

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS INDUITES ET FACTEURS DE PASSAGE À LA CHRONICITÉ

Frédéric Guirimand

■ INTRODUCTION

La douleur a d'abord une fonction d'alarme : avertir le sujet qu'un stimulus dit "nociceptif" menace son intégrité physique. Le terme nociceptif regroupe l'ensemble des mécanismes de défense mis en jeu pour sauvegarder cette intégrité : localisation et mesure de l'intensité du stimulus (caractère sensori-discriminatif), composante affective, cognitive (modification de l'attention, anticipation, mémorisation), réactions motrices, verbales, végétatives (tachycardie, hypertension...). Mais au cours du temps, le symptôme initial "douleur aiguë" se transforme car le système nociceptif ne reste pas figé dans un état statique mais évolue de façon dynamique avec des modifications biochimiques et électrophysiologiques pouvant à long terme aboutir à une douleur chronique. La relation entre le stimulus douloureux et la perception qu'il engendre évolue dans le temps. À la période initiale, l'inflammation périphérique est au premier plan ; ses mécanismes sont aujourd'hui mieux décryptés du fait des progrès de la biologie moléculaire ⁽¹⁾. La plasticité du système touche toutes les étapes de la transmission du message nociceptif de la périphérie aux centres supérieurs. Ces modifications sont à l'origine du passage à la chronicité. La transformation au cours du temps des mécanismes de contrôle modulant la transmission des informations est moins bien connue. Enfin, l'ensemble de ces modifications au cours du temps prend encore une autre amplitude si le traumatisme initial a provoqué des lésions neurologiques ; le risque de passage à la chronicité sous forme de douleur à composante neuropathique est alors élevé. L'évolution des processus physiopathologiques se traduit en clinique par des modifications de la symptomatologie ; c'est pourquoi il est essentiel de suivre dans le temps l'évolution des symptômes en termes de douleurs spontanées (associés ou non à des paroxysmes) et de

douleurs provoquées par stimulations mécaniques ou thermiques, de mesurer les zones d'allodynie (douleur produite par un stimulus non nociceptif) et d'hyperalgésie (sensibilité accrue à un stimulus nociceptif), de rechercher un déficit moteur ou sensitif associé ^(2,3,4).

Les données rapportées dans ce chapitre n'ont aucune prétention d'exhaustivité; elles n'ont pour but que de mettre en exergue comment les processus aujourd'hui décryptés participent à la persistance de la douleur. Le lecteur avide d'une mise au point plus complète pourra aussi consulter des revues générales écrites en français ^(5,6).

■ DE LA PÉRIPHÉRIE À LA MOELLE : NOCICEPTEURS, TRANSDUCTION ET SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE

La modulation du message nociceptif débute dès sa genèse à la périphérie. La transduction concerne la transformation d'une énergie (mécanique, thermique, chimique) en énergie électrique sous forme de potentiel de récepteur qui se propage secondairement. Les cellules réceptrices ou nocicepteurs périphériques ne sont pas spécialisées dans la nociception. Pourtant, comme pour d'autres modalités sensorielles telles la vision, l'olfaction ou l'audition, ces cellules détectent des stimuli d'une certaine qualité et intensité. Les messages nociceptifs sont générés dans les terminaisons libres de fibres sensibles A δ et C, multiples et adaptables en fonction du type et de la durée de la stimulation. Les fibres A δ , de calibre fin (2 – 5 μ m), sont faiblement myélinisées avec une vitesse de conduction de 4 à 40 m/s; elles répondent aux stimuli mécaniques. Les fibres C, de très fin calibre (0,3 – 3 μ m), sont dépourvues de myéline et leur conduction est lente (inférieure à 2 m/s); elles répondent pour la plupart à tous types de stimuli (mécaniques, thermiques, chimiques) et sont appelées nocicepteurs "polymodaux". Certains nocicepteurs sont dits "silencieux" car ne répondant que lorsque le système est sensibilisé, notamment en présence d'une inflammation. Aux fibres A δ et C, correspond la double sensation de douleur avec d'abord une douleur rapide, de topographie précise (A δ) suivie d'une douleur plus diffuse (C). Les fibres A β , myélinisées et de gros diamètre détectent les sensations non douloureuses (toucher, proprioception). Leur activation atténue au contraire la sensation de douleur, comme tout un chacun peut l'observer: après un coup (stimu-

lation mécanique intense), le frottement cutané de la zone incriminée calme la douleur. L'intrication d'influx excitateurs (fibres A δ et C) et inhibiteurs (fibres A β) permet d'envisager l'organisation spatiale des messages douloureux ; cet équilibre entre excitation et inhibition est important car il explique pourquoi une stimulation non douloureuse sur une large surface ne génère pas de faux message nociceptif. Cette organisation semble largement perturbée dans certaines situations de chronicité où l'allodynie témoigne des perturbations de cet équilibre régulateur.

