fibres envoient un prolongement axonique vers les tissus sous forme d'une terminaison libre et un autre vers la corne dorsale de la moelle où s'effectue le premier relai synaptique. Le nocicepteur périphérique est dit « polymodal » car il répond à des stimuli de natures différentes (chaud, froid, acide, pression). L'information nociceptive est véhiculée par un deuxième neurone ou neurone secondaire qui croise la ligne médiane ventralement au canal épendymaire et remonte vers les structures supraspinales (tronc cérébral, thalamus) controlatérales où il effectuera un deuxième relai synaptique. Les

neurones secondaires sont de deux types : les neurones spécifiquement nociceptifs qui ne répondent qu'à des stimuli provenant de fibres C ou A $\delta$ , et les neurones dits à convergence qui répondent aussi bien à des stimuli non nociceptifs provenant de fibres tactiles (A $\alpha$ , A $\beta$ ) qu'à des stimuli nociceptifs provenant de fibres C ou A $\delta$  de la peau, des muscles et des viscères. C'est cette convergence viscéro-somatique qui explique le phénomène de douleur projetée ou référée (comme par exemple la douleur du bras dans l'infarctus du myocarde ou la douleur scapulaire dans la cholécystite aiguë).

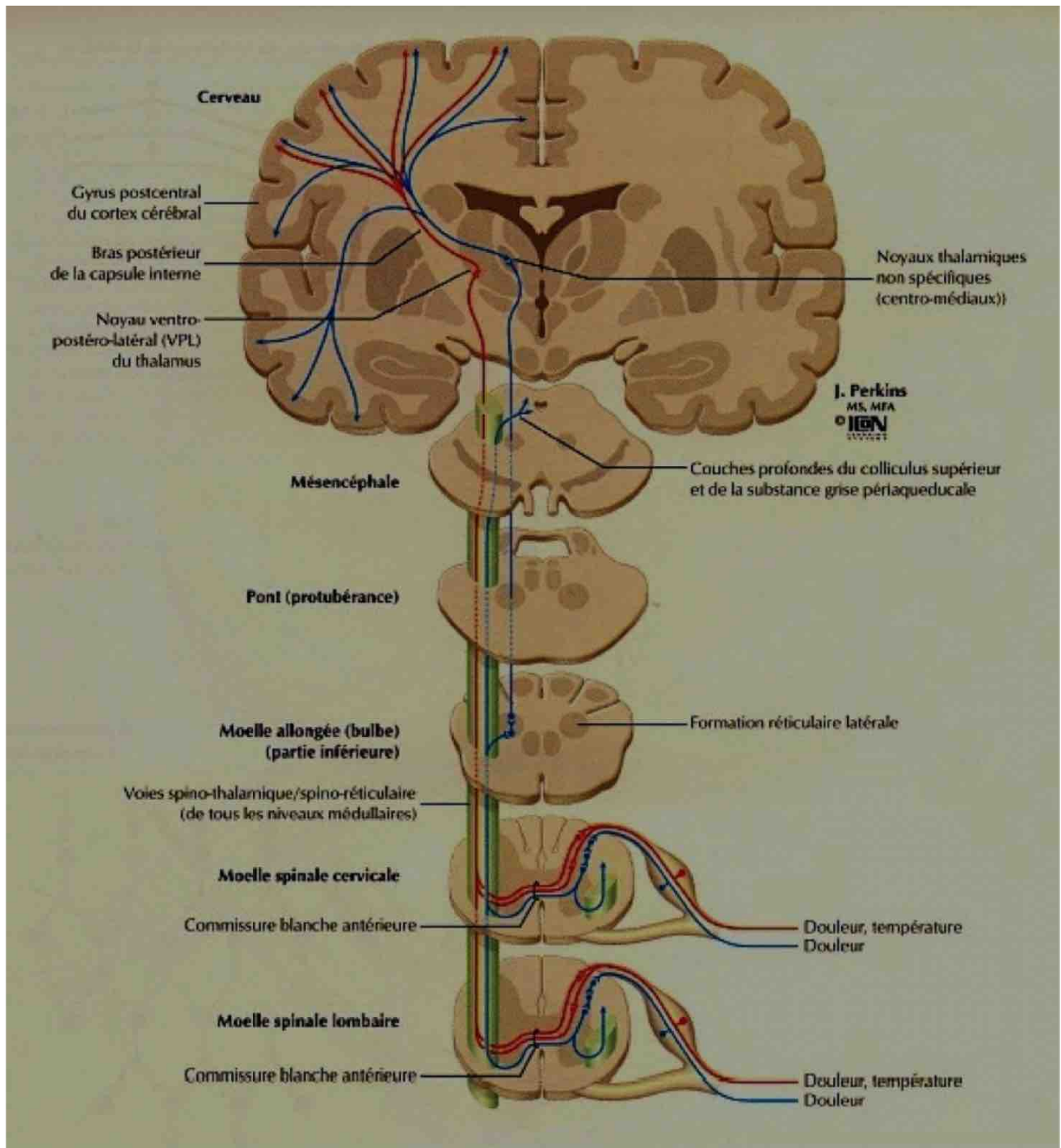
Les voies ascendantes forment plusieurs faisceaux à destinations différentes:

