

Les voies de la douleur

1. LA DOULEUR SOMATIQUE
2. LA DOULEUR VISCÉRALE
3. LA DOULEUR OROFACIALE

L'International Association for the Study of Pain (IASP) définit la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, en réponse à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Nous distinguerons ici la douleur somatique, la douleur viscérale et la douleur orofaciale.

1. LA DOULEUR SOMATIQUE

Le système somatosensitif régit quatre modalités sensitives: le toucher, la proprioception, les sensations thermiques (chaud et froid), la douleur.

Les neurones qui répondent de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires s'appellent des nocicepteurs. Ils sont constitués des fibres A δ et C dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1.1. Les fibres A δ sont principalement des mécanonocicepteurs qui interviennent dans les douleurs aiguës bien localisées. Les fibres C quant à elles sont des nocicepteurs polymodaux (réponses aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques) qui sont impliqués dans les douleurs sourdes, mal localisées.

Ces fibres constituent les terminaisons nerveuses libres qui se trouvent sur toute la surface du corps mais aussi dans les muscles, les tendons et les viscères. Une stimulation nociceptive de nature mécanique, chimique ou thermique recrutera ces nocicepteurs qui conduiront l'information jusqu'à la corne postérieure de la moelle, on les dénomme des neurones afférents primaires (Figure 1.1A). Les noyaux de ces neurones sont situés dans les corps cellulaires qui forment les ganglions rachidiens.

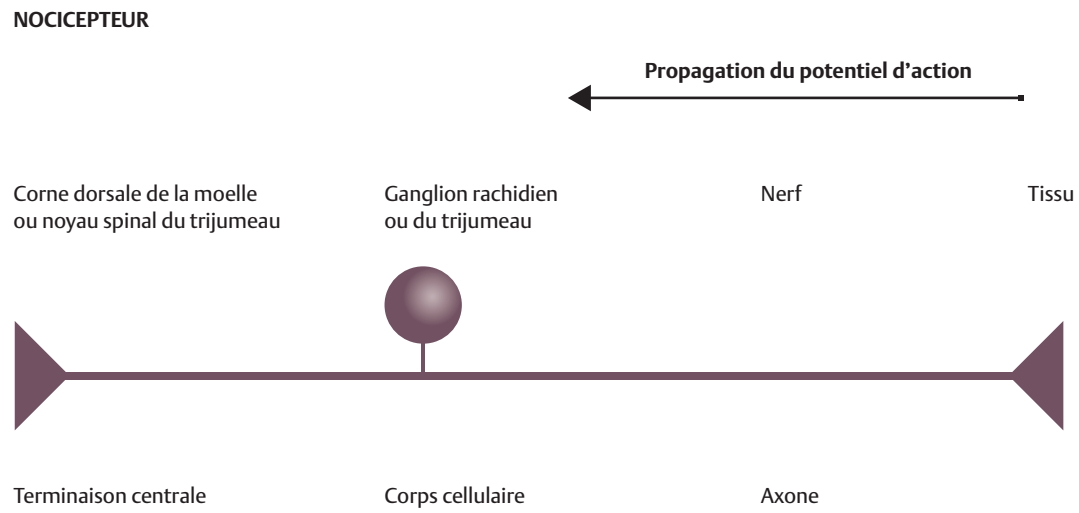
Au niveau de la corne dorsale de la moelle, les nocicepteurs et les fibres A β (fibres du toucher et de la pression) font relais au niveau de neurones secondaires (spinothalamiques ou neurones à large spectre) qui se projettent ensuite vers le cerveau. Une modulation du signal nerveux peut s'effectuer au niveau spinal par l'intermédiaire d'interneurones excitateurs ou inhibiteurs (ex. GABAergique), de la microglie (cellules immunitaires du système nerveux central [les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie forment les cellules gliales]) ou des fibres inhibitrices descendantes provenant de diverses régions supraspinales (Figure 1.1B).

Entre le message douloureux périphérique et la perception de la douleur, il existe ainsi une cascade électrique et chimique qui se divise en quatre étapes distinctes (Figure 1.2).

