

## La douleur mécanismes et structures impliquées

### 2.3.1. La nociception

Ce terme a été créé en 1908 par le neurobiologiste anglais Sherrington (prix Nobel de Médecine en 1932 pour ses travaux en neurophysiologie) à partir de la racine latine *nocere* = nuire et du mot ré-ception.

**Définition : la nociception est une modalité sensorielle mise en jeu par tout stimulus capable de produire une lésion tissulaire.**

Le concept de nociception se réfère à une approche pragmatique et expérimentale qui permet avant tout de caractériser le stimulus, qui est nocif, qui nuit à l'intégrité des tissus.

Un nocicepteur est le type de récepteur préférentiellement sensible à un stimulus nuisible ou qui pourrait devenir nuisible si prolongé.

Dans la définition de la douleur proposée en anglais pour les animaux (*pain*), figurent les mots *awareness* que l'on peut ici traduire par l'idée « d'alerte », « d'avertissement », voire de « conscience » et *aversive* dont le sens est plus évident ("*aversive sensory and emotional experience representing an awareness of damage or threat to the integrity of its tissues*", (Molony & Kent, 1997)).

Les deux termes, nociception et douleur permettent de distinguer :

- l'expérience sensorielle élémentaire (nociception),
- de l'expérience émotionnelle qui s'ajoute à l'expérience sensorielle élémentaire apportant ainsi une dimension de plus grande complexité à cette sensation.

Le terme « aversif » a été introduit pour insister sur la dimension comportementale et physiologique qui, chez l'animal, est la seule réponse activement produite et éventuellement identifiable par un observateur humain. D'autre part, l'IASP recommande pour des raisons de précision et d'exactitude dans la référence implicite aux mécanismes impliqués, d'éviter d'utiliser des termes comme « récepteur de la douleur », « voie de la douleur », etc. (cf.

recommandation IASP in « version française » à partir de la terminologie IASP 1994 (Merskey & Bogduk, 1994))

La nociception est donc considérée comme le **système sensoriel primaire d'alarme** permettant la protection de l'organisme en assurant le déclenchement de réponses réflexes (somatiques et végétatives) et comportementales simples dont la finalité est de faire cesser et de limiter les conséquences négatives de l'agression tissulaire.

## 2.3.2. Les composantes de la douleur

Les descriptions proposées dans cette section correspondent avant tout à des catégorisations utilisées en clinique humaine ; nous mentionnerons les points vis-à-vis desquels la transposition aux animaux ne peut s'appliquer directement.

### 2.3.2.1. La composante temporelle

La douleur est une sensation physiologique normale qui participe à la survie et à la protection de l'individu. En effet, dès les premiers jours de la vie, le jeune enfant apprend que la douleur est un système des plus efficaces pour prévenir les atteintes lésionnelles de l'organisme. La douleur entraînée par une lésion ou un stimulus va induire un comportement qui a pour but, dans un premier temps, de protéger les tissus non lésés et de limiter l'importance et les conséquences de l'agression en elle-même. Ceci se manifeste par un mouvement de retrait, de fuite ou tout autre comportement de protection, qui vise à empêcher l'aggravation de la blessure, ou à provoquer l'immobilisation ou l'enlèvement de l'agent responsable. Dans un deuxième temps, c'est par l'apprentissage que l'individu évitera les situations ou les agents nocifs : les expériences douloureuses antérieures mémorisées préviennent une lésion potentielle ou future. Cette fonction protectrice est bien mise en évidence dans :

- les douleurs accompagnant les lésions articulaires majeures ou les affections importantes de l'organisme qui imposent l'inactivité et le repos permettant aux mécanismes récupérateurs de favoriser la guérison ;

- l'insensibilité congénitale à la douleur, une affection rarissime caractérisée par l'impossibilité de ressentir la douleur (Danziger et al., 2009; Danziger & Willer, 2009). Cette particularité semble associée à au moins une modification génétique particulière qui a été identifiée récemment (Ahmad et al., 2007). Les jeunes enfants atteints par cette pathologie se blessent, se brûlent, se mordent, présentent des fractures multiples, des lésions articulaires en rapport avec des micro-traumatismes répétés dus à des hyperpressions prolongées et à l'absence de mise en repos des articulations. Il n'y a pas dans ce cas perception des douleurs qui localisent une inflammation comme la douleur de la fosse iliaque droite de l'appendicite.

**La douleur aiguë, douleur signal d'alarme**, a comme principale caractéristique, inhérente à sa définition, la place qu'elle occupe dans le temps : elle s'inscrit dans le présent, elle est transitoire et disparaît rapidement. Elle est provoquée par des événements tels que la brûlure, la piqûre, les pincements, et persiste jusqu'à la fin du processus de cicatrisation. Des traitements existent pour la faire disparaître. Bien plus importante que sa séquence dans le temps est sa signification, elle est une « sentinelle rapprochée qui protège notre corps » (Bergson, 1896). Cette sensation douloureuse est un signal d'alarme, elle va participer au diagnostic, témoigner de la présence d'une lésion, et c'est elle qui va amener le patient à consulter. Cependant, cette fonction d'alarme est imparfaite ; en effet, les lésions cancéreuses par exemple, n'induisent une douleur que lorsqu'elles ont évolué localement, et, dans ce cas, la destruction tissulaire est permanente, ou lorsqu'elles ont métastasé. Lorsque cette douleur se prolonge et qu'elle n'est pas rapidement traitée, elle perd sa fonction utile et devient préjudiciable, donnant naissance à une douleur chronique.

**La douleur chronique, douleur maladie.** Cette douleur induit différents retentissements sur les plans physique et psychologique, qui peu à peu constituent un véritable syndrome douloureux chronique, qui va évoluer pour son propre compte. Elle peut être symptomatique

d'une maladie évolutive (cancer, pathologie rhumatismale) ou résulter de séquelles traumatiques ou chirurgicales (avulsion plexique, c'est à dire arrachement d'un plexus nerveux, ou amputation de membre), ou d'une maladie guérie (post-zostérienne, pour une douleur survenant après une infection par le virus herpès *zoster*). La douleur chronique n'a plus aucune fonction, ni aucun objectif biologique : elle est devenue « maladie ». Elle va conditionner la vie de l'individu, entraîner des troubles de l'appétit, une perte du sommeil, envahir son univers affectif, retentir sur le vécu quotidien avec des répercussions sociales, professionnelles et familiales. Elle va devenir la préoccupation dominante. On admet, de façon arbitraire qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle dure au-delà de trois à six mois.

Cette définition temporelle s'applique difficilement à la plupart des animaux d'élevage dont l'espérance de vie est parfois plus courte que le délai de trois à six mois adopté pour caractériser la chronicité chez l'homme. Ainsi, on parlera de boiteries chroniques chez des poulets de chair dont la durée de vie moyenne n'est en moyenne que de deux mois. Toutefois il faut dès ce niveau préciser d'une part, que les douleurs chroniques sont très rarement décrites en tant que telles en médecine vétérinaire (O'Hagan, 2006) et d'autre part, que leur caractérisation en tant que « modèle validé de douleur chronique chez les animaux » fait toujours l'objet de débats scientifiques dans le domaine de l'expérimentation (Le Bars et al., 2009). Toutefois ce point ne relève pas du champ de la présente expertise.

On peut distinguer les douleurs dont on connaît la cause et les douleurs pour lesquelles les mécanismes physio-pathologiques ne sont pas encore élucidés. De façon paradoxale, celles qui sont parmi les mieux appréhendées sur le plan diagnostique et dont on identifie la cause, telles que les douleurs post-zostériennes, d'amputation, d'avulsion plexique et les lombo-sciatalgies ne sont pas celles qui répondent à un traitement parfaitement bien codifié. Il est vrai que l'on retrouve préférentiellement dans ce groupe des douleurs dont la cause est identifiée des lésions tenant à la désafférentation liée à une amputation. Dans l'autre groupe (par exemple : algie vasculaire de la face, migraine, névralgie du trijumeau...), les données physio-pathologiques ne sont pas encore claires, alors que les thérapeutiques apportent des réponses.

### **2.3.2.2. Dimensions sensorielle, cognitive et émotionnelle de la douleur**

Ces trois composantes ont été distinguées sur la base d'une catégorisation initialement établie chez le sujet humain, leur identification permet d'analyser et de schématiser la complexité dynamique de la sensation douloureuse (Figure 2).

**La composante sensori-discriminative** correspond au décodage du message sensoriel dans ses caractéristiques de qualité (décharge électrique, piquûre, brûlure, fourmillement...), d'intensité, de durée (permanente, brève, paroxystique, répétée...) et de localisation. Bien qu'importante et indispensable, car c'est en utilisant ces données que la plupart des patients vont décrire leur douleur, cette composante reste dans le registre d'un vécu difficile à partager. De plus certaines données seront erronées, c'est le cas de la localisation d'une « douleur projetée » qui est ressentie chez l'homme non pas à sa source réelle mais au niveau d'un territoire cutané. Un exemple devenu classique est celui d'une oesophagite qui se manifeste cliniquement par des douleurs ou des hyperalgies\* dans un territoire cutané dorsal, sternal ou thoracique gauche avec douleur associée de la face interne du bras gauche, ce qui peut faire penser de manière erronée à une atteinte cardiaque.

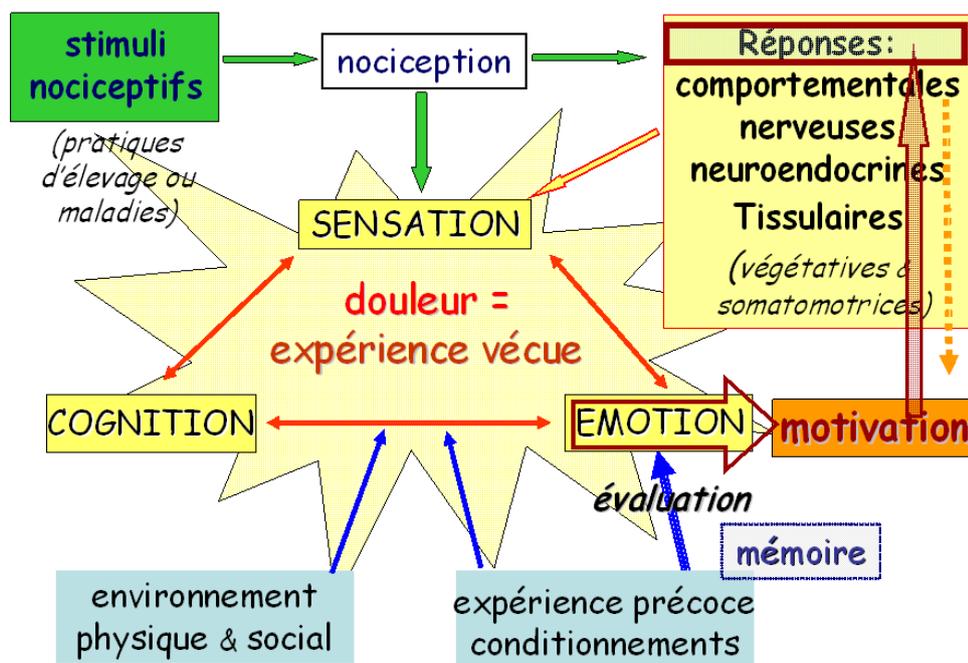
**Les composantes cognitive et émotionnelle** sont essentielles. Selon les théories de l'évaluation développées en psychologie cognitive humaine, l'émotion ressentie par un individu est déterminée par la manière dont il évalue la situation. Cette évaluation est basée sur un nombre limité de caractéristiques destinées à apprécier à la fois les caractéristiques de la situation au regard du bien-être de l'individu, et les moyens dont ce dernier dispose pour contrôler la situation (Scherer, 1999). Certains des processus mentaux induits par la douleur sont décrits en termes d'émotions qui entrent dans le champ des processus d'évaluation et d'attribution d'une signification. C'est en fonction de la signification attribuée à la sensation douloureuse que se construit la caractéristique de l'émotion associée. Cette signification dépend donc de facteurs socio-culturels et de l'histoire personnelle du patient.