- **Les faisceaux spinothalamiques**, situés dans la partie externe du quadrant antérolatéral de la moelle, sont composés de neurones qui se terminent dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus (VPL) et conservent une certaine somatotopie. Leurs projections se font vers les cortex somesthésiques primaire et secondaire responsables de la composante sensori-discriminative (localisation et intensité du stimulus nociceptif).

- **Les faisceaux spinoréticulaires** situés dans la partie médiane du quadrant antérolatéral se terminent dans les noyaux du tronc cérébral, noyau giganto-cellulaire, réticulaire latéral et SRD (subnucleus reticularis dorsalis). Ce dernier reçoit des informations nociceptives somatiques et viscérales (il n'a donc plus de somatotopie) et se projette vers le thalamus médian, mais envoie aussi un faisceau descendant qui joue un rôle dans le contrôle de la douleur. Les projections des noyaux thalamiques médians se font, comme pour les couches profondes du faisceau spino-réticulaire, vers le cortex cingulaire antérieur (CCA), les cortex insulaire et frontal.

- **Les faisceaux spinomésencéphaliques** se terminent dans la substance grise périaqueducquale (SGPA) et le noyau parabrachial du mésencéphale. Ils sont controlatéraux mais aussi homolatéraux. Leurs projections sont le noyau de l'amygdale et l'hypothalamus. Ils jouent vraisemblablement un rôle important dans les processus végétatifs, émotionnels et endocriniens de la douleur.

**En résumé**, les voies ascendantes comprennent deux faisceaux : un faisceau latéral (spino-thalamique) destiné aux cortex somatosensoriels primaire et secondaire (SI et SII) impliqués dans la composante sensori-discriminative de la douleur et un faisceau plus médial (spino-réticulaire et mésencéphalique) majoritaire qui diffuse l'information aux structures supra-spinales, tronc cérébral, cortex insulaire et cingulaire antérieur impliqués dans la composante motivo-affective ou émotionnelle de la douleur (côté désagréable de la douleur).



**Figure 1** : Les deux voies de la douleur. La voie sensori-discriminative (en bleu) passe par le thalamus latéral et projette vers le cortex sensoriel et la voie motivo-émotionnelle (en rouge) passe par le thalamus médian et projette vers de nombreuses structures supraspinales (tronc cérébral, pont, insula, cortex cingulaire antérieur, cortex frontal, amygdale)

### Systèmes de contrôle impliqués dans la douleur

La corrélation entre l'importance d'une lésion ou d'une stimulation nociceptive et la perception douloureuse est loin d'être parfaite. La transmission de l'information n'est donc pas rigide mais soumise à divers contrôles, facilitateurs qui amplifient le message nociceptif et inhibiteurs qui diminuent le message nociceptif, modulant ainsi son intégration dans le système nerveux central. La douleur est donc un phénomène dynamique qui évolue dans le temps.

## Contrôles spinaux

**Le contrôle inhibiteur segmentaire médullaire** ou théorie du portillon proposée en 1965 par Melzack et Wall montre que les fibres tactiles de gros diamètre (A $\beta$ ) bloquent au niveau médullaire les neurones nociceptifs de la couche V. Cette théorie explique la réaction spontanée qui consiste à frotter la région où apparaît une douleur pour en diminuer l'intensité. Elle est aussi à la base des stimulations analgésiques proposées en clinique comme la neurostimulation transcutanée (TENS) ou médullaire. Les neuromédiateurs en cause dans cette théorie ne sont pas bien connus mais n'impliquent pas les endorphines. Par ailleurs, les couches superficielles de la moelle sont riches en **récepteurs opioïdes et enképhalines** qui bloquent la libération de la substance P en se fixant sur les récepteurs opioïdes présynaptiques.