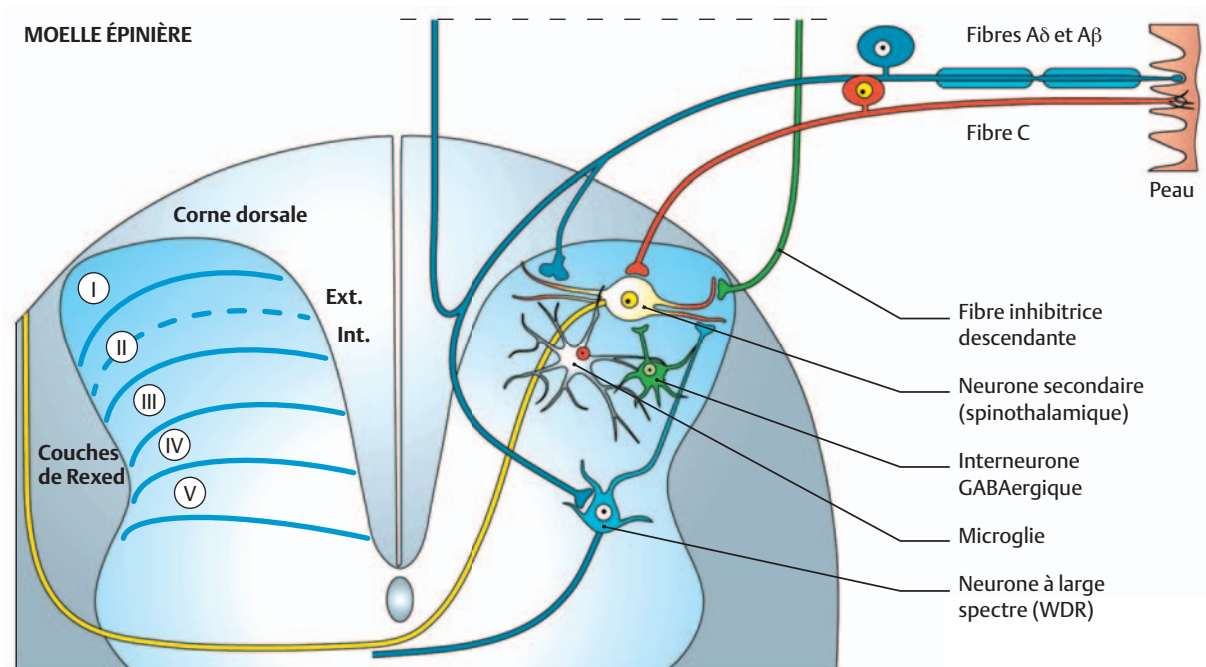
- La *transduction*: codage du message sensoriel pour l'acheminement de l'information nociceptive vers la corne postérieure de la moelle épinière. La transduction est réalisée par des récepteurs canaux qui dépolarisent la terminaison libre des nocicepteurs, activant ainsi des canaux sodiques dépendant du voltage (Na v 1.6 – 1.9) permettant la génération et la propagation de potentiels d'action (Figure 1.3A). Au niveau de la terminaison centrale du nocicepteur dans la corne postérieure de la moelle, les potentiels d'action vont provoquer l'entrée de calcium qui permettra la libération de nombreux neuromodulateurs et molécules de signalisation dans la fente synaptique (Figure 1.3B). Il existe à ce niveau une modulation du signal nociceptif de type excitateur ou inhibiteur (Figure 1.3C).

FIGURE 1.1 A. Schéma d'un nocicepteur périphérique ou neurone afférent primaire (modifiée d'après Bernard et Villanueva, 2009) et B. de ses connexions au niveau de la corne dorsale de la moelle (modifiée d'après Baron *et al.*, 2010)

