Biologie Aujourd'hui, 208 (1), 1-3 (2014)
© Société de Biologie, 2014
DOI: 10.1051/jbio/2014004

Introduction à la Journée Claude Bernard

Qu'est-ce que la douleur ?

Bernard Calvino

Auteur correspondant : Bernard Calvino, bernardcalvino@orange.fr

Selon la définition élaborée par *l'International Association for the Sudy of Pain* (IASP), la douleur est une « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». La complexité de cette définition rend compte de la complexité de la notion de douleur. En fait, il n'y a pas UNE douleur, mais DES douleurs, selon la nature du mécanisme. On distingue en effet trois mécanismes possibles : une lésion périphérique (coupure, brûlure, fracture...) ; une lésion du système nerveux ; ou une douleur en absence de toute cause objective (douleur idiopathique). La durée d'évolution de la douleur est aussi fondamentale et l'on distingue une douleur aiguë, douleur de courte durée (post-chirurgicale, post-lésionnelle...), d'une douleur chronique (douleur qui excède de 3 à 6 mois).

En s'intéressant à la psychophysiologie de la douleur, Sherrington, neurophysiologiste anglais de la fin du 19ème siècle, avait plus particulièrement étudié la composante sensorielle des réponses aux stimulations de haute intensité, celles qui, pour reprendre son expression, étaient « susceptibles de remettre en cause l'intégrité physique de l'organisme ». Et c'est ainsi qu'il a créé le terme de « nociception » qui caractérisait de telles stimulations. Ainsi, un stimulus nociceptif périphérique, stimulation de forte intensité, déclenche une cascade d'évènements physiologiques conduisant à l'intégration des informations codant les différents aspects de la douleur.

La douleur est une expérience s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : (i) sensori-discriminative ; (ii) affective et émotionnelle ; (iii) cognitive ; (iv) comportementale.

La composante sensori-discriminative s'intéresse au décodage du message nociceptif en termes de qualité (brûlure, piqûre, décharge...), de durée, d'intensité et de localisation. Ces douleurs peuvent parfois être imprécises, comme par exemple les douleurs viscérales profondes.

La composante affective et émotionnelle correspond à une tonalité désagréable, agressive, pénible de la douleur et ce phénomène est amplifié par l'aspect durable ou récurrent de la douleur ; la douleur, perception subjective, est anxiogène et l'anxiété cède avec une antalgie précoce dans la majorité des cas ; la mémoire de la douleur est aussi un processus qui y joue un rôle important, en particulier comme processus anticipatoire.

La composante cognitive relève de la signification, de l'interprétation de la douleur ; elle concerne l'importance accordée par le patient à sa douleur, sa capacité à s'en extraire ou non, sa culture, sa religion, son histoire, mais aussi à l'analyse qu'il fait de l'attitude de son environnement socio-professionnel et familial.

La composante comportementale correspond à l'ensemble des manifestations verbales et non verbales de la douleur (cris, plaintes, attitude de protection ou d'évitement...), mais aussi aux réponses végétatives et aux réflexes. Ces manifestations sont proportionnelles à l'intensité de la douleur (douleur aiguë) et peuvent générer un comportement pouvant se traduire par une prostration (douleur chronique). Elle influence l'entourage qui peut réagir par une surprotection ou au contraire un rejet.

Des perturbations peuvent être à l'origine du prolongement dans le temps du processus à l'origine de la douleur aiguë conduisant au développement d'une douleur chronique parfois sans cause organique, qui laisse le plus souvent le thérapeute désarmé et pour laquelle l'état de la recherche n'apporte que des réponses très partielles. La douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour évoluer vers un véritable syndrome chronique dont les effets délétères sont le plus souvent handicapants. Les douleurs chroniques peuvent être en rapport avec

deux causes majeures. On distingue principalement les douleurs par excès de nociception (qui tiennent essentiellement du domaine de la rhumatologie : inflammation, lésion...) et les douleurs neuropathiques (qui tiennent du domaine de la neurologie : neuropathies périphériques consécutives à des lésions de nerfs sensoriels périphériques ou neuropathies centrales consécutives à des lésions de structures relais du système nerveux central). On rencontre également des douleurs mixtes, à la fois douleurs par excès de nociception et douleurs neuropathiques, principalement dans le cas des douleurs cancéreuses. La douleur chronique peut s'aggraver d'un syndrome dépressif qui nécessitera une prise en charge globale.