Cette découverte est à la base des techniques d'administration périmédullaire des opioïdes. Les neurones sont également entourés au niveau central par **les cellules de la glie**, en particulier les cellules microgliales et les astrocytes, toutes issues du système immunitaire. Ces cellules ne sont pas excitables électriquement, possèdent des récepteurs aux différents neurotransmetteurs de la douleur et sont capables de synthétiser aussi bien des médiateurs de l'inflammation que des neurotransmetteurs. Leur rôle dans la modulation du signal douloureux est aujourd'hui bien établi aussi bien dans l'initiation que dans la pérennisation de la douleur.

## Contrôles supraspinaux

Plusieurs formations bulbo-pontiques de la substance réticulée (noyau gigantocellulaire, noyaux du raphé médian) et mésencéphaliques (substance grise périaqueducule) exercent un contrôle inhibiteur descendant sur la corne dorsale de la moelle. Ce contrôle s'effectue par des neurones descendants qui empruntent le funiculus postéro-latéral et agissent directement, ou indirectement par le biais d'interneurones inhibiteurs. Ces neurones sont sérotoninergiques, noradrénergiques ( $\alpha 2$ ) ou agissent via des interneurones opioïdiques. Ceci explique l'efficacité analgésique des inhibiteurs de la recapture des monoamines (tramadol, néfopam) et des agonistes  $\alpha 2$ -adrénergiques (clonidine, dexdemétomidine).

Ce système de contrôle intervient également lorsqu'une stimulation nociceptive intense survient à un endroit du corps pour inhiber de façon diffuse les sensations nociceptives moins fortes provenant de régions différentes du corps (c'est la douleur qui inhibe la douleur). Ce mécanisme met en jeu des neurones sérotoninergiques et opioïdiques et prend le nom de « contrôle inhibiteur diffus par la nociception ou CIDN ». Lorsqu'une technique d'analgésie supprime la douleur la plus intense d'un site, cela peut avoir comme effet de « réveiller » la douleur dans d'autres sites qui était inhibée par le CIDN.

## Structures corticales

**Cortex somatosensoriels primaires et secondaires (S1 et S2).** Ils ont des champs récepteurs réduits et sont impliqués dans le codage de la localisation et de l'intensité de la douleur. Des lésions de cette région produisent une incapacité à localiser et à apprécier l'intensité d'une stimulation controlatérale. Toutefois, une lésion peut parfois se traduire par une hyperalgésie paradoxale qui peut s'expliquer par la perte davantage de neurones inhibiteurs qu'excitateurs. Par ailleurs, une réorganisation spatiale peut s'observer lors de la perte d'une région (accident vasculaire cérébral ou chirurgie) avec une prise en charge de l'information nociceptive par le cortex homolatéral.

**Le CCA et l'insula.** Ils ont des champs récepteurs étendus pouvant couvrir tout le corps y compris les sensations intéroceptives et viscérales. Une lésion du CCA produit un effet inhibiteur sur la douleur. L'insula comme le CCA appartiennent au système limbique et établissent des relations étroites avec les cortex S1 et S2 mais aussi

l'amygdale. L'insula, répond à des stimulations thermiques et nociceptives et joue un rôle d'inhibition des sensations douloureuses thermiques. Sa stimulation, produit des réactions de peur face à la douleur et sa lésion s'accompagne de comportements inappropriés [6].

**En résumé**, la meilleure compréhension des voies et structures impliquées dans la perception nociceptive, nous montre que la douleur est le résultat final d'un phénomène dynamique qui passe par de nombreuses modulations excitatrices et inhibitrices qui se produisent à tous les étages du système nerveux aussi bien périphérique que central.

### **Mécanismes physiopathologiques de la douleur**

L'influx nociceptif correspond au courant électrique généré en périphérie par le premier neurone puis relayé par les deuxième et troisième neurones après modulation.