A



B

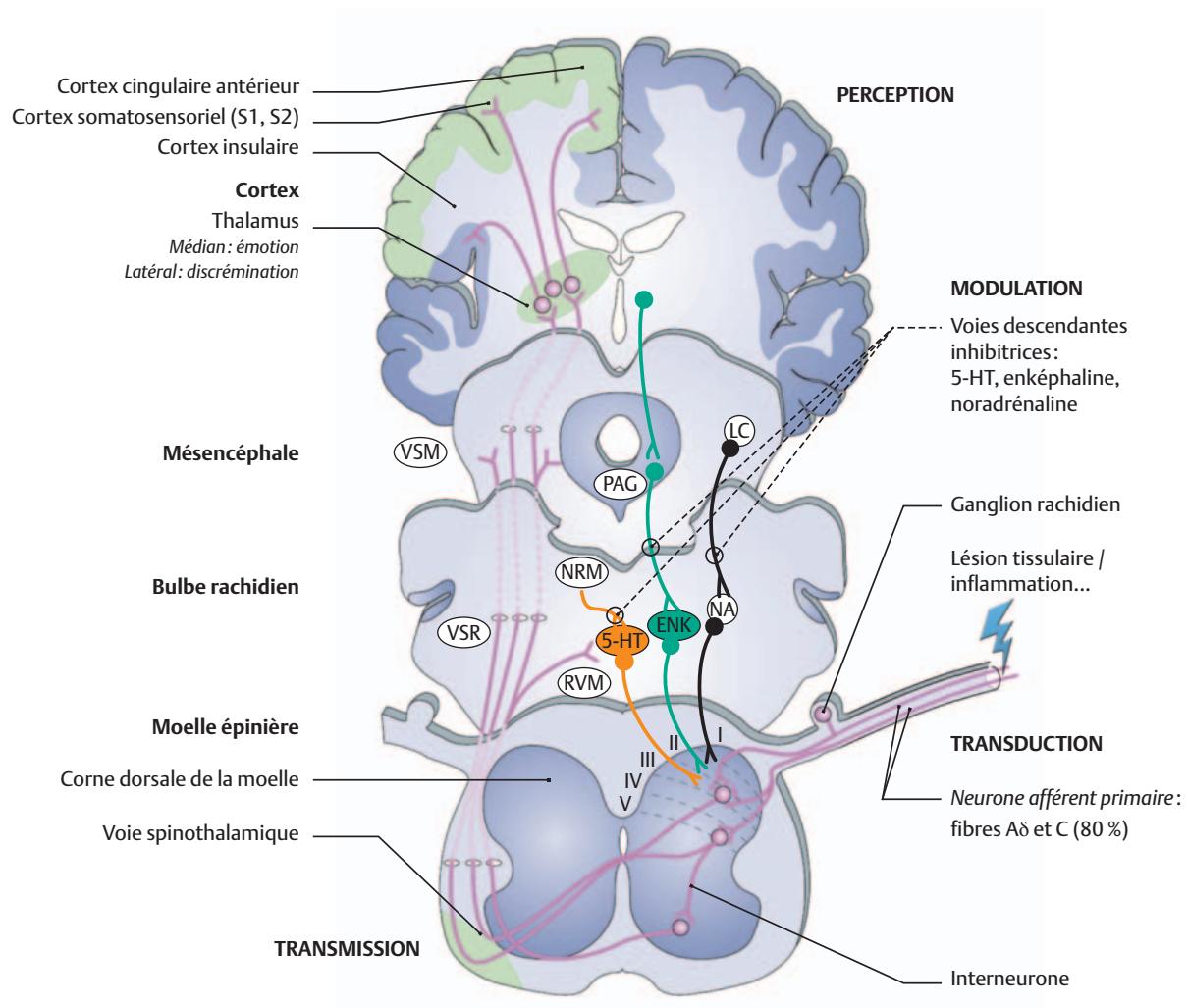


Ext. : externe ; Int. : interne ; WDR : wide dynamic range.