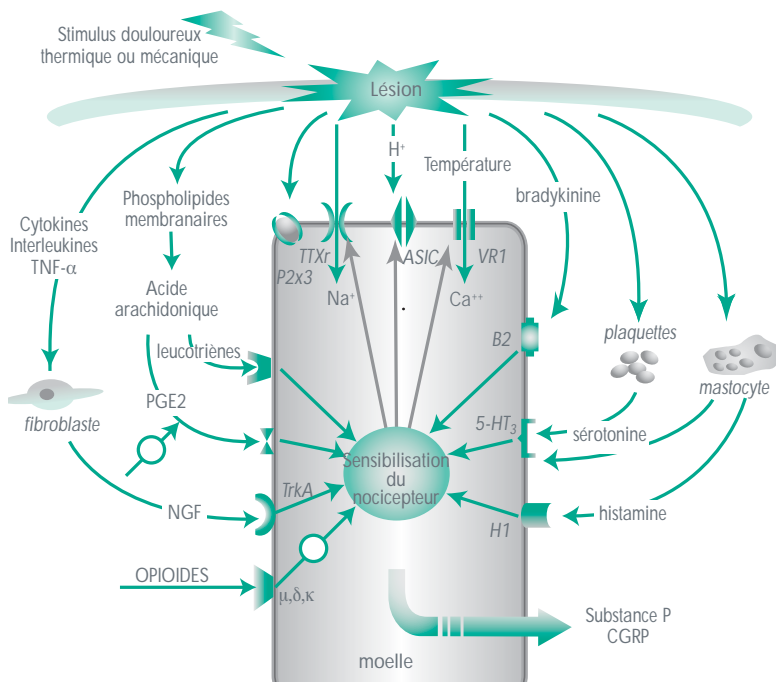
Les nocicepteurs cutanés sont les plus étudiés : la peau a une des plus fortes densités d'innervation avec en moyenne 200 terminaisons libres par cm², en majorité des fibres C de type polymodal. Les muscles, les articulations et les viscères contiennent aussi des récepteurs polymodaux A δ et C mais leur caractère spécifiquement nociceptif n'est pas démontré, certaines fibres jouant un rôle dans l'adaptation circulatoire ou respiratoire au cours de l'exercice musculaire.

À cette classification, résultant d'une approche histologique et psychophysique, s'ajoute aujourd'hui celle d'une approche neurochimique ; on sépare ainsi les fibres C en deux groupes ^(1,7) :

- les fibres "peptidergiques" qui synthétisent des peptides comme la substance P et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) ; ces fibres expriment le récepteur trkA (tyrosine kinase A) à haute affinité pour un facteur de croissance nerveuse (NGF).
- les fibres "non peptidergiques" qui expriment le récepteur à l'ATP P2X3. Elles sont sensibles à un autre facteur de croissance nerveuse, le GDNF (*glial derived neurotrophic factor*).

Les nocicepteurs sont capables de détecter des stimuli de nature physique (température, pression) ou chimique et de les convertir en un signal électrique. Dans certaines circonstances, notamment après répétition d'un même stimulus nociceptif, ces nocicepteurs sont sensibilisés, ce qui se traduit par une diminution du seuil d'activation, une augmentation des réponses ou l'apparition d'une activité spontanée pour les nocicepteurs initialement silencieux. Cette sensibilisation est très liée à la modulation de l'expression des neuromédiateurs et des récepteurs pour adapter leur réponse en fonction de l'intensité et de la durée de la stimulation. Les modifications physicochimiques locales participent à la persistance du signal bien au-delà du stimulus initial, ce qui contribue aux phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie. Rassemblés sous le

terme d'inflammation périphérique, ces mécanismes sont amplifiés en intensité et en durée. Ceci peut être illustré à travers quelques exemples : récepteurs VR1, ASIC, trkA, récepteurs à l'ATP et canaux sodiques (voir figure).



Mécanismes périphériques des douleurs induites

► Les récepteurs VR1 et récepteurs à l'acidité

La capsaïcine est une substance naturelle qui entre dans la composition d'une large variété de piments. Elle appartient à une famille d'irritants naturels, les vanilloïdes, qui sont très largement utilisés dans les préparations culinaires. Son application locale entraîne une stimulation des nocicepteurs d'où une sensation de chaleur, voir de brûlure intense ; elle entre d'ailleurs dans la composition de différents baumes révulsifs. Son mécanisme d'action est une sensibilisation de certaines fibres C à la chaleur : après application, une stimulation chaude devient douloureuse et la sensation de brûlure est exacerbée ; en d'autres termes, elle induit une allodynie et une hyperalgésie au chaud. Paradoxalement, ces sensations sont suivies d'effets analgésiques et anti-inflammatoires.