#### **En périphérie**

La lésion tissulaire est à l'origine de deux phénomènes concomittents : 1) libération de nombreuses substances par les cellules lésées, comme les ions H<sup>+</sup>, l'ATP, le K<sup>+</sup> qui vont se fixer sur des récepteurs spécifiques (ASIC, TRPV, PX2) au niveau de la terminaison nerveuse libre. L'activation de ces récepteurs (dits ionotropes) ouvre des canaux ioniques à l'origine d'un potentiel de terminaison nerveuse qui, lorsqu'il atteint un certain seuil, est relayé par des canaux sodiques disposés le long de l'axone à l'origine du potentiel d'action qui diffusera jusqu'à l'extrémité médullaire du neurone située dans la corne dorsale de la moelle. 2) activation des cellules de l'inflammation présentes sur place (macrophages) mais aussi les plaquettes qui à leur tour vont libérer une grande quantité de substances (bradykinine, prostaglandines, interleukines, sérotonine, histamine, etc.) lesquelles à leur tour, vont se fixer sur des récepteurs spécifiques dont est pourvue la terminaison nerveuse libre.

Cette fixation n'ouvre pas de canaux ioniques mais déclenche une cascade de réactions enzymatiques à l'intérieur de la terminaison nerveuse qui aboutit à la phosphorylation des récepteurs ionotropes et abaisse leur seuil de réactivité. L'abaissement de ce seuil de réactivité déclenchera un influx nociceptif pour des stimulations d'intensité de plus en plus faible. Ce phénomène de sensation douloureuse pour des stimuli de faible intensité porte le nom d'hyperalgésie. Elle est dite « primaire » car elle découle des phénomènes périphériques qui en général ont lieu en premier. Au maximum, la douleur est ressentie pour des stimulations non douloureuses comme le simple contact d'un drap ou d'un léger frottement (on parle alors d'allodynie) voire sans stimulation du tout (on parle de douleur spontanée).

#### **Au niveau central (corne dorsale de la moelle)**

L'arrivée du potentiel d'action dans la terminaison nerveuse du premier neurone au niveau de la première synapse déclenche la libération d'un certain nombre de neurotransmetteurs (glutamate, substance P, BDNF) qui vont se fixer sur leurs récepteurs respectifs situés sur la membrane post-synaptique du deuxième neurone. L'activation de ces récepteurs (en particulier le récepteur NMDA) entraîne l'entrée massive d'ions Ca<sup>++</sup> et l'activation d'enzymes comme la NO synthase et la COX2 produisant ainsi du NO et des prostaglandines qui diffusent dans la synapse et auront deux conséquences : 1) un rétrocontrôle positif accroissant la libération de glutamate et donc amplifiant la douleur participant à l'hyperalgésie dite « secondaire ». 2) l'activation de certains gènes qui produiront de nouveaux récepteurs plus nombreux et plus sensibles qui vont modifier la configuration du neurone et pérenniser les phénomènes douloureux. Ces modifications structurelles des neurones portent le nom de plasticité neuronale à l'origine de la chronicisation de la douleur.

Par ailleurs, la lésion périphérique (comme par exemple un acte chirurgical) peut provoquer aussi des lésions nerveuses (section, étirement, brûlures) qui vont participer aussi aux phénomènes d'hyperalgésie de 2 façons différentes : 1) en activant directement les cellules de Schwann et de l'inflammation qui entourent le nerf 2) en activant les cellules gliales qui entourent la fibre lésée, au niveau médullaire. Celles – ci vont synthétiser des molécules excitatrices (glutamate, NO, cytokines pro-inflammatoires, radicaux libres, facteurs de croissance) et renforcer la libération de facteurs neuroexcitateurs par les neurones de la moelle, créant ainsi une boucle de renforcement positif.

**En résumé**, on peut dire que la douleur aiguë se traduit par une hyperalgésie primaire due à la sensibilisation périphérique (inflammatoire) des tissus et/ou des nerfs lésés (composante neuropathique) par le traumatisme. Si elle n'est pas bloquée efficacement, la douleur aiguë induira une sensibilisation centrale (moelle et structures supraspinales) via l'activation du récepteur NMDA et des cellules gliales. L'activation centrale amplifie encore la douleur et la diffuse aux tissus sains entourant les zones lésées et même parfois à distance, à l'origine de l'hyperalgésie secondaire et de l'allodynie. Lorsque ces phénomènes ne sont pas contrôlés ils entraînent des modifications phénotypiques (plasticité neuronale) probablement à l'origine de la chronicisation de la douleur.

### 3. Evaluation de la douleur chez l'adulte et la personne âgée ou non communicante

Il ne peut y avoir de traitement efficace de la douleur sans évaluation préalable de l'intensité, des caractéristiques et du retentissement de la douleur. L'évaluation doit être répétée dans le temps pour juger de l'efficacité du traitement mais aussi de l'apparition d'éventuels effets secondaires.