TABLEAU 1.1 Caractéristiques des fibres nerveuses

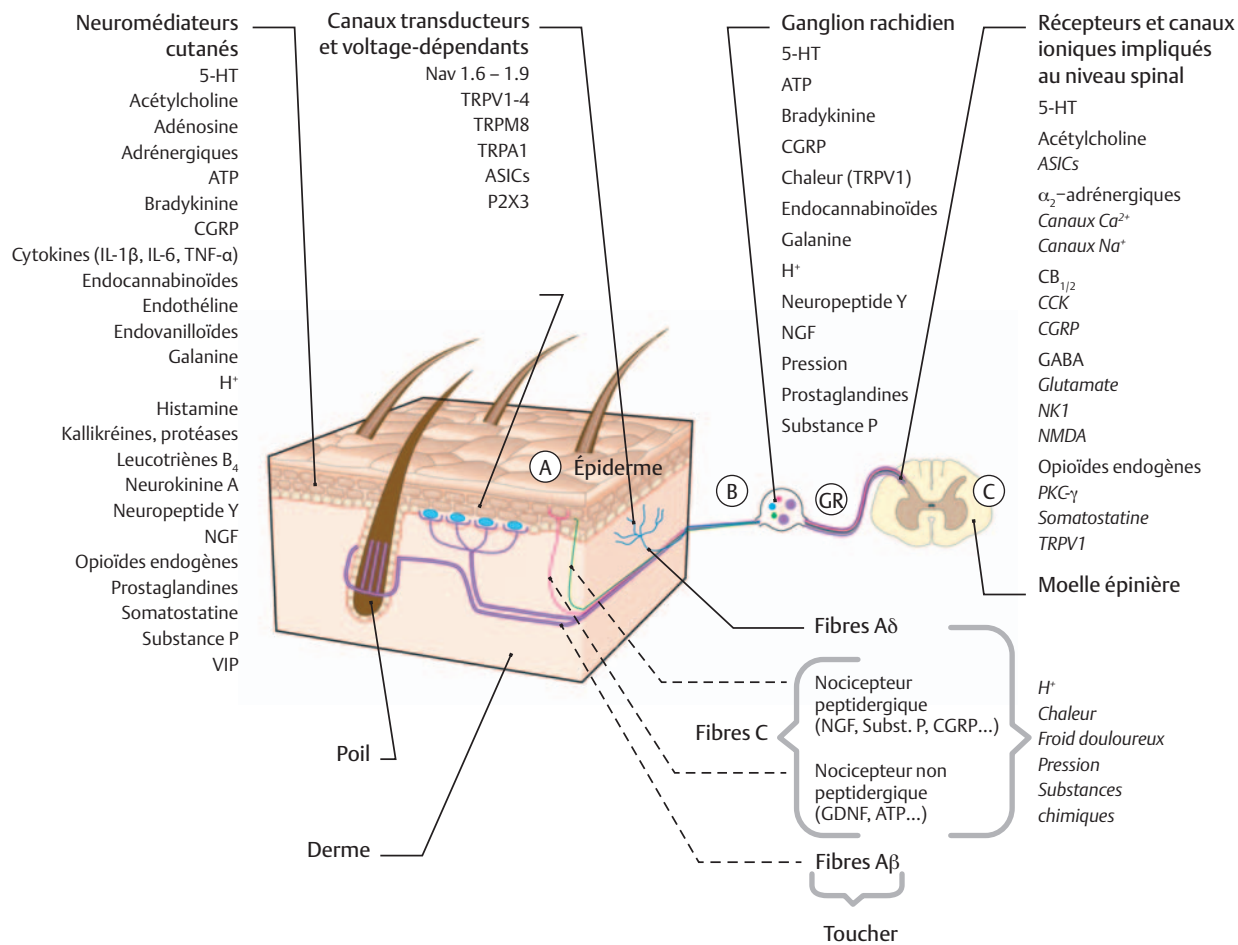
Type de fibres	Myélinisation	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
A α	+++	10 – 25	60 – 100	Fibres motrices
A β	++	4 – 12	20 – 100	Fibres sensibles : toucher, pression
A γ	++	4 – 8	20 – 80	Fibres proprioceptives
A δ	+	1 – 6	5 – 25	Douleur, température
B	+	<3	3 – 15	SNA, fibres préganglionnaires
C	0	0,3 – 2	0,2 – 2,5	Douleur, température, SNA, fibres postganglionnaires

SNA : système nerveux autonome.

FIGURE 1.2 Schéma général des voies de la douleur (modifié d'après Fields, 2004)

5-HT : sérotonine ; ENK : enképhaline ; LC : locus cœruleus ; NA : noradrénaline ; NRM : noyau du raphé magnus ; PAG : substance grise périaqueducale ; RVM : moelle rostroventromédiale ; VSM : voie spinomésencéphalique ; VSR : voie spinoréticulée.

FIGURE 1.3 Fibre afférente primaire et neuromodulateurs et canaux ioniques impliqués à différents niveaux (modifiée d'après Roosterman *et al.*, 2006 ; Lumpkin et Caterina, 2007 ; Bernard et Villanueva, 2009)



5-HT : sérotonine ; ASICs : *acid-sensing ion channels* ; ATP : adénosine triphosphate ; CB_{1/2} : récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 ; CCK : cholécystokinine ; CGRP : *calcitonin gene-related peptide* ; GABA : acide γ -aminobutyrique ; GDNF : *glial-derived neurotrophic factor* ; IL : interleukine ; NGF : *nerve growth