Le récepteur à la capsaïcine VR1 appartient à la famille des récepteurs vanilloïde ; il est de type canal ionotropique s'ouvrant sous l'effet d'un stimulus thermique supérieur à 48°C ; une fois ouvert, il laisse entrer le calcium et d'autres cations à l'intérieur de la cellule, déclenchant ainsi les processus d'excitation cellulaire ^(8, 9, 10). La régulation de ce récepteur est très instructive : en présence d'ions H⁺ (dûs à une ischémie, une inflammation, un exercice musculaire intensif), le seuil d'activation de ce récepteur est abaissé et une simple température ambiante suffit alors à déclencher son ouverture. À l'inverse, le froid met le récepteur VR1 au repos, bloquant ainsi l'entrée de calcium dans le nocicepteur. VR1 est aussi l'objet d'une régulation encore plus fine : son seuil d'activation dépend aussi de sa phosphorylation, d'où l'implication de protéine-kinase et d'autres récepteurs tel par exemple le récepteur trkA répondant au NGF. Les conditions biochimiques locales sont donc des facteurs déterminants de la mise en jeu de ce récepteur. L'expression même du récepteur VR1 est variable : si à l'état de base seulement 17 % des fibres C expriment ce récepteur, ce taux augmente jusqu'à 100 % en présence d'une inflammation. Ce mode d'action explique bien qu'un stimulus induit au cours du temps des réponses variables, très dépendantes des conditions physico-chimiques locales ^(11, 12, 13).

De façon complémentaire, les nocicepteurs ont aussi des récepteurs spécifiques activés en milieu acide ; ils appartiennent à la famille de six récepteurs ASIC (*acid-sensing ionic channel*) ^(14, 15). L'expression de ces récepteurs est augmentée en présence d'une inflammation. Mais quasiment toute perturbation du corps, de nature interne ou externe, s'ac-

compagne d'une modification de l'équilibre acide base et d'ailleurs, ces récepteurs sont ubiquitaires dans le système nerveux; il est intéressant de noter qu'à leur fonction dans la nociception en périphérie s'ajoutent des fonctions liées à l'apprentissage et à la mémoire au niveau des centres supérieurs ⁽¹⁶⁾. La double fonction de ce récepteur alliant signalisation sensorielle nociceptive et mémorisation confirme l'intrication observée en clinique notamment lors d'un passage à la chronicité.

► Les récepteurs aux neurotrophines : TrkA et TrkB

Au cours d'une lésion tissulaire ou d'une inflammation, la synthèse de facteurs de croissance nerveuse (*NGF* ou *nerve growth factor*) s'accroît fortement sous l'effet des cytokines (interleukines, TNF α). Le NGF est un élément important de la cascade inflammatoire car il stimule la dégranulation des mastocytes, contribuant ainsi à la sensibilisation des nocicepteurs et donc au développement d'une hyperalgésie. Le NGF se lie de façon spécifique au récepteur TrkA (tyrosine kinase) présent à la terminaison libre des fibres C. Le complexe NGF-TrkA, qui s'internalise, joue un rôle direct en augmentant la synthèse puis la libération périphérique et centrale de neuropeptides (substance P et CGRP) ^(17, 18); il accroît la synthèse de canaux sodiques de type TTXr mais aussi celle d'une autre neurotrophine, le BDNF, qui se lie aux récepteurs TrkB et participe largement à la sensibilisation centrale.

► Les canaux sodiques

La dépolarisation de la membrane du neurone puis la propagation d'un potentiel d'action requièrent l'ouverture de canaux sodiques dépendant du voltage. Ces canaux sont classés selon qu'une toxine - la tétródotoxine - les bloque ou non; ils sont communément appelés canal sodique TTXr et TTXs selon qu'ils sont résistants ou sensibles à la tétródotoxine. Anesthésiques locaux, antiarythmiques, anticonvulsivants bloquent les canaux sodiques TTXs des nocicepteurs. Au cours d'une inflammation, la synthèse de canaux TTXr est renforcée. De nombreuses substances impliquées dans les phénomènes inflammatoires renforcent les courants sodiques, notamment les protéines kinases A et C sous la dépendance des prostaglandines E₂, et de la bradykinine. Autrement dit, il semble bien que les canaux sodiques TTXr contribuent à l'hyperalgésie impliquant les prostaglandines E₂. Cette approche pourrait ouvrir

de nouvelles perspectives thérapeutiques via des bloqueurs de canaux sodiques très spécifiques. Ceci permet d'ailleurs d'espérer une efficacité bien supérieure à celle des anti-inflammatoires : de nombreux médiateurs de l'inflammation ne dépendent pas des cyclo-oxygénases et exercent pourtant les effets hyperalgésiants via des canaux sodiques TTX_r (14, 19, 20).

► Les récepteurs à la bradykinine B1 et B2

Les kinines (bradykinine et kallidine) sont des peptides aux rôles multiples dans l'hyperalgésie : ils interviennent dans la cascade de l'inflammation en stimulant la production de cytokines (interleukines, TNFa...), la libération d'acide arachidonique et la dégranulation des mastocytes. La bradykinine active et sensibilise les nocicepteurs via des récepteurs de type B2, déclenchant ainsi la libération de peptides (substance P, CGRP). Les tissus normaux sont dépourvus de récepteurs de type B1 qui ne sont synthétisés qu'en présence d'une inflammation par intervention du facteur nucléaire NF- κ B. Le récepteur B1 est donc dit "inductible", à l'opposé du récepteur B2, "constitutif" (21, 22, 23).