#### **Chez l'adulte communicant**

Chez l'adulte communicant l'évaluation de la **douleur aiguë** se fait à l'aide d'échelles quantitatives d'autoévaluation. Ces échelles dites globales et unidimensionnelles (seule la dimension intensité est cotée) sont simples et rapides. Les plus utilisées, sont l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) et l'échelle verbale simple (EVS). L'EVA utilise une règle graduée de 0 (pas de douleur) à 100 (douleur maximale imaginable). Le patient déplace un curseur sur une ligne entre ces deux extrêmes, le chiffre correspondant est lu sur le verso de la règle. L'EN cote la douleur de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) et l'EVS cote la douleur en 5 catégories : 0 (pas de douleur), 1 (faible), 2 (modérée), 3 (intense), 4 (très intense). Ces échelles sont insuffisantes pour l'évaluation des douleurs chroniques qui doit prendre en compte non seulement l'intensité de la douleur mais l'ensemble des dimensions de la douleur et son retentissement sur la qualité de vie. Pour cela d'autres échelles, plus complètes sont utilisées pour l'évaluation de la **douleur chronique**.

Parmi les plus utilisées, le McGill Pain Questionnaire (MPQ) ou sa version française, le questionnaire de douleur de Saint Antoine (QDSA) qui explore à la fois l'intensité mais aussi les composantes sensori-discriminative et émotionnelle de la douleur. Le QDSA comporte 61 qualificatifs regroupés en 17 sous-classes. En plus des échelles de la douleur, le bilan et le suivi d'une douleur chronique doivent être complétés par l'évaluation du retentissement de la douleur sur la qualité de vie, la recherche des traits d'anxiété, de dépression et de catastrophisme à l'aide de questionnaires adaptés. La recherche d'une composante neuropathique à la douleur est essentielle. Ceci s'applique aussi bien aux douleurs aiguës qu'aux douleurs chroniques, même s'il est plus rare que les douleurs aiguës soient neuropathiques. La symptomatologie de la douleur neuropathique associe deux composantes, spontanée et provoquée. La composante spontanée peut être une brûlure, une sensation de froid douloureux ou une décharge électrique. La composante provoquée peut être une hyperalgésie (au



chaud, au froid ou à la piqûre) ou une allodynie statique (à la pression) ou dynamique (au frottement cutané). Ces deux composantes spontanée et provoquée peuvent être associées à des sensations anormales non douloureuses comme des paresthésies (picotements, fourmillements, engourdissements, démangeaisons) ou à un déficit sensitif (hypoesthésie, anesthésie). Le diagnostic de la douleur neuropathique repose sur l'utilisation d'échelles spécifiques (DN4, S-LANSS, NPQ ), dont la plus utilisée en France est le questionnaire DN4.

**Le questionnaire DN4** comporte 10 items à cocher [2]. Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire. A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non ». A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ». La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient supérieur ou est égal à 4/10, le test est positif avec une sensibilité de 82,9 % et une spécificité de 89,9 % (Annexes). Les étiologies les plus fréquentes à l'origine de douleurs neuropathiques sont les radiculalgies (sciatiques, névralgies cervicobrachiales), le zona, le diabète, les neuropathies périphériques toxiques ou infectieuses (alcool, VIH).

#### **Chez la personne âgée ou non communicante**

Chez la personne âgée ou non communicante on a recours à des échelles d'hétéro-évaluation, développées surtout pour la douleur aiguë. La douleur chronique est extrêmement difficile à évaluer chez la personne non communicante et il n'existe pas à l'heure actuelle d'échelles spécifiquement validées pour cette situation. L'échelle Algoplus est simple et adaptée à la douleur aiguë du sujet âgé (Annexes). Elle explore la présence ou l'absence de signes traduisant une douleur sur cinq dimensions du corps, le visage, le regard, les plaintes, l'attitude corporelle et le comportement. Un score  $\geq 2$  doit entraîner un traitement antalgique.

Chez un patient en réanimation, intubé et ventilé, la douleur ne doit pas être oubliée ni confondue avec la sédation. Il existe des échelles d'évaluation de la douleur aiguë, adaptées à ces patients (comme l'échelle BPS ou Behavioral Pain Scale).

#### **4. Références**

1. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. Recommandations décembre 2008 [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009\\_01/douleur\\_chronique\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009_01/douleur_chronique_recommandations.pdf).
2. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005;114:29-36
3. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 36-020-A-10 (2004)