factor* ; NK1 : neurokinine 1 ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; P2X3 : récepteurs purinergiques de type 2X3 ; PKC : protéine kinase C ; TNF : *tumor necrosis factor* ; TRP : *transient receptor potential* ; VIP : *vasoactive intestinal peptide*.

- La *transmission* : le potentiel d'action nociceptif chemine dans le nocicepteur jusqu'à la corne dorsale de la moelle où il sera transmis à un neurone de second ordre spinothalamique (de la moelle épinière vers le thalamus). Le neurone secondaire croise immédiatement dans la moelle en passant sous le canal de l'épendyme pour former la voie spinothalamique en position ventrolatérale de la moelle et conduit l'information jusqu'à différentes régions des complexes ventrobasal et centromédian du thalamus somatosensoriel où il fera un contact synaptique avec le troisième neurone ou neurone tertiaire.
- La *modulation* : ensemble des mécanismes par lesquels le message nerveux des nocicepteurs peut être modulé au niveau spinal mais aussi central (voir Figure 1.1C). En particulier, il existe des contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs : après stimulation nociceptive périphérique, il y a mise en jeu d'un contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) provenant de nombreuses régions du tronc cérébral et mettant en jeu des voies noradrénergiques, sérotoninergiques et enképhalinergiques (Figure 1.2).