La signification d'une douleur est différente selon qu'il s'agit d'une affection curable ou non, d'une affection aiguë ou chronique, qu'il est possible de s'y soustraire ou non. Les circonstances de survenue sont également importantes à considérer : d'éventuels bénéfices secondaires (compensation financière, reclassement professionnel ou autre...) ou primaires (exemption de tâches pénibles, changement de poste, attention plus marquée...) peuvent également marquer de façon particulière la survenue d'une douleur.

Ces composantes concernent des processus mentaux impliqués dans le traitement des multiples informations participant à l'expérience algique :

- l'attention ou la distraction vis-à-vis des phénomènes sensoriels : selon que le sujet est centré sur son corps ou occupé à une activité externe, sa perception des phénomènes sensoriels sera plus ou moins grande ;
- la signification de la douleur perçue : l'attribution de la douleur à une cause grave ou bénigne influence l'état émotionnel, notamment l'état d'anxiété, et facilite ou non une amplification des phénomènes sensoriels ;
- le contexte situationnel : selon les circonstances de la vie du sujet, les conséquences peuvent être jugées favorables ou défavorables et influencer la manière dont le sujet va vivre sa douleur ;
- les références aux expériences passées : si le sujet a déjà vécu ou observé chez des proches des expériences douloureuses traumatiques sur le plan psychologique, il pourra anticiper de telles conséquences vis-à-vis de son état pathologique et, par le biais de troubles émotionnels, faciliter la survenue ou amplifier l'intensité de ses douleurs ;
- et enfin, l'attitude de l'environnement : le patient analyse l'attitude du milieu soignant ou de son entourage familial. Cette attitude compréhensive et rassurante ou au contraire distante, inquiétante voire agressive, influence positivement ou négativement l'état émotionnel du patient et par là même la tonalité de l'intégration des phénomènes sensoriels.

### la douleur est une sensation multimodale



**Figure 2. Les composantes de la sensation douloureuse.** *L'expérience sensorielle de la douleur s'analyse en terme de sensation, de cognition et d'émotion ; elle implique également la participation de populations neuronales qui sous tendent des processus mnésiques. La dimension émotionnelle est ici à l'origine de la motivation impérieuse incitant à réaliser des actes moteurs de protection et d'échappement ; parallèlement elle est à l'origine des réponses d'alerte et des manifestations neuroendocriniennes qui se superposent à la réponse de stress. (J. Servièrre, communication personnelle).*

Les comportements exprimés en réponse à l'application de stimuli nociceptifs correspondent aux manifestations de la douleur, que celles-ci soient conscientes ou inconscientes. Il s'agit des manifestations verbales (paroles, mots), d'attitudes posturales, de manifestations motrices (cris, pleurs, jurons), de réactions neuro-endocriniennes ou neuro-végétatives. L'analyse de ces différentes composantes permet de comprendre pourquoi l'expression d'un stimulus de même intensité peut être ressenti comme intolérable ou légère dans deux groupes différents.

Ainsi, toute douleur s'accompagne d'un retentissement touchant l'affectivité et l'émotion. Cette dimension est plus ou moins importante, en fonction de l'état antérieur, de l'intensité, de la durée d'une douleur, allant d'un état d'angoisse ou d'anxiété à un état dépressif.

Des travaux combinés d'analyse sensorielle des composantes de la douloureuse (tests perceptifs et rapport verbaux) et de repérage des zones cérébrales activées (imagerie cérébrale en tomographie par émission de positons) ont montré que la double composante de la douleur (composante sensori-discriminative et composante émotionnelle désagréable) est sous-tendue par des voies et relais nerveux parallèles. Ces voies et relais sont activés simultanément et peuvent, dans certaines conditions expérimentales, être sollicités de manières indépendantes (Kulkarni et al., 2005) (voir également Figure 4 et § 2.3.4.3.).

### **2.3.3. La « conscience sensorielle » de la douleur**

#### **2.3.3.1. La douleur en tant qu'expérience sensorielle consciente**

Nous ne nous référerons dans ce paragraphe qu'à l'expérience consciente (« *conscious awareness* ») avec les distinctions opérées en sciences cognitives entre :

- Conscience, conçue en tant qu'expérience phénoménale ou encore conscience primaire, souvent confondue avec conscience sensorielle,
- Conscience réflexive, qui désigne la conscience de faire l'expérience phénoménale en question et la possibilité de s'en faire une représentation et d'en parler (également nommée : conscience d'accès).

Un consensus a progressivement émergé parmi les chercheurs cognitivistes pour penser que toutes les formes de conscience supposent comme point de départ une expérience sensorielle de type phénoménale (Buser, 1998; Denton, 2005; Panksepp, 2008).

Même dans des écrits en français le mot conscience est occasionnellement repris de textes anglais dans lesquels il apparaît sous la forme « *awareness* » qui prend le sens d'alerte vis-à-vis d'un évènement du monde extérieur. Mais le mot « *consciousness* » fait également référence à la conscience réflexive qui, chez l'homme prend la signification de conscience de soi.

Enfin le mot conscience est également employé dans le sens élémentaire pour qualifier l'état d'éveil et s'oppose à l'inconscience observée dans le sommeil.

Les états de vigilance dépendent de structures du système nerveux central qui régulent l'alternance veille/sommeil (formations réticulées bulbaires et intra-thalamiques) ; ces structures sont phylogénétiquement anciennes et se retrouvent avec des degrés d'homologies anatomiques variables chez toutes les espèces animales de vertébrés. Ceci ne signifie pas pour autant que les structures nécessaires à l'émergence d'une activité consciente, au sens d'éveil, constituent pour autant le substrat d'une activité consciente au

sens de conscience réflexive. Toutefois sans activation de ces structures, toute forme de conscience supérieure reste impossible (Buser, 1998; Mountcastle, 1980).

### 2.3.3.2. Conscience et douleur

La situation sensorielle de la douleur est certainement plus complexe que pour les modalités sensorielles extéroceptives classiquement prises en compte (« les cinq sens » : vision, audition, gustation, odorat, toucher) puisque la sensibilité corporelle, encore nommée somesthésique, peut être elle-même être décomposée en une série de fonctions élémentaires. On distinguera :

- **la fonction extéroceptive** (sensibilité cutanée à laquelle on adjoint parfois la sensibilité musculo-squelettique), qui comprend : la sensibilité mécanique (tact à la pression, aux vibrations), la sensibilité thermique (chaud, froid), la sensibilité chimique (acide, hyper ou hypotonicité) et enfin la sensibilité aux stimulations nocives (la nociception). Les sensibilités associées donnent le plus souvent naissance à des sensations conscientes.
- **la fonction intéroceptive** qui elle est souvent assimilée à un « contrôle ou à une auscultation permanente non consciente » des viscères et de leur état de fonctionnement. L'intéroception est ordinairement inconsciente tout en étant considérée comme substrat de la perception globale (diffuse) de l'état général de l'organisme (Craig, 2002; Craig, 2009). Ponctuellement, lorsque l'homéostasie\* des grandes fonctions est perturbée (par exemple dans une pathologie), elle peut déboucher sur des formes d'alerte, de conscience sensorielle, ou encore d'expérience phénoménale amenant le sujet humain à évaluer « comment il se sent ». Dans ce cas, l'évaluation peut être associée à une sensation de douleur viscérale.
- **la fonction proprioceptive** qui elle renseigne le système nerveux central sur la position et le mouvement des segments du corps. Elle s'exerce le plus souvent de manière « inconsciente » permettant les ajustements automatiques de posture ou de séquences motrices, tout en restant facilement accessible (« commutable ») à la perception consciente, en particulier lorsque les positions relatives des segments corporels deviennent inconfortables ou génératrices de douleurs (de l'ankylose aux véritables pathologies arthritiques ou osseuses).

C'est dans ces dernières situations citées que, chez l'humain, émerge une conscience de la présence de ces sensations. L'individu qui les perçoit sait qu'elles sont présentes. Il les identifie en tant que telles, il reconnaît leur nature, leur intensité et il repère le(les) segment(s) corporel(s) d'où elles proviennent. Ces sensations possèdent une dimension d'évaluation analytique cognitive et une dimension émotionnelle.

Combinées entre elles, ces diverses facettes de la sensation douloureuse relèvent vraisemblablement de ce qui a été baptisé par Craig (2002; 2009) « fonction homéostatique » et que l'auteur associe à une « émotion homéostatique » (voir également § 2.3.2- composante émotionnelle de la douleur). Cette fonction d'interrogation de l'état du corps correspond à une forme de vigilance ciblée sur la maintenance de l'intégrité corporelle. Elle est elle même assurée par des réponses neurovégétatives et des réactions motrices adaptées d'évitement et de protection vis-à-vis des stimulations aversives issues soit de l'environnement extérieur, soit du milieu intérieur. Tous les vertébrés répondent de manière similaire aux stimuli nociceptifs qui, chez les humains, déclenchent une sensation douloureuse ; ceci suggère que les bases neuronales nécessaires à l'expression des comportements homéostatiques doivent être phylogénétiquement anciennes. Des observations anatomiques sur le chat et le singe étayaient cette hypothèse (Craig, 2002; Craig, 2003a) : les afférentes nerveuses primaires de petit diamètre (A $\delta$  et C), qui transportent les informations codant l'état physiologique des tissus et des organes, se terminent majoritairement par voie monosynaptique sur les neurones de projection centrale de la couche I des cornes dorsales de la moelle épinière. Le développement de ces afférences sensorielles est ontogénétiquement couplé à celui des neurones de la couche I,

ce qui indique la formation d'un système cohérent de support/traitement des informations homéostatiques dirigées, après une seule synapse, vers les structures centrales. Ce système spinal ascendant de la couche I qui projette vers les structures du tronc cérébral constitue la voie afférente centrale du système homéostatique de la douleur chez l'homme. Chez les mammifères non-primates, les informations transmises par les neurones de la couche I sont intégrées dans des structures phylogénétiquement plus anciennes du tronc cérébral (par exemple : le noyau parabrachial, le nerf vague, les noyaux vestibulaires).