► Les récepteurs à l'ATP

L'adénosine triphosphate (ATP) est aujourd'hui bien plus qu'une réserve énergétique de la cellule. Lors de lésions cellulaires, il est libéré à partir des plaquettes. C'est un neurotransmetteur important impliqué dans l'initiation et la transmission des processus douloureux (24, 25). Les douleurs engendrées par des phénomènes de nécroses (comme au cours des pathologies malignes) pourraient aussi relever d'une action prépondérante de l'ATP. L'ATP agit via des récepteurs aux purines aujourd'hui clonés (P2X de type canal ionique et P2Y de type dit métabotropique car lié à une protéine G). Il semble bien que dans un tissu normal, la concentration d'ATP requise pour stimuler un nocicepteur soit très élevée. Mais le même effet est obtenu avec des concentrations bien moindres en présence d'une inflammation.

► Autres neuromodulateurs impliqués

D'autres molécules viennent compléter cette soupe inflammatoire. L'agrégation plaquettaire libère de la sérotonine agissant sur des récep-

teurs 5HT3. La dégranulation des mastocytes libère de l'histamine, substance habituellement prurigineuse, qui devient douloureuse à concentration élevée. La substance P (SP) se trouve en particulière abondance dans les nocicepteurs peptidergiques. Elle joue un rôle essentiel dans la sensibilisation périphérique^(26, 27). Les terminaisons libres des nocicepteurs libèrent des agents vasodilatateurs capables d'augmenter la perméabilité vasculaire et, par conséquent, la fuite plasmatique. Après stimulation nociceptive, l'influx nerveux se propage non seulement vers la moelle mais aussi de façon antidromique, vers les autres terminaisons libres de la même fibre qui vont à leur tour libérer des peptides dont la substance P ou le CGRP; il en résulte une vasodilatation, une dégranulation des mastocytes. Cette inflammation neurogène est à l'origine de l'amplification "en tache d'huile" de l'hyperalgésie connue sous le nom de réflexe d'axones⁽²⁸⁾. Le Peptide Associé au Gène de la Calcitonine (CGRP), la sérotonine et la Neurokinine A, participent aussi à ces processus. L'ensemble de ces réactions dépend des conditions physico-chimiques locales qui sont modulées par le système sympathique. Après lésion nerveuse périphérique, les nocicepteurs C développent une autre forme de sensibilisation, associée à une libération accrue de noradrénaline à partir des terminaisons sympathiques.

Les prostaglandines et probablement les leucotriènes sont peu algogènes mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances^(29, 30). C'est d'ailleurs dans leur action sur la synthèse des prostaglandines qu'il faut rechercher l'explication principale de l'action antalgique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les macrophages libèrent des neurotrophines (NGF) et les cytokines qui déclenchent la cascade de l'inflammation. L'activation de la phospholipase A2 provoque la libération à partir des phospholipides membranaires d'un précurseur : l'acide arachidonique, à l'origine de la formation de thromboxane, de prostacycline et de prostaglandines. L'aspirine et ses dérivés inhibent la cyclo-oxygénase (COX), responsable de cette dernière étape. Les études de clonage et de séquençage de la cyclooxygénase ont permis d'identifier deux iso-enzymes, dénommées COX-1 et COX-2, dont le rôle fonctionnel est différent. La COX-1 est une enzyme constitutive de la cellule; elle est exprimée dans la plupart des tissus (plaquettes, muqueuse gastrique, endothélium vasculaire...) et contribue à l'homéostasie cellulaire. L'aspirine et les AINS non sélectifs inhibent la COX-1. La COX-2 est une enzyme adaptative, dont la synthèse peut notamment

être induite dans les cellules exposées à des agents pro inflammatoires : cytokines, mitogènes, endotoxines. Son inhibition est à l'origine des effets anti-inflammatoires et des effets antalgiques des AINS. La présence de COX-2 dans certaines aires cérébrales permet aussi d'expliquer certains effets centraux des AINS.

► Implications cliniques

Le décryptage des mécanismes périphériques de la douleur jusqu'à l'échelon moléculaire révèle au clinicien la complexité des phénomènes rendant illusoire la possibilité de contrer la genèse des messages douloureux avec une molécule unique. Devant la multiplicité des substances mises en jeu, l'action analgésique périphérique d'un médicament trop sélectif est limitée. La sensibilisation des nocicepteurs, largement dépendante des conditions physico-chimiques locales, est un facteur clé d'amplification des phénomènes décrits. Une fois installés, il sera plus difficile de stopper les processus en cours qui peuvent encore s'amplifier à l'étage médullaire, puis lors de l'intégration dans les centres supérieurs. La compréhension des mécanismes périphériques doit inciter à prévenir ou traiter rapidement toute douleur provoquée afin d'éviter l'amplification des processus, à l'origine d'un passage à la chronicité.