FIGURE 1.4 Thermorécepteurs (modifiée d'après Jordt *et al.*, 2003)

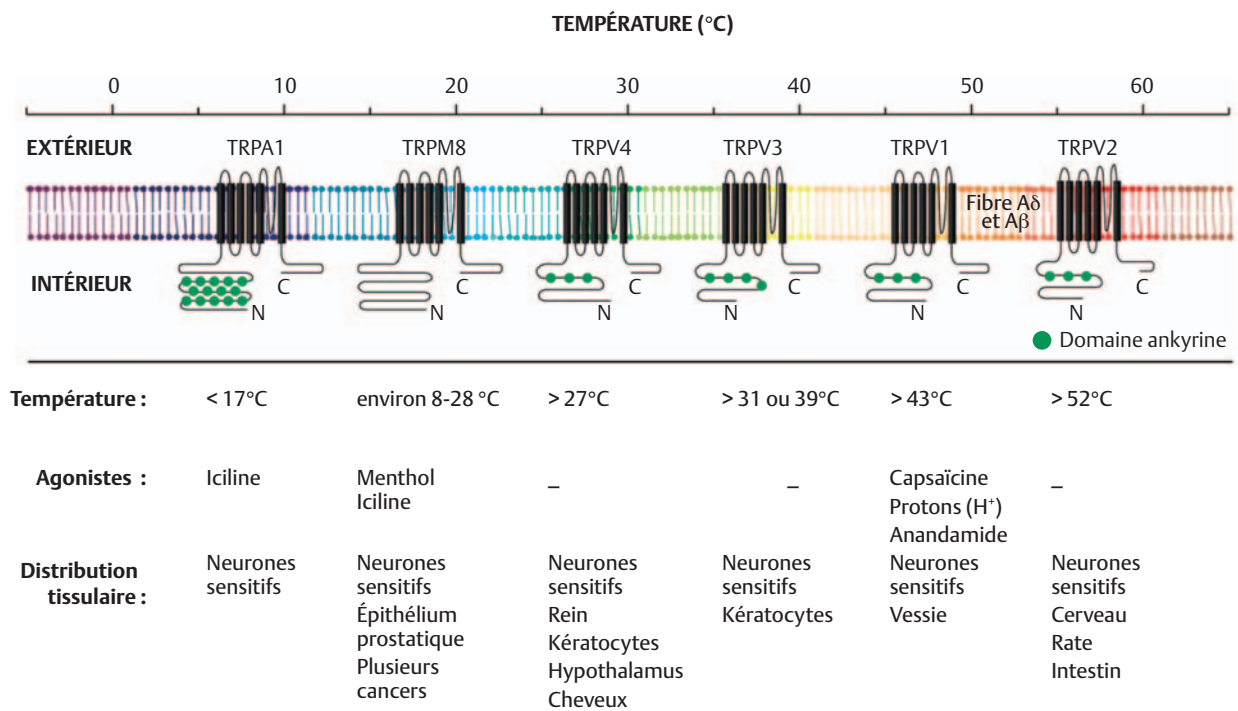
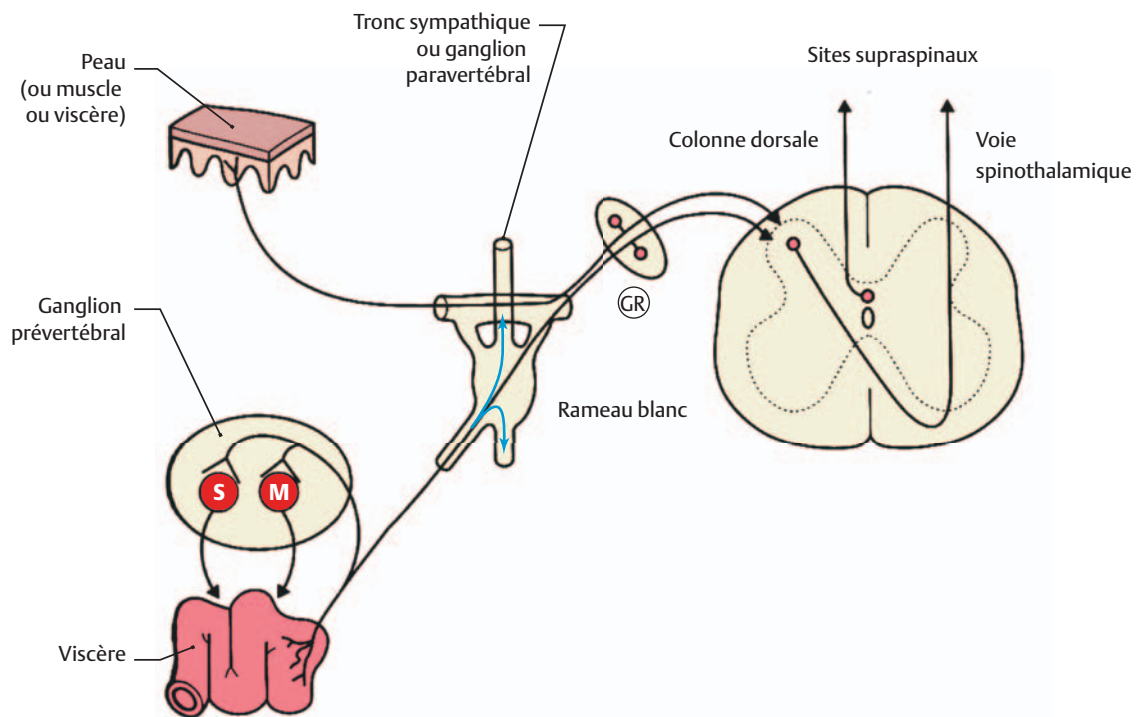