## 2.3.4. Mécanismes neuronaux de la nociception et de la douleur

### 2.3.4.1. Rappel des notions de base impliquées dans la douleur

(McMahon & Koltzenburg, 2005; Melzack & Wall, 1988; Melzack & Wall, 1982; Zimmerman, 1979)

La douleur constitue plus qu'une expérience sensorielle discriminative permettant de connaître les caractéristiques (intensité, durée, localisation) d'un stimulus nociceptif. Elle est associée à une émotion qui est provoquée par la confrontation à une situation impliquant une interprétation de la réalité. L'état émotionnel aversif associé à la sensation douloureuse constitue une puissante motivation à accomplir un acte de protection. Cette émotion « désagréable » (composante perceptive) ou « aversive » (composante comportementale) constitue une composante intrinsèque de l'expérience douloureuse, elle en est indissociable, c'est ce qui fait de la douleur une sensation complexe. Le caractère profondément aversif de la douleur fait que cette modalité sensorielle possède d'énormes capacités à capter l'attention du sujet, à interférer avec toute autre activité et à mobiliser les ressources et les stratégies de défense.

De par sa dimension aversive la douleur est très souvent associée à un stress. Il est difficile de les différencier dans leurs conséquences physiologiques et comportementales. (voir paragraphe 2.3.1).

Le système nociception-douleur qui analyse les informations nociceptives et commande les réactions de protection se distingue par ses caractéristiques des autres systèmes sensoriels (vision, audition). Ainsi l'architecture nerveuse des voies et des centres de la douleur concerne des structures plus étendues que celles directement impliquées dans le traitement sensoriel des informations nociceptives. La notion de « réseau de la douleur », parfois nommé en langue anglaise « pain matrix », traduit mieux l'idée d'une telle architecture neuronale. Les réseaux de la douleur sont à l'interface du domaine de la physiologie et de la psychologie car ils peuvent aussi bien mobiliser des réponses végétatives simples (rythme cardiaque, taux d'adrénaline,...), qu'orienter des stratégies comportementales.

On distingue trois grands types de douleurs sur la base de leurs mécanismes physiopathologiques : la douleur aiguë ou « physiologique », la douleur « inflammatoire » et la douleur « neuropathique ». Ces différents modes de fonctionnement du système somesthésique (*i.e.* sensibilité du corps) sont à l'origine des différents types de douleurs. Douleur aiguë et douleur inflammatoire sont souvent associées, par exemple après une effraction des tissus ou un acte chirurgical ; ce sont des « douleurs par excès de nociception ». Ces douleurs différentes peuvent coexister, générant des douleurs « mixtes » souvent difficiles à diagnostiquer et à traiter.

Pendant un épisode inflammatoire, le seuil d'apparition de la douleur est abaissé en sorte qu'un simple effleurement peut devenir douloureux (allodynie\*) et qu'un stimulus nociceptif est perçu plus intensément (hyperalgésie\*) (La Motte, 1984; La Motte et al., 1983) (voir encadré douleur : phénomènes perceptifs associés). Dans cette même situation, la douleur peut se prolonger au-delà de la durée de stimulation ou même survenir spontanément. La finalité biologique de telles transformations est de favoriser la guérison en ajustant les réactions et les comportements, par exemple de mettre la région lésée au repos et de la protéger grâce à une position « antalgique ».

Les douleurs « neuropathiques » peuvent être la conséquence à plus long terme d'une lésion (amputation) ou d'une transformation fonctionnelle des systèmes somesthésiques qui évoluent alors vers un mode anormal et inadapté. Ces douleurs persistantes sans finalité biologique, parfois qualifiées « d'inutiles », ont un caractère pathologique qui se développe indépendamment du maintien de la lésion initiale et selon des mécanismes propres relevant d'une propriété générale du tissu nerveux : la plasticité neuronale (Byers & Bonica, 2001). Dans le cas des douleurs neuropathiques c'est le système physiologique qui génère la douleur qui est lui même atteint par une forme de maladie.

En suivant la succession des événements au sein du système nerveux, depuis la stimulation nociceptive d'un tissu jusqu'aux réponses déclenchées dans les centres supérieurs responsables de l'émergence de la sensation douloureuse, on rencontre successivement des récepteurs spécifiques ou nocicepteurs, des relais nerveux médullaires (premières synapses à l'entrée de la moelle épinière) jusqu'aux structures cérébrales (relais du tronc cérébral, thalamus, différents cortex du télencéphale en incluant parallèlement les structures impliquées dans les émotions, la mémoire et les commandes motrices).

### **Douleur : phénomènes perceptifs associés (cf Terminologie IASP)**

**Allodynie : douleur provoquée par un stimulus qui ne cause habituellement pas de douleur.** L'allodynie est souvent associée à un processus de nature inflammatoire. A l'origine, le terme *allodynie* a été introduit pour établir une distinction entre l'hyperalgésie (voir infra) et l'hyperesthésie (voir infra) et les conditions observées chez des patients présentant des lésions du système nerveux où le toucher, une pression légère, les applications de froid ou de chaleur modérés provoquent de la douleur lorsqu'ils sont appliqués à une peau apparemment normale. 'Allo-' signifie 'autre' en grec ; c'est un préfixe courant dans la définition de conditions médicales divergeant de ce qui est attendu. '-Odyne' provient du terme grec 'odune' ou 'odyne', tel qu'utilisé dans les mots *pleurodynie* et *coccycodynie*. Sa signification est similaire à celle de mots provenant de la racine qui donne des termes en -algie et -algésie. Le terme *d'allodynie* a été suggéré à la suite de discussions avec le professeur P. Potter du Département d'histoire de la médecine et des sciences de l'Université de l'Ontario de l'ouest. En outre, le stimulus provoquant la douleur était à l'origine décrit comme « non nuisible ». Cependant, un stimulus peut être nuisible à certains moments et non à d'autres, par exemple, appliqué à une peau intacte ou une peau brûlée par le soleil ; de plus, les limites de la stimulation nuisible pourraient être difficiles à délimiter. Le comité s'étant fixé comme but de procurer une terminologie pour un usage clinique, il a préféré ne pas définir les termes par référence aux caractéristiques physiques spécifiques de la stimulation, par exemple, la pression en kilopascal par centimètre carré. De plus, même dans le cas de peau intacte, nous ne savons pas si un pincement fort et douloureux subi par une personne en état normal endommage ou non le tissu. Dès lors, il a préféré définir l'allodynie en termes de réaction aux stimuli cliniques et souligner que la réaction usuelle au stimulus choisi pouvait, la plupart du temps, être testée ailleurs sur le corps, habituellement sur une partie du corps correspondante. Enfin, le terme d'allodynie est également utilisé dans le cas de conditions qui peuvent provoquer une sensibilisation de la peau, comme par exemple les coups de soleil, inflammations et traumatismes. Il est important de noter que l'allodynie implique un changement dans la qualité d'une sensation, qu'elle soit tactile, thermique ou autre. La modalité originelle est normalement non douloureuse, mais la réaction est douloureuse. Ainsi, il y a perte de spécificité de la modalité sensorielle. En revanche, l'hyperalgésie (voir ci-après) représente une réaction accrue à une modalité spécifique, nommément la douleur.

**Douleur projetée : douleur perçue dans un territoire éloigné de la zone tissulaire à l'origine des informations douloureuses,** comme dans le cas d'une douleur ressentie sur le tronc mais issue d'une inflammation de l'œsophage ou d'une douleur faciale issue d'une lésion du nerf vague. On différencie parfois douleur rapportée et référée. La douleur référée est le plus souvent de type « brûlure ». Les douleurs référées correspondent à l'irradiation, au sein d'un même segment anatomique de la moelle épinière (métamère), sur lequel convergent des influx nociceptifs d'origines différentes (cutanée, musculaire, tendineuse, ligamentaire ou viscérale) sans atteinte de la structure nerveuse conductrice. L'origine de ces influx est mal interprétée par le cortex pariétal qui est bien organisé pour reconnaître l'origine topographique précise d'une stimulation portée sur la peau

(somatotopie) mais imparfaitement construit pour reconnaître l'origine topographique d'influx d'origine musculaire et presque dans l'impossibilité d'identifier l'origine des influx provenant des viscères.

**Hyperalgésie : réaction accrue à un stimulus qui est habituellement douloureux.** Elle est souvent associée à un processus de nature inflammatoire.

*Remarque :* Le terme d'hyperalgésie définit une douleur accrue due à une stimulation supraliminaire (*i.e.* au dessus d'un seuil de perception). Dans le cas de douleur provoquée par des stimuli qui ne provoquent habituellement pas de douleur, le terme d'allodynie sera préféré ; le terme d'hyperalgésie est plus approprié dans le cas de réactions accrues à un seuil normal, ou à un seuil plus élevé, par exemple chez des patients souffrant de neuropathie. Il faut aussi garder à l'esprit que dans le cas de l'allodynie, le stimulus et la réaction se manifestent dans des modes différents : par exemple, un effleurement provoque une sensation de brûlure ou de décharge électrique alors que dans l'hyperalgésie, une brûlure ou un pincement sont simplement ressentis plus intensément. Les données probantes actuelles suggèrent que l'hyperalgésie serait la conséquence d'une perturbation du système nociceptif accompagnée d'une sensibilisation périphérique ou centrale, ou des deux, mais il faut distinguer les phénomènes cliniques, qui sont soulignés dans cette définition, et l'interprétation, qui pourrait se modifier au fil des progrès apportés à nos connaissances du phénomène.

**Hyperpathie : syndrome douloureux caractérisé par une réaction anormalement douloureuse à un stimulus, particulièrement à un stimulus répétitif, ainsi qu'à un seuil accru.**

*Remarque :* L'hyperpathie peut survenir avec l'allodynie, l'hyperesthésie, l'hyperalgésie ou avec la dysesthésie ou la paresthésie. L'identification erronée et la localisation du stimulus, un retard, une sensation irradiante et une sensation consécutive peuvent apparaître, et la douleur est souvent de caractère explosif. Tout changement dans ces caractéristiques permettent de spécifier l'allodynie et d'inclure explicitement l'hyperalgésie. Auparavant, l'hyperalgésie était implicite, étant donné que l'hyperesthésie était mentionnée dans la remarque précédente et que l'hyperalgésie est un cas spécial d'hyperesthésie.

**Hyperesthésie : sensibilité accrue à une stimulation**

*Remarque :* le stimulus et le lieu doivent être spécifiés. Le terme d'hyperesthésie peut faire référence à divers modes de sensibilité cutanée, y compris le toucher et les sensations thermiques sans douleur, ainsi qu'à la douleur. Le terme est utilisé pour désigner à la fois un seuil réduit de réaction à tout stimulus et une réaction accrue aux stimuli habituellement reconnus.

Le terme d'allodynie est suggéré pour décrire une douleur après stimulation qui n'est habituellement pas douloureuse. Le terme d'hyperesthésie inclut à la fois l'allodynie et l'hyperalgésie, mais les termes plus spécifiques devraient être préférés autant que possible.