■ DE LA MOELLE AU CERVEAU : SENSIBILISATION CENTRALE, INTÉGRATION SUPRASPINALE

Après leur trajet dans les nerfs périphériques, les nocicepteurs périphériques gagnent le système nerveux central par les racines postérieures⁽³¹⁾. Les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions rachidiens. À leur entrée dans la moelle, les fibres de gros calibre, non nociceptives, gagnent les colonnes dorsales pour se terminer à la jonction cervico-bulbaire d'où ils activent le système lemniscal. Les fibres fines A δ et C se divisent en collatérales sur 1 à 6 segments pour se terminer dans les couches superficielles (I et II) de la corne dorsale ; cette diffusion sur plusieurs étages brouille la localisation du message douloureux en le mélangeant à d'autres informations non nociceptives et issues d'autres territoires. L'information est ensuite propagée vers le cerveau via des neurones ascendants et vers la partie antérieure de la

moelle qui contient les motoneurones commandant les activités réflexes. Dans la moelle, les fibres périphériques font synapses avec deux types de neurone :

- **Les neurones nociceptifs dits non spécifiques** répondant à des stimulations très variées, chimique, mécanique, thermique, nociceptives ou non. Ils sont concentrés dans les couches profondes de la corne dorsale de la moelle (couche V). Des fibres afférentes primaires, provenant de territoires cutané ou viscéral peuvent faire synapses avec un même neurone de projection. Cette convergence viscéro-somatique sert de base physiologique à l'explication des douleurs projetées : une stimulation d'origine viscérale sera intégrée au niveau des centres supérieurs comme provenant d'un territoire cutané (exemple : douleur dans l'épaule droite de la colique hépatique).

- **Les neurones nociceptifs spécifiques** ne répondant qu'à des stimulations mécaniques ou thermiques intenses. Ils sont localisés en plus grand nombre dans les couches les plus superficielles de la moelle (couches I et II), qui contiennent aussi des neurones répondant spécifiquement au froid. Les couches superficielles constituent donc des relais importants dans la transmission des messages thermiques et douloureux, deux modalités très proches sur le plan anatomo-fonctionnel et souvent intriquées dans les observations cliniques ⁽³²⁾.

► Neuromédiateurs et neuromodulateurs

Les neurotransmetteurs libérés à cette première synapse ont fait l'objet de nombreuses recherches : plus d'une vingtaine de substances sont potentiellement libérées à ce niveau. Outre l'adénosine triphosphate (ATP) dont il a déjà été question en périphérie, ces substances sont classées en deux groupes : les acides aminés excitateurs d'une part et les peptides d'autre part ⁽³³⁾.

Acides aminés excitateurs

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur prédominant dans tous les nocicepteurs. Il est présent en abondance dans la corne postérieure de la moelle mais on le trouve aussi en périphérie participant ainsi aux mécanismes périphériques et centraux. Les récepteurs au glutamate sont répartis en deux grandes familles : les récepteurs ionotropiques et les récepteurs métabotropiques.

• **Les récepteurs ionotropiques** (c'est-à-dire liés à un canal ionique) sont subdivisés selon leurs ligands en récepteurs AMPA/kainate (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate) et récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le récepteur NMDA est inactif à l'état basal ou pour des stimulations de faible intensité car son canal ionique est obstrué par les ions magnésium ; suite à un stimulus nociceptif intense et répété ou soutenu, la dépolarisation du neurone conduit à l'ouverture du canal ionique et à une entrée massive de calcium dans la cellule qui contribue en fin de compte, à l'accélération de la dépolarisation. On conçoit ainsi que le récepteur NMDA soit à l'origine de la sensibilisation centrale et impliqué dans les mécanismes centraux d'hyperalgésie ⁽³⁴⁾. De façon analogue à ce que nous avons décrit à la périphérie, il existe donc à l'étage médullaire une possibilité d'amplification des messages nociceptifs impliquant les récepteurs NMDA. Cette sensibilisation centrale interviendra d'autant plus que le message douloureux périphérique était intense et répété. Des données récentes confortent cette notion : il existe déjà en périphérie des récepteurs NMDA impliqués dans la sensibilisation périphérique ; d'autre part, la stimulation de récepteurs NMDA présynaptiques dans la corne dorsale de la moelle renforce la libération de substance P et de glutamate exerçant un surcroît d'excitation par rétrocontrôle positif. Autrement dit, la sensibilisation décrite en périphérie est aussi le point initial de la sensibilisation centrale. Là encore, la prévention ou réduction de ces phénomènes est un impératif clinique pour éviter le passage à la chronicité. Rappelons à ce propos que les récepteurs NMDA ne sont pas présents uniquement dans le système nociceptif mais qu'ils sont impliqués dans la plasticité neuronale et notamment dans la mémorisation. La kétamine est un antagoniste non spécifique des récepteurs de type NMDA, ce qui explique ses propriétés analgésiques dès les faibles doses. Le décryptage de ces phénomènes jusqu'à l'échelon moléculaire est aussi source d'espoir thérapeutique : la sous-unité NR2B du récepteur NMDA semble particulièrement impliquée dans la sensibilisation centrale et périphérique et donc dans le passage à la chronicité ; des antagonistes sélectifs sont en cours d'étude ouvrant sur de nouvelles stratégies pharmacologiques.