FIGURE 1.5 Organisation anatomique de l'innervation sensitive viscérale (modifiée d'après Bielefeldt et Gebhart, 2006)



GR: ganglion rachidien; M: fibres motrices; S: fibres sécrétrices.

- La *perception* de la douleur est effective lorsque l'information nociceptive atteint le cerveau par les voies thalamocorticales. Le neurone tertiaire ou thalamocortical conduit ensuite les informations nociceptives vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques. Les centres supérieurs de la douleur permettent de réaliser la complexité de l'équilibre entre les composantes sensorielles/discriminatives (aires somesthésiques pariétales S1 et S2) et affectives/émotionnelles (cortex cingulaire antérieur, insula) de la douleur. L'activation du cortex préfrontal pourrait être en rapport avec les aspects cognitifs de la perception douloureuse.

La sensibilité thermique quant à elle est assurée par des récepteurs spécifiques, les thermorécepteurs (Figure 1.4).

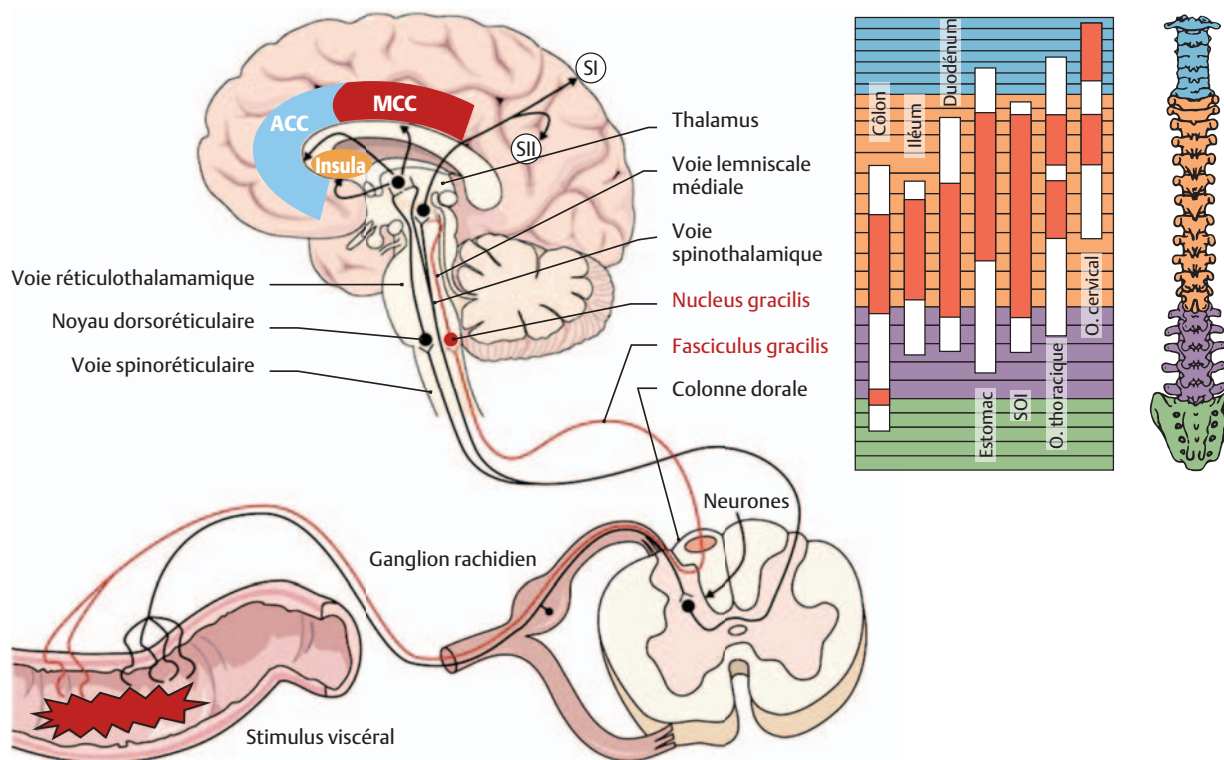
2. LA DOULEUR VISCÉRALE

Une particularité de la douleur viscérale est la double innervation qui est réalisée par le système parasym-

pathique (nerf vague surtout, mais aussi nerfs pelviens pour la partie inférieure du corps) et par des fibres afférentes spinales qui cheminent à travers le système sympathique (Figure 1.5).

Ainsi, l'innervation du côlon transverse, par exemple, comporte des fibres afférentes vagales (d'un ganglion local vers le noyau du faisceau solitaire) et des nerfs splanchniques (ou axones viscéro-sensoriels) des racines médullaires T5 à L2. Ces derniers sont des fibres afférentes de type A δ et surtout C, mais il n'y a pas comme dans l'innervation somatique de fibres A β . Ces fibres sont polymodales, c'est-à-dire qu'elles sont chimio-, thermo- et mécanosensitives. Un phénomène de sensibilisation peut se développer après une lésion ; de plus certains nocicepteurs sont dits « silencieux » (c'est-à-dire qu'ils sont insensibles aux stimuli en situation physiologique). Les fibres afférentes nociceptives se terminent au niveau des couches I, II, V et X de la moelle, les afférents viscéraux représentant environ 10% de toutes les fibres nerveuses à ce niveau. Les voies ascendantes centrales se font au niveau du fais-

FIGURE 1.6 Voies de la douleur viscérale (modifiée d'après Knowles et Aziz, 2009)



Représentation schématique de la distribution viscérotopique des fibres afférentes spinales qui innervent le tractus digestif basée sur des études expérimentales utilisant des traceurs par voie rétrograde. Les barres verticales représentent les ganglions rachidiens marqués avec le traceur pour chaque organe avec leur pic (en rouge) et leur intervalle (blanc) de distribution.

ACC : cortex cingulaire antérieur ; MCC : cortex cingulaire moyen ; O : œsophage ; S1 et SII : aires somesthésiques 1 et 2 ; SOI : sphincter oesophagien inférieur.

ceau spinothalamique, spinohypothalamique, spinosolitaire, spinoréticulaire et, à la différence de la voie somatique, par les cordons postérieurs de la moelle (Figure 1.6).

Il existe deux classes de nocicepteurs viscéraux : ceux avec un seuil d'activation bas (70 %) qui sont retrouvés au niveau de l'estomac, du colon, de la vessie et ceux avec un seuil d'activation élevé (30 %) qui se situent au niveau de l'uretère, des reins, des poumons et du cœur.