### 2.3.4.2. Mécanismes périphériques

(Calvino, 2004; Fields, 1989; Le Bars & Willer, 2004)

Dans le cas du système véhiculant les informations nociceptives, l'architecture des voies et des centres est plus complexe que celle des voies et centres impliqués dans le traitement des informations tactiles (fibres myélinées rapides de gros diamètre). Après un premier niveau d'intégration par les neurones de la moelle, les messages nociceptifs sont simultanément orientés dans deux directions différentes, vers des motoneurons responsables d'activités réflexes et/ou vers le cerveau. Les réflexes de protection, souvent d'origine extéroceptive, correspondent aux activités motrices déclenchées par des messages afférents issus de la peau ou des tissus sous-cutanés. Certains réflexes végétatifs déclenchés par les stimuli nociceptifs sont également organisés au niveau spinal.

Au-delà des neurones de la corne postérieure, la majeure partie des messages nociceptifs (et thermiques) emprunte les voies ascendantes antéro-latérales de la moelle. Schématiquement, les neurones nociceptifs projettent vers la formation réticulée, le mésencéphale, le thalamus et plusieurs aires corticales, mais également vers le noyau du faisceau solitaire et le bulbe ventrolatéral. Ces dernières structures ne participent pas directement à la perception douloureuse mais interviennent dans les réactions neurovégétatives qui accompagnent toute douleur et qui se superposent à la réponse de stress. Les techniques d'imagerie fonctionnelle (résonance magnétique nucléaire,

tomographie par émission de positons) ont permis de montrer chez l'homme que les cortex somesthésiques primaire et secondaire étaient bien activés par des stimulations nociceptives, mais dans une moindre mesure que les cortex cingulaire et insulaire qui appartiennent au système limbique, et dont le rôle est primordial dans la genèse des émotions (revues par Borsook & Becerra, 2009; Tracey & Bushnell, 2009, voir également § 3.4.3). C'est bien un ensemble de zones cérébrales qui participe à l'élaboration de la perception de la douleur. Les structures centrales participant à l'élaboration de la perception de la douleur incluent des régions cérébrales plus « archaïques » au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus. L'activation de ces zones donne lieu à une série de réactions et de contrôles en retour vers la moelle dont le résultat peut se schématiser en réactions végétatives liées au stress. L'intrication fonctionnelle du « système de la douleur », plus ou moins spécifique et spécialisé avec le système végétatif est manifeste au niveau le plus central. C'est ce qui apparaît dans le cas d'une douleur aiguë, toujours associée à l'augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, à une vasoconstriction périphérique (pâleur), etc. Il est important de rappeler que ces mécanismes sont très fortement contrôlés par l'amygdale, structure appartenant au « cerveau dit émotionnel ». Les manifestations neurovégétatives sont également sous l'influence des émotions et des fonctions les plus élevées du cerveau. Au travers de ces interactions on constate que l'existence de connections anatomiques précises entre le niveau cortical et les niveaux plus archaïques permet de moduler les réponses végétatives corrélées à la douleur, voire de moduler la douleur elle-même sous l'effet de « composantes émotionnelles » dont on sait par ailleurs qu'elles résultent d'une forme d'évaluation du stimulus et du contexte global dans lequel il est appliqué. On perçoit ici que les « marqueurs de l'émotion » reflètent l'analyse préalable opérée à différents étages du système nerveux central.

#### **Genèse de l'information nociceptive**

(Besson, 1988; Besson & Chaouch, 1987; Le Bars & Willer, 2004)

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques, constituant des plexus au sein des tissus cutanés, musculaires et articulaires. Ces messages sont transmis par des fibres nerveuses (A $\delta$ -faiblement myélinisées et C-amyéliniques) qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière où se trouve le premier relais (la première synapse) et où s'effectue un premier traitement de l'information. Ces afférences sensorielles sont les prolongements de neurones dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions rachidiens. Ces fibres nerveuses dites « primaires » sont classées selon leur diamètre, la présence d'une gaine isolante de myéline et la vitesse de conduction des influx nerveux ; elles sont classées en trois groupes de fibres. Ce sont les fibres de plus petit diamètre, faiblement myélinisée et amyéliniques (A $\delta$  et C) qui véhiculent les informations thermiques et nociceptives.

La stimulation sélective des fibres fines déclenche, chez l'homme, une perception de douleur alors que la stimulation sélective des fibres de plus gros diamètre ne provoque qu'une sensation tactile. L'existence de deux catégories de fibres permet d'expliquer le phénomène de double douleur déclenché par l'application d'un stimulus intense et bref. La première douleur (type piquûre) est bien localisée, apparaît rapidement après le stimulus et correspond à l'activation de nocicepteurs A $\delta$ . La seconde, souvent de type brûlure, survient plus tardivement, est diffuse, mal localisée et correspond à l'activation des nocicepteurs C. Comme le seuil d'activation des fibres A $\delta$  est plus élevé que celui des fibres C, ces deux groupes de fibres constituent un système d'alarme à « double seuil » : quand le premier est atteint, le cerveau n'en est averti qu'assez tardivement, alors que le dépassement du second se traduit par la mise en route d'un système d'avertissement plus rapide. Les fibres C constituent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales (Cervero, 1994). Le groupe le plus important, en leur sein, est celui des nocicepteurs polymodaux, qui répondent à des stimuli nociceptifs de différentes natures (thermique, mécanique et chimique). Ils sont susceptibles d'être sensibilisés, c'est-à-dire que leur seuil est abaissé et leur réponse amplifiée en particulier en cas de stimulus nociceptif répété ou au cours de l'inflammation.

En plus de leurs capacités à réagir à certaines variations mécaniques et thermiques, les nocicepteurs sont également des chémorécepteurs. Cette fonction chémoréceptrice est déterminante pour provoquer les douleurs inflammatoires. L'inflammation prolonge l'activation des nocicepteurs et, surtout, les transforme pour les rendre plus sensibles. Cette propriété est illustrée dans le fait qu'après une lésion tissulaire, une série d'événements se manifeste localement (libération de neuropeptides, modification de perméabilité vasculaire, libérations de cytokines pro-inflammatoires, dégranulation de mastocytes, etc). Ces événements caractérisent les processus inflammatoires. Ils prolongent l'activation des nocicepteurs et les sensibilisent en activant cette fois leur volet chémorécepteur. On évoque un système d'alarme secondaire qui informe de l'état de dégradation d'une partie du corps en la rendant plus sensible (hyperalgésie). Les comportements induits contribuent à faciliter des fonctions biologiques fondamentales, tels que le maintien de la « trophicité » et la « régénération » des tissus qui aboutissent à la guérison et à la cicatrisation.

Enfin, il est difficile de transférer le concept de stimulus nociceptif au domaine viscéral car une agression tissulaire, même grave, peut rester totalement indolore (infarctus du myocarde « silencieux », perforation d'organes creux, processus néoplasiques<sup>3</sup>...) alors que la simple distension d'un organe creux déclenche une douleur violente (colique néphrétique) et que la stimulation mécanique modérée d'un viscère en état inflammatoire sera également à l'origine d'une douleur perçue.

### **Les mécanismes spinaux de la nociception**

Le message élaboré par les récepteurs sensoriels est acheminé au système nerveux central où il subit des transformations importantes récurrentes sous l'action d'une série de relais neuronaux hiérarchiquement interconnectés. La notion d'intégration désigne ce double processus de transmission et de modulation des messages dans les réseaux de neurones. Ceux-ci extraient des attributs physiques du stimulus - qualité, localisation, intensité, durée – élaborant ainsi une sensation. Cette sensation est traduite en perception dont la complexité est d'un ordre supérieur à la sensation car elle intègre le contexte cognitif dans lequel se trouve l'être (humain ou animal) concerné.

Le système lemniscal est le système du « toucher ». Lorsqu'un stimulus mécanique est appliqué sur une partie de la peau, il déclenche un certain nombre d'influx nerveux dans des fibres myélinisées très rapides (fibres A $\alpha$ ). Ces influx cheminent dans un nerf, entrent dans la moelle par une racine postérieure pour se diriger vers les noyaux des cordons postérieurs (noyaux de Goll et Burdach), puis atteignent le thalamus et enfin le cortex somesthésique pour déclencher la sensation. Au niveau du cortex primaire, il est possible de représenter un « homonculus », qui représente une projection imaginaire de notre surface corporelle au prorata de son innervation : énormes mains, énorme tête avec de grosses lèvres, corps minuscule, etc. C'est un système extrêmement rapide et direct : deux synapses seulement entre la peau et le cortex. Il permet au virtuose de jouer du violon avec dextérité. La perception qu'il entraîne est colorée par le contexte dans lequel elle se produit.

Le système à l'origine de la douleur est moins simple et plus divergent. Dans les nerfs périphériques, le message est acheminé plus lentement que les messages correspondant à la sensation du toucher. Les messages nociceptifs sont acheminés dans la moelle épinière parfois après plusieurs relais (corne postérieure et couches profondes de la moelle) avant d'être distribués à de nombreuses structures cérébrales, notamment la formation réticulée, le thalamus et plusieurs aires corticales. Les techniques d'imagerie cérébrale ont clarifié certains points. En couplant les techniques d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire et de tomographie par émission de positons (Peyron et al., 2000), on a pu montrer chez l'homme que les cortex somesthésiques primaire et secondaire étaient bien activés par des stimulations nociceptives mais dans une moindre mesure que les cortex cingulaire et insulaire qui appartiennent au système limbique, dont le rôle est primordial dans la genèse des émotions. C'est en fin de compte un ensemble d'aires cérébrales qui concourent probablement à l'élaboration de la perception de la douleur. Le « cerveau

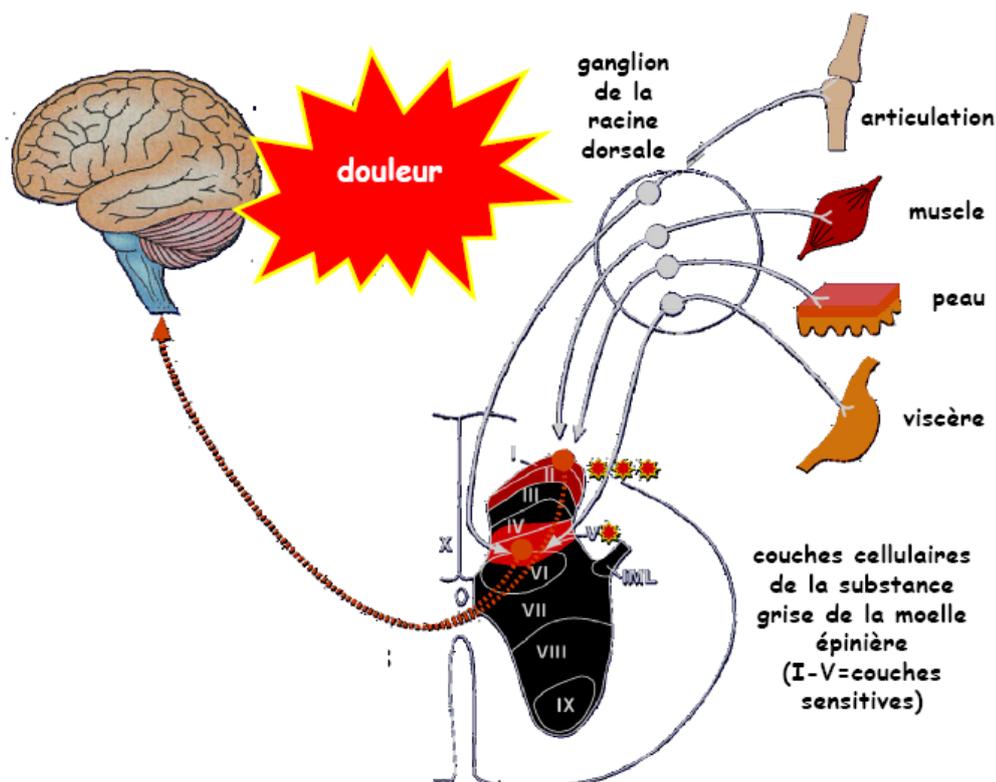
---

<sup>3</sup>prolifération tissulaire récente, bénigne ou maligne, qui peut comprimer des filets nerveux.

douloureux », reflet du « corps douloureux », tend de plus en plus à envahir des zones qui, bien que circonscrites, sont disséminées dans le cerveau tout entier.