Le rôle du temps est fondamental dans le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique. Lorsqu'elle se prolonge dans le temps, la douleur devient chronique mais une douleur chronique n'est pas une douleur aiguë qui se prolonge dans le temps, car le prolongement dans le temps de ce qui est à l'origine de la douleur va générer d'un point de vue physiopathologique une *sensibilisation périphérique* (modification des propriétés des terminaisons nerveuses périphériques des nocicepteurs, conduisant à un abaissement de leur seuil de réponse) et une *sensibilisation centrale* (modification des propriétés synaptiques des neurones associés au réseau de la douleur), qui vont modifier profondément l'activité des systèmes physiologiques de la douleur décrits ci-dessus ; cette sensibilisation centrale s'exprimerait en grande partie au niveau du premier relais d'intégration de l'information nociceptive, les neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière. Cette double sensibilisation provient d'une propriété fondamentale du système nerveux : la neuroplasticité, qui est à la fois synaptique et cellulaire.

D'un point de vue clinique, la douleur aiguë, *douleur-symptôme*, est un véritable « signal d'alarme ». D'installation récente, elle est utile car elle permet au médecin d'établir son diagnostic : elle est la plupart du temps d'origine traumatique, mécanique et/ou inflammatoire, et met en jeu essentiellement une composante émotionnelle réactionnelle. Son traitement étiologique est primordial, et l'évolution de cette douleur se fait généralement vers une guérison de la lésion initiale. Sa prise en charge se fait avec des antalgiques, selon les trois paliers de l'OMS (palier 1 : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; palier 2 : association d'un antalgique de palier 1 avec un opioïde faible tel que tramadol ou codéïne ; palier 3 : opioïde fort, morphine ou un dérivé de synthèse), avec une bonne efficacité. Les exemples de douleurs aiguës que l'on peut citer sont les lombo-sciatiques hyperalgiques, les tendinites, les douleurs post-traumatiques, les crampes abdominales ; on peut aussi citer les douleurs prévisibles telles que les douleurs postopératoires ou les douleurs associées à la rééducation ou aux soins infirmiers ; mais aussi les douleurs associées aux effets indésirables de médicaments, aux infections.

Au contraire, la douleur chronique est une *douleur-syndrome*, « douleur maladie » : « Elle ne protège pas l'Homme, elle le diminue » (René Leriche). Elle caractérise une douleur persistante au cours du temps et les mécanismes qui en sont à l'origine sont multiples. Elle est fréquemment associée à un état dépressif, et son retentissement sur l'état du patient douloureux chronique est souvent majeur (état somatique et psychologique ; vie sociale et familiale). La recherche d'un mécanisme lésionnel susceptible d'être traité est souvent décevante et le traitement d'une douleur chronique est actuellement mal codifié. Les exemples de douleurs chroniques les plus fréquemment rencontrées sont les douleurs de l'arthrose, les névralgies cervico-brachiales, les migraines ; les douleurs consécutives aux lésions nerveuses, les douleurs post-zostériennes ; les douleurs associées aux cancers ; les algo-hallucinoses, douleurs du membre fantôme consécutives à une amputation.

Les mécanismes générateurs des douleurs aiguës (les plus fréquentes), douleurs par excès de nociception qui résultent de la lésion des tissus périphériques, mettent en jeu le passage de la nociception (mécanismes neurophysiologiques de genèse et transmission par les afférences sensorielles périphériques de l'influx nociceptif jusqu'au cerveau) à la douleur (mécanismes psychophysiologiques, sensation ressentie). D'un point de vue neurophysiologique, la cascade d'évènements conduisant à l'intégration des informations douloureuses met en jeu des récepteurs (nocicepteurs périphériques), des nerfs sensoriels périphériques (constitués par les fibres sensorielles primaires de fin diamètre, myélinisées – *fibres Aδ* – ou non myélinisées – *fibres C*) ; puis, après un relais synaptique dans la corne postérieure de la moelle épinière, des voies médullaires ascendantes constituées par les neurones spino-thalamiques (voie médullaire latérale) et spino-réticulo-thalamiques (voie médullaire médiane). Viennent ensuite des relais dans l'encéphale intégrant ces informations douloureuses (principalement au niveau du noyau thalamique ventro-postéro-latéral, mais aussi de la substance réticulée et du système limbique) et enfin des sites de projection corticaux (cortex somesthésiques primaire et secondaire, mais aussi insulaire, cingulaire et pré-frontal). Ainsi, les voies de la nociception sont caractérisées par un réseau ascendant de trois neurones, des nocicepteurs périphériques au cortex somato-sensoriel. Il existe en parallèle à ce réseau des voies diffuses pour l'information codant la perception émotionnelle de la douleur, mises en évidence grâce aux techniques d'imagerie en IRM fonctionnelle, qui constituent ce que l'on a appelé la « Matrice de la douleur » impliquant des régions

corticales et sous-corticales hautement interconnectées entre elles. La complexité de la compréhension des bases neurophysiologiques de la douleur vient en grande partie de cette multiplicité des voies spinales ascendantes et des nombreuses structures de projection de l'encéphale qui contribuent toutes à la genèse de la douleur.