• **Les récepteurs "métabotropiques"**, liés à une protéine G, sont couplés à la phospholipase C ou à l'adényl cyclase. Ces récepteurs contrôlent l'activation de nombreux "seconds messagers" intracellulaires, qui ne sont pas

spécifiques de la nociception : entrée de calcium dans la cellule, production d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol. Il s'en suit la synthèse de NO et de (GMPc) intracellulaire. Ils modulent la transmission périphérique et centrale des messages douloureux et leur intégration dans les centres supérieurs. Cette famille complexe pourrait aussi constituer des cibles pharmacologiques d'avenir⁽³⁵⁾.

Peptides et transmission synaptique

De nombreux peptides sont présents dans les fibres périphériques afférentes et dans les couches superficielles de la moelle. La substance P appartient au groupe neurokinine de la famille des tachykinines ; c'est un neuromodulateur de la transmission des influx nociceptifs. Le CGRP dérive du même gène que la calcitonine. C'est aussi un neurotransmetteur de cette première synapse. Dynorphine et enképhalines (agissant via des récepteurs opioïdes), cholécystokinine (CCK), neuropeptide FF, acide gamma amino-butyrique (GABA) acétylcholine, adénosine modulent les effets des neurotransmetteurs à la première synapse des voies nociceptives. Ces aspects neuropharmacologiques apportent des éléments supplémentaires à l'idée que la corne postérieure de la moelle est bien plus qu'un simple connecteur entre la périphérie et le cerveau.

■ FAISCEAUX ASCENDANTS ET STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA DOULEUR^(36, 37)

La multiplicité des voies de la douleur « reflète la complexité inhérente à l'expérience de la douleur chez l'homme » ; elle rend difficile l'étude du devenir des messages nociceptifs dans le cerveau. Malgré les progrès de la neuroanatomie qui ont permis de mieux décrire ces structures et leurs connexions, il est encore prématuré de proposer un schéma général d'organisation anatomo-fonctionnelle des voies nociceptives à l'étage supraspinal.

La majeure partie des fibres ascendantes croisent la ligne médiane au niveau médullaire et gagnent dans le quadrant antéro-latéral controlatéral. Cette disposition anatomique explique les analgésies consécutives à une cordotomie antérolatérale. D'autres voies anatomiques sont décrites : récemment, l'accent a été mis sur l'implication des colonnes dorsales dans la transmission de la douleur viscérale. Les neurones nociceptifs se projettent principalement vers trois sites : la formation réti-

culée, le mésencéphale et le thalamus. Le faisceau spinoréticulaire a pour cible les noyaux gigantocellulaire et réticulaire latéral et une région très caudale, dénommée *subnucleus reticularis dorsalis* (SRD). La mise en évidence des fibres ascendantes se projetant à la fois aux niveaux réticulaire et thalamique est une preuve anatomique supplémentaire de l'importance et de la complémentarité de ces deux structures. D'autres faisceaux ascendants empruntant les colonnes dorsales ou le funiculus dorsolatéral (DLF) complexifient ces données et font office de réseau de suppléance.

La formation réticulée bulbaire correspond à une zone de contrôle et d'interaction de multiples systèmes : la vigilance, la respiration, la motricité, la régulation cardio-vasculaire et la nociception. Ainsi, les neurones du noyau gigantocellulaire qui répondent aux stimulations nociceptives pourraient participer à la mise en alerte des systèmes de défense contre l'agression nociceptive. Par ailleurs, des fibres descendantes bulbospinales sont issues de ce noyau et participent à une régulation médullaire via une boucle spinobulbospinale. Enfin, ce noyau est en connexion avec la formation réticulée mésencéphalique impliquée dans les régulations veille/sommeil, et avec les structures médianes du thalamus.

Le *subnucleus reticularis dorsalis* (SRD), situé très bas dans le bulbe à proximité de la jonction cervicobulbaire contient des neurones excités par des stimuli spécifiquement nociceptifs. Ce noyau est en connexion avec le tronc cérébral (noyau gigantocellulaire, aire parabrachiale), le thalamus, et la moelle par des fibres qui redescendent vers l'ensemble des segments médullaires via le funiculus dorsolatéral de la moelle. C'est donc une véritable plaque tournante de la nociception, jouant un rôle déterminant dans la modulation de ces messages⁽³⁸⁾.