Elles incluent également des régions cérébrales plus archaïques au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Leur activation donne lieu à une série de réactions et de contrôles en retour vers la moelle, dont le résultat peut se schématiser en réactions végétatives liées au stress. Le message à retenir ici est la forte intrication entre le « système de la douleur » et le système végétatif. Il est important de rappeler ici que ces mécanismes sont très fortement contrôlés par l'amygdale, qui appartient au « cerveau émotionnel ». Ils sont donc aussi sous l'influence des émotions et des fonctions les plus élevées du cerveau. Au travers de ces voies, il existe des connexions anatomiques précises pour que « le mental » influence les fonctions végétatives liées à la douleur, voire la douleur elle-même. Au total, sensation et émotion sont intimement liées l'une à l'autre ainsi qu'aux processus végétatifs, même s'il est des cas particuliers pour lesquels on peut les dissocier.

La très grande majorité des fibres afférentes primaires atteignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens. A l'entrée dans la moelle, les fibres qui véhiculent les informations nociceptives (A $\delta$  et C) se divisent en une branche ascendante et une branche descendante étalées sur plusieurs segments médullaires adjacents, restant uniquement dans la corne postérieure de la moelle. Au niveau de la couche superficielle (I) et la couche plus profonde (V) des cornes postérieures de la moelle (Figure 3), il y a convergence anatomique des afférences nociceptives cutanées, musculaires et viscérales ce qui permet l'émergence de réponses issues de zones du corps plus larges et moins précisément localisées que dans le cas des informations tactiles et proprioceptives acheminées par les fibres de plus gros diamètre. Ces fibres A $\delta$  envoient leurs axones, en partie vers la substance grise médullaire de la corne dorsale (couches III à V) où leurs terminaisons s'étalent sur plusieurs segments et, en partie directement jusqu'aux noyaux de la partie caudale du bulbe où se trouve le premier relais synaptique (Figure 4).



**Figure 3 : Schéma des afférences sensibles périphériques de la nociception chez l'humain.** Les nocicepteurs localisés dans les tissus périphériques (articulation, muscle, peau, viscère) et les

*fibres nerveuses associées envoient leurs informations via des nerfs sensitifs à la moelle épinière (entrée par les cornes dorsales de la substance grise). Les corps cellulaires des neurones sensoriels sont situés de part et d'autre de la moelle épinière dans les ganglions de la racine dorsale. Le premier relais (synapse) est situé anatomiquement dans différentes couches cellulaires des cornes dorsales en fonction de l'origine tissulaire. Les couches superficielles (I & II) reçoivent les signaux des tissus cutanés alors que les signaux issus des organes viscéraux arrivent dans une couche cellulaire plus profonde (V). (J. Servièrre, communication personnelle).*

Deux groupes principaux de substances sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques aux neurones spinaux : les acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate) qui sont des neurotransmetteurs à proprement parler et des neuropeptides qui modulent les effets des premiers. La connaissance des transmetteurs chimiques du premier relais a permis de mettre au point des stratégies antalgiques ciblées en périphérie.

### **Les neurones de relais de la moelle épinière**

Dans les cornes postérieures de la moelle épinière deux types de neurones répondent aux stimuli nociceptifs : les premiers sont « spécifiquement nociceptifs » alors que les seconds y répondent de façon préférentielle mais non-exclusive (« neurones à convergence »). De nombreux neurones nociceptifs peuvent être aussi activés par des stimuli nociceptifs d'origines viscérale et cutanée (convergence viscéro-somatique) ; certains d'entre eux sont également activés par des stimuli nociceptifs d'origine musculaire. Ces convergences permettent d'expliquer la douleur projetée (irradiation douloureuse vers le membre supérieur gauche observée dans l'angine de poitrine, douleur testiculaire de la colique néphrétique, etc.) et sont souvent essentielles pour effectuer le diagnostic clinique. Les neurones à convergence ont la capacité de saisir la globalité des informations issues tant de l'interface avec le milieu extérieur (la peau) que du milieu intérieur (les viscères, les muscles). Il a été suggéré que ces neurones jouent un rôle important dans l'élaboration du schéma corporel.

La transmission spinale des messages nociceptifs est soumise à divers contrôles. L'activité des neurones à convergence dépend d'influences excitatrices, essentiellement d'origine périphérique, et inhibitrices dont l'origine est périphérique (segmentaires) ou cérébrale. Dans la théorie du portillon (« Gate control theory ») (Melzack & Wall, 1988; Melzack & Wall, 1965), la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre ces diverses influences. La douleur ne survient qu'en cas de rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs (« excès de nociception » ou déficit des contrôles inhibiteurs).

### **2.3.4.3. Distribution de l'information nociceptive**

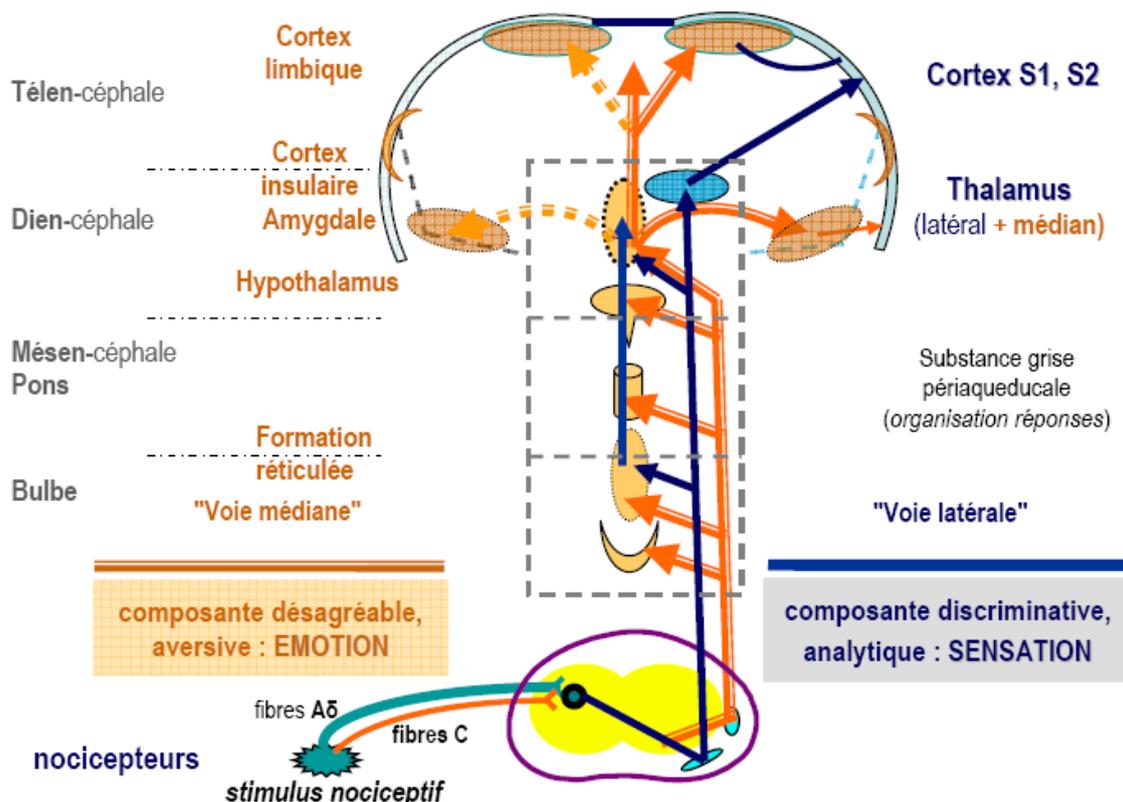
(McMahon & Koltzenburg, 2005)

Le système lemniscal, encore décrit comme système du « toucher », paraît organisé selon une architecture moins complexe que celle du système nociception-douleur : lorsqu'un stimulus mécanique est appliqué sur une partie de la peau, il déclenche un certain nombre d'influx nerveux dans les fibres myélinisées très rapides (fibres A $\alpha$ ). Ces influx entrent dans la moelle par les racines postérieures pour se diriger vers les noyaux des cordons postérieurs (noyaux de Goll et Burdach), atteignent le thalamus puis le cortex somesthésique pour déclencher la sensation. Les réponses des neurones du cortex somesthésique montrent l'existence d'une représentation ordonnée et déformée de la surface du corps, cette déformation correspondant à la densité d'innervation. Le système lemniscal est extrêmement rapide et direct : deux synapses seulement sont présentes entre la peau et le cortex.

Dans le cas du système véhiculant les informations nociceptives, l'architecture des voies et des centres est plus complexe (Figure 4). Après intégration par les neurones de la moelle, les messages nociceptifs sont simultanément orientés dans deux directions différentes :

- vers des motoneurones responsables d'activités réflexes. Les réflexes de protection, souvent d'origine extéroceptive, correspondent aux activités motrices déclenchées par des messages afférents issus de la peau ou des tissus sous-cutanés. Certains réflexes végétatifs déclenchés par les stimuli nociceptifs sont également organisés au niveau spinal.

- vers le cerveau : au-delà des neurones de la corne postérieure, la majeure partie des messages nociceptifs (et thermiques) emprunte les voies ascendantes antéro-latérales de la moelle. Schématiquement, les neurones nociceptifs projettent vers la formation réticulée, le mésencéphale, le thalamus et plusieurs aires corticales, mais également vers le noyau du faisceau solitaire et le bulbe ventrolatéral.



**Figure 4. Représentation schématique de l'organisation des voies et des centres de traitement des signaux de la douleur (chez les primates). (J. Servière, communication personnelle).**

Après un premier relais au niveau de la moelle épinière, les signaux nerveux sont distribués en parallèle aux centres supérieurs selon deux grandes caractéristiques fonctionnelles (2 types de « voies ») qui acheminent : 1.- **Les composantes sensorielles d'alerte et de discrimination.** Les caractéristiques de la stimulation (position sur le corps, intensité, durée, répétition,...) sont véhiculées dans la moelle épinière par les fibres nerveuses de la « voie latérale » rapide qui font un seul relais dans le thalamus ventro-postéro latéral et atteignent les cortex somesthésiques sensitifs S1 & 2. - **La composante « désagréable » de la sensation** est acheminée par la « voie médiane » lente qui distribue ses fibres à un ensemble de centres nerveux étagés selon l'axe postéro-antérieur du cerveau.