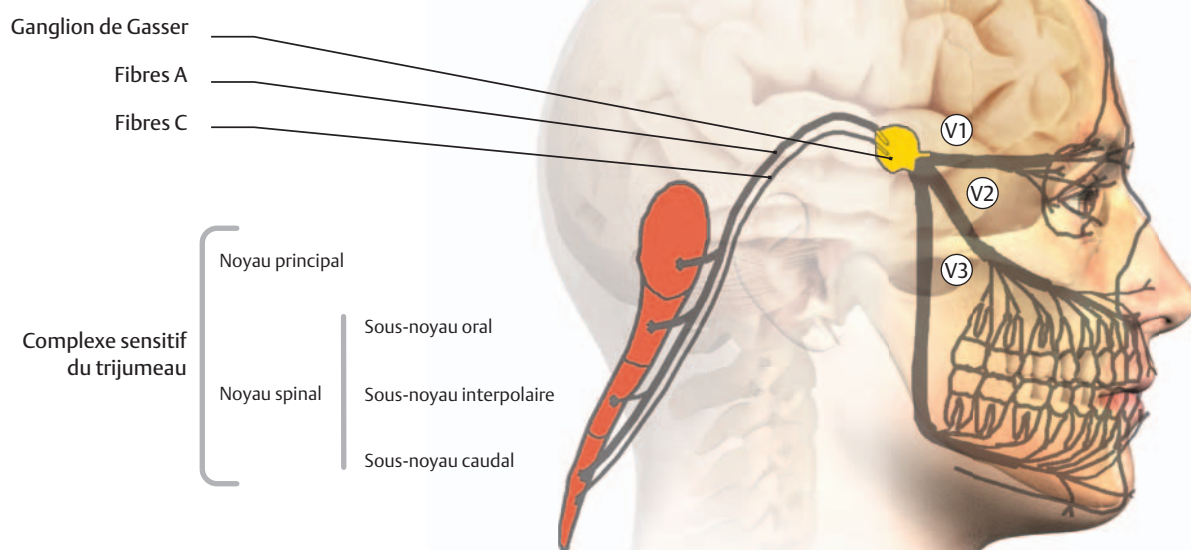
3. LA DOULEUR OROFACIALE

La sensibilité cutanéomuqueuse de la face et de la bouche est assurée essentiellement par les trois branches du nerf trijumeau (V) : le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3) (Dallel et Lanteri-Minet, 2009). L'innervation trigéminal est présentée dans la Figure 1.7. Les fibres nociceptives du nerf (fibres A δ et C) se projettent sur le complexe sensitif du trijumeau au niveau du tronc cérébral (des premiers segments cervicaux à la limite caudale du mésencéphale). Il est divisé en deux noyaux : le noyau principal et le noyau spinal (lui-même

subdivisé en trois sous-noyaux). Le sous-noyau caudal est considéré comme le relais principal des informations nociceptives et thermiques (Dallel et Lanteri-Minet, 2009). Les corps cellulaires des fibres nerveuses sont situés dans le ganglion de Gasser et les fibres C constituent environ 40 % des fibres trigéminales. Le nerf trijumeau, principalement par sa branche ophtalmique, est également impliqué dans l'innervation des méninges et des vaisseaux intracérébraux : on parle du système trigéminovasculaire (voir section 2.6.1). Les racines C1 et C2 ainsi qu'un contingent efférent sympathique et parasympathique innervent également les méninges et les vaisseaux dure-mériens.

Le message nociceptif est ensuite transmis du sous-noyau caudal vers le thalamus (puis différentes régions du cortex) par le faisceau trigéminothalamique qui se termine dans les noyaux ventropostéromédian et postérieur du thalamus. Finalement, des systèmes modulateurs descendants peuvent être mis en jeu par l'activation du système nociceptif ou par des facteurs d'ordre supérieur (attention, attente, peur) (Dallel et Lanteri-Minet, 2009).

FIGURE 1.7 Organisation du complexe trigéminal (d'après Dallel et Lanteri-Minet, 2009)



V1 : nerf ophtalmique ; V2 : nerf maxillaire ; V3 : nerf mandibulaire.

RÉFÉRENCES

- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-819.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267-284.
- Bernard J-F, Villanueva L. Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs. Dans *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Bouhassira D et Calvino B. (dir.), Arnette 2009, p. 1-27.
- Bielefeldt K, Gebhart GF. Visceral pain: basic mechanisms. Dans *Textbook of Pain*. Editeurs: McMahon SB, Koltzenburg M. Elsevier, 5^e édition: 2006. p. 721-736.
- Dallel R, Lanteri-Minet M. Neurophysiologie de la nociception trigéminal et physiopathologie de la migraine. Dans *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Bouhassira D et Calvino B. (dir.), Arnette 2009, p. 189-210.
- Fields HL. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 565-575.
- Jordt SE, McKemy DD, Julius D. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol* 2003, 13: 487-492.
- Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 2007; 445: 858-865.
- Marchand S. Neurophysiologie de la douleur. Dans *Pharmacologie de la douleur*. P. Beaulieu (dir.), Les Presses de l'Université de Montréal, 2005. p. 3-38.
- Miljanich G, Rauck R, Saulino M. Spinal mechanisms of pain and analgesia. *Pain Practice* 2012; 1-17.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66(6): 355-474.
- Roosterman D, George T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: The skin as a neuro-immunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; 86: 1309-1379.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55: 353-364.