Au niveau du mésencéphale, les projections intéressent surtout la substance grise périaqueducale (SGPA) (à l'origine de réactions cardiaques et respiratoires) et l'aire parabrachiale (située dans la région dorso-latérale du pont). Des neurones de la formation réticulée mésencéphalique répondent, parfois même de façon exclusive, à des stimulations nociceptives. Les informations de l'aire parabrachiale sont transmises vers l'amygdale et l'hypothalamus ; ces deux régions pourraient bien correspondre aux réactions de peur, d'anxiété, de défense, d'agressivité ainsi qu'aux implications végétatives et endocriniennes de la douleur. Le thalamus est un lieu de convergence de multiples voies nociceptives

directes ou indirectes. Les neurones du complexe noyau ventropostéro-latéral (ou ventrobasal), en codant les caractéristiques des stimulations (intensité, durée, localisation), participent à la composante sensori-discriminative de la douleur. Le rôle des autres régions du thalamus est plus énigmatique (élaboration de réactions motrices ou émotionnelles liées à la nociception).

Les techniques d'imagerie médicale chez l'homme, tomographie à émission de positons (TEP) et IRM fonctionnelle, permettent de décrire plus précisément les régions impliquées dans le réseau de la douleur ⁽³⁹⁾. L'activation de ces différentes régions ne dépend que du caractère douloureux et non pas du type de stimulus appliqué. Les régions pariétales (SI et SII) et corticales de l'insula reçoivent les informations sensori-discriminatives codant l'intensité et la localisation topographique de la douleur. L'activation des régions motrices et prémotrices correspond à la préparation de mouvements en réponse à la douleur et donc au couplage entre douleur et motricité. L'attention, l'anticipation, la tonalité affective et émotionnelle correspondent à l'activation de régions frontale et surtout cingulaire antérieure. L'amygdale et l'hippocampe semblent impliqués dans les réactions émotionnelles neuroendocriniennes et neurovégétatives : peur, mémorisation de l'atteinte nociceptive, libération des hormones de stress. La région temporale interne joue notamment un rôle fondamental dans le conditionnement douloureux et donc certainement dans le passage à la chronicité et dans une réactivation rapide du circuit douloureux lors d'une nouvelle exposition au stimulus.

■ CONTRÔLE DE LA NOCICEPTION ET CONCLUSION

La physiologie de la douleur ne peut plus se limiter à la description d'un système câblé spécifique unidirectionnel. Au-delà d'une simple succession de neurones, elle fait partie d'un système complexe de traitement d'informations. Du stimulus périphérique à la perception de douleurs, de multiples contrôles modulent le message nociceptif. En périphérie, les conditions physico-chimiques locales sont déterminantes dans la genèse du message et surtout dans la sensibilisation périphérique. La multiplicité des neuromédiateurs lors de la première synapse dans la corne postérieure de la moelle donne une idée des contrôles segmen-

taires ou descendants s'appliquant à ce niveau. La sensibilisation centrale indique comment une douleur peut persister alors même que le message périphérique est atténué ou a disparu. Dans les années soixante, la théorie du "gate control" décrivait déjà que la transmission des messages nociceptifs dépendait d'interactions entre messages inhibiteurs et excitateurs. La douleur est la conséquence d'un déséquilibre entre excitation et inhibition, soit par excès de stimulation, soit par défaut des contrôles inhibiteurs ^(5, 38). Les perspectives thérapeutiques en ont été modifiées : le traitement de la douleur ne passe plus exclusivement par la suppression des messages excitateurs mais aussi par le renforcement de contrôles inhibiteurs. Les messages douloureux empruntent des faisceaux conduisant à la fois des messages nociceptifs et non nociceptifs : un stimulus douloureux n'arrive jamais seul, mais il vient perturber un environnement en interagissant avec d'autres influx. Il perturbe notamment l'homéostasie et le schéma corporel. À tous les niveaux (périphérie, moelle, tronc cérébral, cortex) se pose en fait le problème du décryptage du message et des stratégies d'adaptation. La pratique clinique confirme les données largement suggérées par l'électrophysiologie à savoir que les messages douloureux sont prioritaires et inhibent même la transmission d'autres informations, via l'activation de contrôles descendants ^(5, 38). Dix ans de travaux en IRM fonctionnelle permettent aussi d'entrevoir l'importance des contrôles cérébraux : les phénomènes d'attention, d'anticipation, de mémorisation et de conditionnements antérieurs sont déterminants pour l'intégration corticale de la douleur. De la connaissance de ces mécanismes viendra la compréhension des dysfonctionnements observés en clinique, en premier lieu la distorsion entre stimulus périphérique et perception douloureuse, clé du passage à la chronicité ^(37, 39).

Bibliographie

1. Julius D., Basbaum A. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13; 413 (6852):203-10.
2. Hardy JD., Wolff HG., Goodell H. Pain sensations and reactions. New York : Haffner, 1967.
3. Lamotte RH. Mechanically evoked secondary hyperalgesia in the primate. In : Besson JM., Guilbaud G., Ollat H., eds. *Peripheral neurons in nociception : physiopharmacological aspects*. Paris : John Libbey eurotext, 1994 : 13-22.