L'intrication fonctionnelle du « système de la douleur » avec le système végétatif (ou encore « autonome ») est manifeste. Les manifestations neurovégétatives sont donc également sous l'influence des émotions et des fonctions les plus élevées du cerveau. Au travers de ces voies, il existe des connexions anatomiques précises pour que « les composantes psychologiques » influent sur les fonctions végétatives liées à la douleur, voire

sur la douleur elle-même. On retrouve ici un exemple de l'organisation contrôlant l'expression des « marqueurs somatiques de l'émotion » (Damasio, 2001).

Des études utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré qu'un sujet humain qui concentre son attention sur la dimension analytique de la sensation (localisation de la zone corporelle atteinte par une stimulation thermique nociceptive) active des zones cérébrales distinctes de celles impliquées lorsqu'il concentre son attention sur la dimension aversive de la sensation (attribuer une note à la sensation désagréable sur une échelle de 0 à 10), et ceci après le même type de stimulation nociceptive thermique (Kulkarni et al., 2005).

Bien qu'une telle répartition fonctionnelle des zones cérébrales soit difficile à démontrer chez les espèces animales, les homologues anatomiques de structures cérébrales suggèrent que de telles spécialisations fonctionnelles existent également chez des espèces moins évoluées phylogénétiquement, comme c'est le cas par exemple pour les rongeurs. Ainsi des expériences de destruction très localisées (Gao et al., 2004) ou de stimulation électrique (Labuda & Fuchs, 2005) de petites zones du cortex cingulaire de rongeurs ont démontré le rôle particulier de la zone antérieure de ce cortex dans les réactions de protection, induites par la dimension émotionnelle aversive d'une stimulation nociceptive. De telles données n'existent pas encore pour d'autres espèces, ce qui ouvre un champ de perspectives de recherches pour déterminer à quel stade phylogénétique pourrait se situer l'apparition de la perception douloureuse.

#### **2.3.4.4. Les douleurs par excès de nociception**

Elles correspondent à l'activation du système de transmission de la nociception par stimulation excessive des nocicepteurs périphériques mis en jeu par des processus lésionnels (destruction tissulaire), inflammatoires, ischémiques (entraînant des perturbations métaboliques loco-régionales), ou par des stimulations mécaniques importantes (fracture, distension viscérale ou étirement musculo-ligamentaire).

*Les douleurs d'origine somatique cutanée, articulaire, musculaire*

Dans la plupart des cas, la genèse de ces douleurs chroniques est due à l'intrication de plusieurs mécanismes (Fields, 1989). La lésion tissulaire en elle-même possède une dimension évolutive caractérisée par une séquence d'événements locaux : sécrétion de substances algogènes\*, modifications au niveau des récepteurs entraînant une activité qui persiste (sensibilisation périphérique), modifications pouvant intervenir au niveau du système nerveux central (sensibilisation centrale).

##### **La lésion tissulaire**

Dans une lésion rhumatologique articulaire, un traumatisme ou une tumeur néoplasique, des phénomènes d'écrasement, d'augmentation de pression locale ou de torsion peuvent entraîner des stimulations mécaniques importantes (Iggo et al., 1984; Schaible & Schmidt, 1983) responsables de la mise en activité de nocicepteurs qui sont, en fait un point de contact entre le tissu et l'extrémité de la fibre nerveuse, à l'endroit où s'exercent les contraintes (Coggeshall et al., 1983). Ces stimuli vont dépolariser le nocicepteur qui va générer des potentiels d'action.

Les afférences primaires fortement myélinisées ( $A\alpha$ ,  $\beta$ ) ne répondent pas aux stimulations nociceptives de hautes intensités. Ces fibres ne répondent qu'aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher. Elles ne sont donc pas capables de signaler une douleur. Par contre, quand l'intensité du stimulus augmente, le seuil de nombreuses fibres faiblement myélinisées de petit calibre (fibre  $A\delta$ ) est atteint. Le stimulus entraîne des picotements intenses, et quand celui-ci atteint le seuil d'activation des fibres amyéliniques (fibre C), une douleur intense et prolongée est ressentie. Pour la plupart, les nocicepteurs C sont dits polymodaux : ils répondent aux stimulations mécaniques, mais aussi thermiques ( $t^{\circ} > 42^{\circ}C$ ) et chimiques (bradykinine, sérotonine, histamine,...) (Besson & Chaouch, 1987; Torebjork et al., 1984).

Quand les stimulations sont répétées, la fréquence des décharges augmente. Cette « sensibilisation » périphérique correspond à un abaissement du seuil de réponse et à une activité spontanée.

Au niveau des articulations, les deux types de nocicepteurs A $\delta$  et C existent et ne répondent que pour des mouvements articulaires exagérés ou pour des augmentations de pression intra-articulaire importantes (Grigg et al., 1986). L'inflammation va entraîner une sensibilisation de ces fibres afférentes primaires, ce qui se traduira cliniquement par des douleurs lors de mouvements modérés, qui habituellement sont indolores.

Au niveau musculaire, la douleur est intense quand la contraction se fait en ischémie. Les terminaisons amyéliniques augmentent leur décharge dans ces conditions.

L'application de chaleur, dans des gammes de 43° à 45° va activer les fibres fines. Des travaux chez l'homme (Besson, 1988) ont montré qu'il existait un véritable codage des stimulations thermiques et que l'intensité subjective de la douleur exprimée par le sujet était en relation directe avec les activités enregistrées au niveau de ces fibres faiblement myélinisées ou amyéliniques. Ces notions permettent de mieux comprendre l'existence de deux phases successive : une douleur précoce à type de piqure puis une douleur tardive ressentie comme une brûlure, après application d'une source de chaleur sur la peau (Campbell et al., 1979; Fitzgerald & Lynn, 1977). Pour la sensation précoce, les fibres A  $\delta$  seraient incriminées, car la pression sur le nerf qui bloque leur conduction fait disparaître la douleur aiguë. Par contre, la sensation de douleur retardée serait véhiculée au niveau périphérique par les fibres C dans la mesure où leur blocage par des anesthésiques locaux abolit les sensations algiques (Meyer et al., 1985).

Les nocicepteurs polymodaux C répondent également aux stimuli chimiques et interviennent dans le mécanisme d'action des douleurs inflammatoires soit directement par l'intermédiaire de ces agents chimiques, soit de façon indirecte par action de substances algogènes (Lynn, 1985).

### **Les substances algogènes**

Une lésion tissulaire va être responsable d'une cascade d'événements sur le plan local. Les destructions cellulaires vont entraîner : la libération d'histamine, de sérotonine, de bradykinine, d'ATP et d'ions H, K<sup>+</sup>, etc. (Beck & Handwerker, 1974; Lynn, 1985).

Ces substances sont regroupées sous la terminologie de « soupe inflammatoire ». Elles peuvent, non seulement, activer directement les nocicepteurs chémo-sensibles en modifiant la perméabilité aux ions des canaux membranaires, mais aussi abaisser les seuils d'activation des fibres de petit calibre, les sensibilisant aux stimulations mécaniques et thermiques (hyperalgésie primaire) (Zimmerman, 1979). De plus, il a été démontré que ces substances pouvaient avoir une action synergique (Besson & Chaouch, 1987; Lynn, 1985; Zimmerman, 1979). Parmi celles-ci, les bradykinines semblent avoir un rôle essentiel, elles sont responsables d'un ensemble de réactions : libération des autres médiateurs et des prostaglandines, vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces médiateurs peuvent être libérés à partir non seulement des tissus lésés mais aussi des plaquettes, des mastocytes, des fibres sympathiques et des terminaisons afférentes.

La synthèse de l'acide arachidonique, réalisée dans les foyers lésionnels tissulaires, est à l'origine de puissants médiateurs de l'inflammation : les prostaglandines et les leucotriènes qui vont augmenter la sensibilité des nocicepteurs aux substances algogènes (Heppelmann et al., 1985) et donc la réponse secondaire à une stimulation nociceptive. La cyclo-oxygénase (COX), responsable de la formation de thromboxane et de prostaglandines à partir de la dégradation de l'acide arachidonique, est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS\*) : il existe deux iso-enzymes, dénommés COX-1 et COX-2 dont le rôle fonctionnel est différent. La première COX-1 est une enzyme constitutive de la cellule et contribue à l'homéostasie cellulaire (son inhibition par les AINS est responsable de la plupart de leurs effets indésirables). Par contre, la deuxième COX-2 est une enzyme adaptative dont la synthèse est induite dans les cellules exposées à des agents pro-inflammatoires : son inhibition est responsable des effets anti-inflammatoires et probablement des effets

antalgiques des AINS. La synthèse récente d'AINS, sélectifs de la COX-2, permet de limiter les habituels effets indésirables.

Dans un processus inflammatoire, les neuromédiateurs qui interviennent sur la sensibilisation des nocicepteurs sont libérés dans un ordre précis : histamine et sérotonine d'abord, puis prostaglandine. Les travaux de laboratoire sur l'inflammation expérimentale chez le rat (carragénine) montrent que les anti-histaminiques ne sont efficaces que dans les premières minutes, alors que l'aspirine n'est efficace que 4 heures plus tard (Labuda & Fuchs, 2005).

Les cellules lésées ne sont pas les seules à produire ce type de substance, les nocicepteurs eux-mêmes peuvent libérer des substances algogènes, ainsi que la substance P. Ce peptide, composé de 11 acides aminés, est présent dans les fibres afférentes primaires et peut être libéré quand ces fibres sont stimulées. Ce polypeptide possède une action directe sur les vaisseaux sanguins, il est vasodilatateur (La Motte et al., 1983; Norregaard & Moskowitz, 1985) et produit une libération d'histamine à partir des mastocytes et de sérotonine à partir des plaquettes. L'augmentation de la concentration de ces deux substances va sensibiliser les nocicepteurs adjacents. Tout ceci se traduit cliniquement par une vasodilatation et un œdème; ce qui a pour conséquence la persistance des douleurs et l'apparition d'une hyperalgésie alors que le stimulus initial n'existe plus.

### **L'hyperalgésie**

Ce phénomène a été décrit brièvement dans l'encadré du § 3.4.1 (Douleur : phénomènes perceptifs associés). Rappelons qu'il s'agit d'un phénomène que chacun a pu constater soi-même, une brûlure sur le revêtement cutané va entraîner une hypersensibilité à toute stimulation même légère qui va s'étendre progressivement, en quelques minutes, autour de la lésion initiale. Les stimuli qui dépassent le seuil à partir duquel on ressent une douleur seront perçus de façon plus intense s'ils sont appliqués sur la zone de la lésion : c'est la définition même de l'hyperalgésie. Il est logique que les stimuli lésionnels entraînent, par une action directe, une sensibilisation des nocicepteurs sur le siège de la stimulation (hyperalgésie primaire : La Motte, 1984). Mais comment expliquer que cette sensation puisse « déborder », exister à distance du site de l'agression et se prolonger dans le temps (hyperalgésie secondaire) ?