Cette vision extrêmement schématique des relations entre les structures impliquées dans la physiopathologie de la douleur ne rend compte que très partiellement des relations complexes entre nociception et douleur, c'est-à-dire entre physiologie et psychologie. La douleur est une sensation dont la perception peut être modulée en fonction de la situation psychologique de l'individu, mais aussi en fonction de l'environnement dans lequel il se situe, au sens le plus large du terme (affectif, socio-culturel, ethnologique, religieux...). Cette modulation résulte de la mise en jeu de *contrôles inhibiteurs*. Ceux-ci peuvent être exercés au niveau médullaire spinal segmentaire : en stimulant les fibres $A\beta$ de gros diamètre des nerfs sensoriels périphériques, on obtient un renforcement des contrôles inhibiteurs qu'elles exercent sur les neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière (modèle dit du portillon ou « *Gate Control* » de Melzack et Wall, 1965).

Il peut également s'agir d'impulsions inhibitrices descendantes issues des structures corticales ou sous-corticales au niveau des divers noyaux relais, à l'origine d'une puissante analgésie, qui met en jeu une double inhibition :

- inhibition des afférences nociceptives par l'activation des interneurones endomorphiniques (voie sérotoninergique) par stimulation de structures du tronc cérébral (RVM, région rostrale et ventromédiane), la substance grise péri-aqueducale ventrale et le noyau *Raphé magnus* ;
- inhibition des afférences nociceptives à la suite de l'activation des récepteurs $\alpha 2$ (voie adrénergique) localisés dans la corne postérieure de la moelle par stimulation de structures du tronc cérébral, le *locus cœruleus* et le *locus subcœruleus*.

Également issus du tronc cérébral, des contrôles facilitateurs descendants ont été décrits, exacerbant les conséquences d'une stimulation nociceptive au niveau spinal. Cette notion découle de la découverte qu'une stimulation de la RVM à des intensités de stimulation élevées déclenche des effets analgésiques (*cf.* ci-dessus) mais que des stimulations de la même région à des intensités 4 à 10 fois plus faibles ont au contraire des effets facilitateurs pro-algiques, avec une possibilité de discrimination anatomique entre des sites strictement inhibiteurs antalgiques et d'autres strictement facilitateurs pro-algiques. Cette propriété résulte de l'identification de cellules aux propriétés antagonistes, des cellules dites « *ON* » et des cellules dites « *OFF* ».

L'activation des cellules *OFF* peut donc être corrélée avec le renforcement de l'*inhibition « descendante »* exercée sur la réponse nociceptive spinale, alors que celle des cellules *ON* peut l'être avec le renforcement de l'*activation « descendante »* de cette réponse : les cellules *ON* facilitent et les cellules *OFF* inhibent la transmission de l'information nociceptive au niveau des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière. L'équilibre entre les deux systèmes descendants concurrents, l'un inhibiteur et l'autre excitateur, déterminerait *in fine* le degré global d'excitabilité du réseau de neurones dans la corne postérieure de la moelle épinière, degré qui à son tour modulerait la transmission de l'information douloureuse vers les structures nerveuses centrales supraspinales.

En conclusion, la douleur résulte de l'expérience subjective d'une sensation émotive déplaisante, considérée comme découlant de processus adaptatifs tant nerveux que chimiques au sein de réseaux de neurones situés à différents niveaux du système nerveux central, dont les activités peuvent augmenter ou diminuer en fonction des caractéristiques du stimulus, de l'état du sujet et du contexte dans lequel ce stimulus est appliqué. Dans ce contexte, il est important de souligner la difficulté à laquelle on est confronté lorsque l'on tente de caractériser précisément la douleur, principalement du fait de la dimension affective de la douleur. Le contrôle central de la douleur est un problème qui va bien au delà de la mise en jeu de réseaux de neurones par des voies descendantes et/ou ascendantes, segmentaires et/ou d'origine supra-spinale. Le rôle possible de différentes aires du cortex (mais lesquelles ?) dans la genèse de contrôles inhibiteurs de la douleur est très certainement sous-estimé. Mais toute la complexité du problème vient du fait que la douleur chronique, qui est celle qui intéresse principalement le clinicien du fait de la difficulté de sa prise en charge, remet considérablement en question les cheminements synaptiques au sein de ces réseaux de neurones. Cette remise en question résulte de la neuroplasticité du système nerveux central mise en jeu dans ces situations pathologiques douloureuses chroniques par le prolongement dans le temps des stimulations à l'origine de ces douleurs.

Melzack R., Wall R.D., Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, 150, 971-979.