4. Willis W. Hyperalgesia and allodynia. New York : Raven press, 1992 : 1-11.
5. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 1048-1079.
6. Le Bars D., Adam E. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur inflammatoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002 ; 21:315-35.
7. Cao YQ., Mantyh PW., Carison EJ., Gillespie AM., Epstein CJ., Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392: 390-394.
8. Kress M., Zeilhofer HU. Capsaicin, protons and heat : new excitement about nociceptors. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:112-118.
9. Stenner O., Szallasi A. Novel natural vanilloid receptor agonists : new therapeutic targets for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:459-465.
10. Caterina MJ., Scubumacher MA., Tominaga M., Rosen TA., Levine JD., Julius D. The capsaicin receptor, a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389:816-824.
11. Szalasi A, Di Marzo V. New perspectives on enigmatic vanilloid receptors. *Trends Neurosci* 2000; 23:491-497.
12. Premkumar LS., Ahern GP. Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* 2000; 408: 985-990.
13. Zygmunt PM., Petersson J., Andersson DA., Chuang H., Sorgard M., Di Marzo V. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400 : 452-457.
14. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Ann Rev Physiol* 1999; 61 : 835-856.
15. Waldmann R., Champigny G., Bassilana F., Heurteaux C., Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997; 386 :173-177.
16. Kristhal O. The ASICs: signaling molecules ? Modulators ? *Trends Neurosci.* 2003 Sep; 26(9):477-83.
17. Saragovi HU., Gehring K. Development of pharmacological agents for targeting neurotrophins and their receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21:93-98.
18. Mannion RJ., Costigan M., Decosterd I., Amaya E, Ma QP., Holstege JC., Ji RR., Acheson A., Lindsay RM., Wilkinson GA., Woolf CJ. Neurotrophins : peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:9385-90.
19. Baker M., Wood JN. Involvement of Na⁺ channels in pain pathways. *Trends Pharmacol Sci* 2001 ; 22:27-31.

20. Akopian AN., Sivilotti L., Wood JN. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996 ; 379:257-262.
21. Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol* 1997 ; 75:704-712.
22. Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos M. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000 ; 87:1-5.
23. Ahluwalia A., Perretti M. B 1 receptors as a new inflammatory target. Could this B the 1? *Trends Pharmacol Sci* 1999 ; 20:100-104.
24. Bland-Ward PA., Humphrey PP. P2X receptors mediate ATP-induced primary nociceptive neurone activation. *J Auton Nerv Syst* 2000 ; 81:146-151.
25. Hamilton SG., McMahon SB. ATP as a peripheral mediator of pain. *J Auton Nerv Syst* 2000 ; 81:187-194.
26. Dray A. Chemical activation and sensitization of nociceptors. In : Besson JM., Guilbaud G., Ollat H., eds. *Peripheral neurons in nociception: physiopharmacological aspects*. Paris : John Libbey eurotext, 1994:49-70.
27. Levine JD., Fields HL., Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neurosci* 1993 ; 13(6):2273-2286.
28. Barnes PJ., Belvisi MG., Rogers DE. Modulation of neurogenic inflammation : novel approaches to inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990 ; 11:185-189.
29. Smith WL., DeWitt DL., Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Ann Rev Biochem* 2000 ; 69:145-182.
30. Marnett LJ., Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999 ; 20: 465-469.
31. Willis WD., Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. New York and London : Plenum Press, 1991.
32. Craig AD. An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. In Holstege G, Bandler R, Saper CB (eds). *The emotional motor system*. Progress in Brain Research. Elsevier, Amsterdam, 1996, pp 225-242.
33. Yaksh T. Central pharmacology of nociceptive transmission. In Wall P and Melzack R. *Textbook of pain*. Churchill livingstone ; Edimbourg, 1999 pp 253 – 308.
34. Petrenko AB., Yamakura T., Baba H., Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003 Oct ; 97(4):1108-16.
35. Neugebauer V. Metabotropic glutamate receptors—important modulators of nociception and pain behavior. *Pain*. 2002 Jul ; 98(1-2):1-8.
36. Villanueva L. Nathan P.W. Multiple pain pathways. In Proceedings of the 9th world congress on pain, (Devor M., Rowbothan M.C., Wiesenfeld Hallin S., eds), Seattle, IASP press, 2000, pp 371-386.

37. Craig A.D. et Dostrovsky J.O. Medulla to thalamus. In Wall P. and Melzack R. Textbook of pain. Churchill Livingstone ; Edimbourg, 1999 pp 183 – 214.
38. Le Bars D., Villanueva L., Chitour D. Les mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G. Douleurs, Paris, Maloine, 1997:22-37.
39. Laurent B., Peyron R., Garcia Larrea L., Mauguiere F. La tomographie par émission de positons comme moyen d'étude de l'intégration corticale de la douleur. Rev Neurol (Paris). 2000 Apr;156(4):341-51