**L'hyperalgésie primaire** correspond à une sensibilisation des nocicepteurs et à une modification des réponses : seuil d'activation plus bas, latence diminuée, réponses exagérées aux stimuli non nociceptifs (allodynie). La stimulation d'une afférence primaire amyélinique sectionnée entraîne la conduction de potentiels d'action dans le sens antidromique (retour des influx nerveux de la moelle vers la périphérie où se trouve la zone lésée), ils peuvent entraîner des signes cliniques locaux tels qu'une vasodilatation et un oedème qui ne siègent plus au niveau de la lésion mais à son pourtour et aux tissus sains adjacents. Ce phénomène a été décrit par Lewis (1942) et met en jeu le réflexe d'axone, qui pourrait induire la libération de neuropeptides algogènes en périphérie : substance P, *calcitonin gene related peptide* (CGRP) qui sont responsable d' « inflammation neurogène ». L'élévation de la concentration de ces peptides en périphérie provoque vasodilatation, extravasation, dégranulation mastocytaire et libération de substances algogènes (kinines). La substance P, le CGRP et la neurokinine A peuvent être synthétisés dans le ganglion rachidien postérieur et être transportés vers la moelle et la périphérie. Les nerfs périphériques peuvent également synthétiser du *vasoactive intestinal peptide* (VIP) qui est un puissant vasodilatateur utilisé en thérapie. La sécrétion de cette dernière substance est bloquée par les anesthésiques locaux et la capsaïcine (substance algogène extraite du piment rouge, produisant des sensations de brûlure et de picotements après liaison avec des récepteurs de type vanilloïdes). Cet ensemble constitue un mécanisme de modulation des seuils de sensibilité en périphérie qui aboutit à créer un véritable mécanisme auto-entretenu.

**L'hyperalgésie secondaire** siège autour de la lésion, persiste après l'arrêt des décharges provenant de la périphérie et se prolonge dans le temps, pouvant être définitive. Ceci qui peut expliquer les phénomènes de mémorisation de la douleur. Au niveau

médullaire, plusieurs modifications neuronales sont constatées : amplitude de réponse augmentée pour un stimulus nociceptif ou non, élargissement du champ récepteur (Cook et al., 1987; Hylden et al., 1989) et allongement de la durée de dépolarisation. La sensation du toucher peut alors devenir douloureuse : c'est l'allodynie. Les travaux utilisant les modèles animaux expérimentaux de douleur comme l'arthrite chronique expérimentale (inflammatoire) et la ligature du sciatique (neuropathique) permettent de mettre en évidence une sensibilisation médullaire avec hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle (Hylden et al., 1989). L'augmentation du Ca<sup>++</sup> intra-cellulaire, consécutive aux interactions d'acides aminés excitateurs (glutamate) sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), associée à celles de neuropeptides, entraîne une synthèse post-synaptique de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines, activant un proto-oncogène (le gène *C-fos*), dont l'action au niveau nucléaire aboutit à la synthèse des facteurs de transcription responsables de l'augmentation de la réponse des neurones de la corne postérieure de la moelle. Le NO stimule la libération de neuromédiateurs pré-synaptiques qui, à leur tour, sont responsables d'une réponse post-synaptique lente et prolongée (Dickenson, 1990; Dickenson et al., 2004; Noguchi et al., 1992).

### **2.3.4.5. Modifications intervenant au niveau du système nerveux central**

#### **Le contrôle médullaire**

Plusieurs catégories de neurones, spécifiques et non spécifiques, reçoivent des influx véhiculant les informations nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle :

- les neurones nociceptifs spécifiques sont activés exclusivement par des stimulations douloureuses mécaniques ou thermiques. Les réponses sont proportionnelles à l'intensité du stimulus. Ces neurones sont situés au niveau des couches superficielles de la corne postérieure de la moelle (couche I et II de Rexed) ;

- les neurones nociceptifs non spécifiques répondent à des stimuli mécaniques légers tactiles et à des stimuli mécaniques et thermiques qui peuvent atteindre des seuils élevés et donc répondent aussi à un stimulus nociceptif. Ils sont aussi appelés « *Wide Dynamic Range* » (ou WDR), car ils répondent à une large gamme d'intensité de stimulation. Ils reçoivent des messages conduits par des grosses fibres myélinisées A bêta et par des petites fibres faiblement myélinisées ou amyéliniques. Ils sont aussi appelés neurones convergents, car des afférences sensibles d'origine cutanée, musculo-squelettique et viscérale convergent sur eux. Ces neurones sont situés au niveau de la couche I, mais surtout au niveau de la couche V.

La moelle épinière n'est pas un simple lieu de passage, elle joue le rôle d'un système de contrôle capable de diminuer ou d'amplifier le message douloureux. Elle a un rôle important dans l'analgésie\*. En 1965, P. Wall et R. Melzack proposent une nouvelle théorie sur les contrôles médullaires de la douleur : le « *gate control* » (Melzack & Wall, 1965). La stimulation des fibres myélinisées, qui conduisent rapidement le message et qui véhiculent l'information tactile, a un effet inhibiteur sur le neurone convergent : l'information conduite lentement par les fibres amyéliniques ou faiblement myélinisées est bloquée. La porte est fermée, la transmission du message est interrompue. Si un seuil critique est atteint par des entrées d'influx élevées, la porte est « forcée » et la douleur est ressentie. C'est sur ces notions que plusieurs propositions thérapeutiques se sont développées : la neurostimulation électrique transcutanée externe et la stimulation des cordons postérieurs de la moelle. Ces deux thérapeutiques sont basées sur un renforcement des mécanismes inhibiteurs, soit en stimulant orthodromiquement (c'est à dire dans le sens de propagation naturelle des influx nerveux au long des fibres nerveuses, du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone) les fibres fortement myélinisées dans leur trajet périphérique, soit en stimulant antidromiquement (c'est à dire dans le sens inverse de propagation des influx, de l'extrémité de l'axone vers le corps cellulaire neuronal) leurs axones dans leur trajet médullaire ascendant.

Dans les années 1970, de façon simultanée, trois équipes de chercheurs (Pert et al., 1976; Pert & Snyder, 1973; Terenius, 1978) mettent en évidence la présence de récepteurs spécifiques aux opiacés dans le système nerveux central. L'équipe de J.M. Besson (Lombard et al., 1995; Lombard & Besson, 1989) a montré que chez des animaux spinalisés (moelle déconnectée du cerveau, donc sans interférence supra-spinale), l'activité des neurones convergents de la couche V par stimulation nociceptive périphérique est déprimée après administration de morphine par voie systémique (intra-veineuse). Duggan et al (1977) mettent en évidence que l'action de la morphine s'exerce aussi dans les couches I et II de la moelle, là où le premier neurone sensoriel périphérique établit une synapse avec le neurone convergent. En 1975, Hughes et al. identifient un neuropeptide morphinomimétique : l'enképhaline (Hughes et al., 1975). En 1976, Guillemin découvre les endorphines (Ling et al., 1976). Rapidement, Jessel et Iversen (1977; 1978) proposent une version neuro-pharmacologique de la théorie neuro-physiologique de la « Gate Control ». Au niveau médullaire, l'enképhaline, libérée par les interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse de Rolando dans les cornes dorsales, va limiter la transmission des messages douloureux conduits par les fibres A $\delta$  et C en bloquant la libération de la substance P issue de ces fibres. Les influx véhiculés par les fibres A vont stimuler cet interneurone enképhalinergique qui exerce son influence inhibitrice au niveau présynaptique. Cependant ces théories, probablement trop simplistes, ne peuvent rendre compte de l'ensemble des mécanismes complexes qui sont en jeu. Au niveau de la corne dorsale de la moelle, l'activation des fibres nociceptives libère dans l'espace inter synaptique plusieurs substances : des acide aminés excitateurs (glutamate, aspartate) et des tachykinines (neurokinines A, CGRP et substance P). Les acides aminés excitateurs se fixent sur les récepteurs post-synaptiques du neurone convergent : les récepteurs non NMDA et NMDA. La substance P se fixe sur les récepteurs NK1, la neurokinine A se fixe sur les récepteurs NK2. D'autres peptides interviennent comme la somatostatine, la cholécystokinine (CCK) et le VIP.

### **Les contrôles supra-spinaux**

Les corps cellulaires à l'origine de ces contrôles descendants se trouvent localisés dans le tronc cérébral (bulbe, protubérance et mésencéphale). Les axones de ces neurones descendent dans la moelle par le cordon dorso-latéral et ont une action inhibitrice. Les travaux de Glazer et Basbaum (1980), Frenk et al. (1978) et Dickenson et al. (1979) montrent que l'activation des neurones de la substance grise périaqueducule entraîne une libération d'enképhalines. Ceci active les neurones sérotoninergiques de la partie inférieure du tronc cérébral, qui eux-mêmes vont exercer une action sérotoninergique inhibitrice sur les neurones médullaires, ce qui constitue le substrat de contrôles inhibiteurs descendants. Un autre système de contrôle est formé par le système des contrôles inhibiteurs diffus (CIDN) dont l'activité, qui peut être induite par stimulation nociceptive, s'exerce dès le niveau d'entrée dans les racines dorsales de la moelle (Le Bars & Willer, 2004). Les neurones de la corne dorsale sont puissamment inhibés par une stimulation nociceptive appliquée à distance du champ récepteur du neurone enregistré. Ceci a été mis en évidence chez le rat : l'activité d'un neurone convergent est enregistrée après stimulation de son champ récepteur. Cette activité est fortement déprimée, si une autre stimulation est appliquée sur un autre champ récepteur éloigné du premier. Tout se passe comme si une douleur peut en masquer une autre. La stimulation la plus forte s'exprime, les autres sont masquées par ce rétrocontrôle.

### **2.3.4.6. Douleurs après lésion du système nerveux : les douleurs par désafférentation**

Dans certains cas, la douleur peut provenir d'un dysfonctionnement ou d'une interruption partielle ou totale des voies de la nociception suite à un accident ou à une amputation. Il ne s'agirait plus d'une stimulation excessive des récepteurs périphériques, mais au contraire d'une modification d'activité des afférences primaires qui entraînerait un fonctionnement non contrôlé du système de transmission. Ce concept de douleur paraît paradoxal, car celle-ci

n'est pas entretenue par une lésion évolutive. Son mécanisme générateur provient d'un fonctionnement devenu anormal ou/et d'une interruption des voies de la transmission nociceptive qui peut avoir pour conséquence un déficit de la sensation douloureuse. En fait, chez certains patients cette perte de la sensibilité douloureuse s'accompagne de la présence d'une douleur qui est spontanée et qui provient de la région devenue insensible. Il s'agit d'une douleur, tout à fait spécifique, qui est ressentie en-dehors de toute stimulation ou qui s'exprime en présence d'un stimulus qui normalement ne produit aucune douleur.

- Sur le plan neurophysiologique, il s'agit de douleurs par dysfonctionnement du système nerveux, par désafférentation qui sont regroupées sous la terminologie de douleurs neurogènes en Europe et de douleurs neuropathiques aux Etats-Unis.
- Sous ces dénominations, sont regroupés plusieurs syndromes d'origine et de topographie différentes, mais qui ont en commun une lésion totale ou partielle des voies sensitives afférentes, soit au niveau radiculaire, soit enfin au niveau médullaire ou du tronc cérébral. D'une façon générale, il n'y a pas de parallélisme entre la lésion neurologique, son évolution et la douleur.

### **Mécanismes**

La compréhension des mécanismes qui peuvent induire des douleurs par désafférentation n'est pas complète et ne tient pas exclusivement à la présence d'une lésion neurologique. En effet, sans aller plus loin dans l'analyse des événements qui peuvent générer ce type de douleurs, on constate que les lésions neurologiques n'entraînent pas systématiquement des douleurs de désafférentation (Tasker, 1985). Les lésions des voies périphériques afférentes ne sont en général pas sélectives, les fibres de petit et de gros calibre seront lésées. La perte des fibres afférentes myélinisées sera suivie d'une perte de l'effet inhibiteur de ces fibres sur certains neurones de la corne dorsale de la moelle. C'est cette possibilité de contrôle qui en disparaissant entraîne une élévation du seuil d'activité des neurones concernés et qui se traduit par la présence d'une douleur spontanée (Wynn Parry, 1980).

L'hyperactivité des neurones de la couche V a bien été démontrée chez l'animal après dénervation expérimentale. De plus, le délai d'apparition de la douleur semble bien corrélé avec celui que l'on observe en neurophysiologie animale. Chez les paraplégiques, l'enregistrement d'une hyperactivité, au niveau médullaire, a pu être réalisée, allant dans le sens selon lequel ces douleurs sont bien la conséquence d'activités électriques anormales au niveau des neurones désafférentés.

Pendant, tout ceci n'explique pas plusieurs constatations cliniques :

- Si l'hypothèse précédente est bonne, les lésions destructrices de la corne dorsale ou la section du faisceau spino-thalamique doivent être systématiquement suivies d'une disparition des douleurs antérieures, or ce n'est pas toujours le cas, les échecs des cordotomies (sections chirurgicales de filets nerveux afférents à la moelle épinière) restent à expliquer.

- Dans ce type de douleurs, les stimulations périphériques jouent un rôle (en dehors du cas de l'avulsion plexique). Comment expliquer l'hyperalgésie, l'allodynie et les phénomènes des sommations ?

- Comment un blocage périphérique aux anesthésiques locaux peut-il entraîner une inhibition temporaire de ces douleurs ? (Kibler & Nathan, 1960).

L'observation de ces faits cliniques, oblige à admettre que l'hyperactivité des neurones de la corne dorsale de la moelle ne peut pas expliquer entièrement les douleurs secondaires aux lésions nerveuses, que les stimulations périphériques jouent un rôle et que certaines structures du tronc cérébral peuvent être le siège d'une hyperactivité. La désafférentation peut être totale et aucune sensation périphérique, entraînée par une stimulation, ne peut être perçue. Mais la désafférentation peut être partielle, entraînant parfois une atteinte spécifique des afférences primaires myélinisées sans atteinte des fibres amyéliniques. Or si les afférences myélinisées vont renseigner sur la localisation et le type d'un stimulus, elles exercent un effet inhibiteur sur la transmission même du message. La perte de cette inhibition physiologique est responsable d'une augmentation de la réponse neuronale, après stimulation des nocicepteurs amyéliniques. C'est le cas des neuropathies par compression et

des syndromes canaux, dans lesquelles on observe des lésions des fibres myélinisées alors que les afférences amyéliniques sont respectées (Fowler & Ochoa, 1975; Jefferson & Eames, 1979; Ochoa & Noordenbos, 1979). Pour rendre compte de l'allodynie, il est indispensable de postuler que certaines fibres afférentes de gros calibre ont été épargnées par la lésion. En effet, le blocage sélectif de ce type de fibres afférentes abolit l'allodynie. Ce contingent qui a échappé à la destruction va exciter les neurones convergents et permettre à des stimulations habituellement non nociceptives de produire une douleur. D'autres hypothèses physio-pathologiques ont été proposées :

- le développement de potentiels d'action « aberrants » dans les neurones désafférentés (névrome\*) ;
- la génération ectopique de potentiels d'action dans les afférences lésées ;
- la transmission éphaptique (transmission électrique directe) entre afférences primaires et afférences sympathiques et motrices ;
- la mise en jeu réflexe du système nerveux sympathique (Syndromes Régionaux Dououreux Complexes : type I algo-neurodystrophie et type II causalgie).

Toutes ces hypothèses ne permettent cependant pas d'avoir une explication complète des douleurs par désafférentation. En effet, la plupart des patients ayant une lésion nerveuse ne présentent pas de douleurs comme celles qui viennent d'être décrites. Il est vraisemblable que l'apparition d'une douleur nécessite la combinaison de plusieurs facteurs qui ont été énoncés ci-dessus. On conçoit donc très clairement que les distinctions sémiologiques et physiologiques entre les douleurs par excès de nociception et les douleurs par désafférentation ne sont qu'artificielles, et que dans la plupart des cas ces deux mécanismes sont intriqués soit dès l'origine de la lésion tissulaire ou neurologique, soit principalement au décours de l'évolution. Et c'est cette notion d'évolutivité associant remaniement et plasticité qui permet de mieux comprendre l'évolution de la douleur dans le temps.

L'étude de ces mécanismes très différents permet de préciser que les traitements de ces deux grandes variétés de douleurs sont également différents (Serrie, 2002).

Ces mécanismes peuvent d'ailleurs être étudiés à l'aide de modèles expérimentaux d'amputation ou d'atteinte nerveuse périphérique pratiqués sur des espèces animales de laboratoire ; dans ce cas, l'existence de douleurs chroniques provenant du membre fantôme fait encore débat (Le Bars & Carrive, 2009).

### **2.3.5. Dimension ontogénétique de la douleur : l'apparition de la douleur chez le fœtus ou le jeune**

La question de la douleur du fœtus s'est tout d'abord posée chez le fœtus humain, essentiellement en raison du développement de pratiques invasives qui permettaient de sauver la vie du fœtus à des stades de plus en plus précoces. Ce n'est que dans un second temps, en lien avec des interrogations sur les conséquences de certaines pratiques, que l'homme s'est interrogé sur les possibilités de douleur chez les fœtus de certaines espèces mammaliennes. Nous présenterons successivement les données concernant le fœtus humain, puis dans la partie 2.4. dédiée aux animaux, celles dont on dispose pour certains mammifères.

#### **Ontogénèse de la douleur chez l'homme : le cas du fœtus humain**

Dans une revue publiée en 1987 (Anand & Hickey, 1987, la douleur et ses effets chez le nouveau-né et le fœtus humain) K. Anand énonce l'affirmation suivante : « De nombreux éléments suggèrent que, même chez le fœtus humain, les voies de la douleur ainsi que les centres corticaux et sous-corticaux nécessaires à la perception de la douleur sont bien développés dans la phase tardive de la gestation, et les systèmes neurochimiques maintenant connus pour être associés à la transmission et à la modulation de la douleur sont intacts et fonctionnels. ». Aucune donnée dans cet article ne permet de dire si l'activation des structures intervenant dans la douleur est ressentie subjectivement par le nouveau-né comme une douleur semblable à celle que ressent un enfant ou un adulte. Par la suite, cet

auteur a pu confirmer cette affirmation par des travaux spécifiques (Anand, 1990). Les travaux de Giannakoulopoulos et al. (1994) ont porté sur les variations de concentration plasmatiques fœtales de  $\beta$  endorphines et de cortisol chez le fœtus après un prélèvement sanguin ou une transfusion. Ils concluent ainsi : « Ces données suggèrent que le fœtus développe une réaction de stress hormonal à cette procédure invasive ». Elles soulèvent l'hypothèse, comme le précise B. Calvino dans son livre « Apprivoiser la douleur » (Calvino, 2004) que « le fœtus humain pourrait ressentir de la douleur *in utero* ». Mais ils précisent que « dans la mesure où les mécanismes mis en jeu dans la perception de la douleur ne sont pas bien compris, il n'est pas possible de conclure que le fœtus ressent une douleur. Une réponse hormonale ne peut être assimilée à la perception de la douleur ». De plus, l'utilisation du cortisol comme marqueur endocrinien de la douleur, même pour une douleur aigue n'est peut être pas approprié si ce paramètre est le seul pris en compte, car cette hormone ne peut être considérée comme spécifique de la douleur. (voir aussi Chapitre 3).

Sur le plan anatomique, J. Hamza conclut que, dès la 24<sup>ème</sup> semaine, le fœtus possède toutes les structures nécessaires à la perception d'un stimulus nociceptif : récepteurs, voies de la conduction et structures corticales (Hamza, 2004). B. Calvino (1998; 2004) souligne que ces données sont indirectes et ne fournissent aucun renseignement précis sur l'intégration du message au niveau du cortex. La douleur ne peut plus être considérée comme résultant de la seule mise en jeu d'un système câblé de neurones de la périphérie vers les centres supra-spinaux. « Elle est maintenant considérée comme résultant de processus adaptatifs, tant nerveux que chimiques au sein de réseaux de neurones situés à différents niveaux du système nerveux central, dont les composantes peuvent augmenter ou diminuer en fonction des caractéristiques du stimulus, de l'état affectif et émotionnel du sujet et du contexte dans lequel ce stimulus est appliqué. »

La question principale soulevée par ces auteurs est donc bien celle de la fonctionnalité. Chez le fœtus, l'axe corticotrope est en place au début du second trimestre de la gestation, ce qui ne signifie pas qu'il soit fonctionnel. Calvino précise que si les fibres C sont mises en place au cours de la première semaine postnatale chez le rat, elles ne peuvent produire une réponse inflammatoire neurogène qu'au cours de la deuxième semaine. Ce décalage serait expliqué par l'insuffisance de concentration des neuromédiateurs. Ainsi, la mise en évidence de l'activation de l'un des marqueurs communément associé à la perception douloureuse chez le jeune ou l'adulte, n'implique pas pour autant la fonctionnalité de la totalité du système de traitement des informations nociceptives, cortex télencéphalique inclus, chez le fœtus.

Il convient de souligner que l'ensemble des connaissances fondamentales des mécanismes neurobiologiques de la sensation douloureuse n'a pas été suivi d'innovations du point de vue pharmacologique, en effet, comme le soulignait D. Le Bars dans une communication à l'Académie des Sciences en 2003 : « ...les trois médicaments les plus employés encore aujourd'hui pour combattre la douleur, l'aspirine, le paracétamol et la morphine, ont été synthétisés au XIX<sup>e</sup> siècle, le dernier étant utilisé depuis des millénaires sous forme d'opium. La découverte des récepteurs des opioïdes et de leurs ligands endogènes s'est soldée par de grandes désillusions sur le plan thérapeutique. Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, mis sur le marché récemment, ont moins d'effets secondaires que les anti-inflammatoires « classiques », mais ne sont guères plus actifs. Enfin, les principaux traitements des douleurs neuropathiques (antidépresseurs, antiépileptiques, antiarythmiques) reposent sur des bases empiriques et, surtout, sont bien loin de donner entière satisfaction » (Le Bars, 2003).

En conclusion, les différents éléments de définitions de la douleur traités dans l'expertise sont décrits dans la Figure 5 (champ de l'ESCo en pointillés rouges), de même que les notions associées qui ne seront pas directement prises en compte.