

# Table des matières

## CHAPITRE 1

### Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs

I	Nocicepteurs et fibres afférentes primaires .....	1
A	Description générale .....	1
B	Récepteurs membranaires des nocicepteurs impliqués dans la sensibilité thermique et mécanique .....	2
C	Récepteurs membranaires des nocicepteurs impliqués dans la sensibilité chimique et la sensibilisation .....	4
D	Innervation et nociception viscérales .....	5
E	Nocicepteur: une partie du neurone ganglionnaire .....	6
F	Projection des fibres afférentes primaires sur la corne dorsale .....	6
II	Neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et du noyau spinal du trijumeau .....	7
A	Couches superficielles: premier relais central des messages nociceptifs .....	7
B	Couches profondes de la corne dorsale: un lieu de convergence nociceptive très riche .....	8
C	Complexe sensitif du trijumeau: un lieu d'intégration nociceptive orofaciale et méningée .....	9
D	Quadrant ventrolatéral (QVL) et faisceau extralemniscal (FEL): faisceaux des axones des neurones nociceptifs de la moelle et du complexe trigéminale .....	11
E	Cordons postérieurs: rôle possible dans les douleurs viscérales .....	14
III	Projections des neurones nociceptifs sur le tronc cérébral et le cerveau .....	14
A	Projection des neurones de la couche I .....	14
B	Projections des neurones nociceptifs de la couche V .....	16
C	En résumé: systèmes et structures du cerveau directement impliqués dans la nociception .....	19
IV	Conclusion .....	20

## CHAPITRE 2

### Systèmes de modulation de la douleur

I	Modulation périphérique .....	30
II	Modulation segmentaire .....	30
III	Modulation bulbospinale .....	32
A	Région caudale du tronc cérébral: <i>subnucleus reticularis dorsalis</i> (SRD) .....	32

B	Région rostrale du tronc cérébral : bulbe rostroventromédian (RVM).....	32
C	Implications fonctionnelles .....	34
IV	Cortex cérébral : source universelle de modulation nociceptive.....	35
A	Cortex limbique et modulation nociceptive .....	35
B	Modulation corticofuge des neurones de la corne dorsale .....	37
C	Modulation corticofuge du système trigéminal .....	38
D	Modulation corticofuge des contrôles bulbospinaux .....	39
E	Modulation corticothalamique .....	40
V	Conclusion.....	40

### CHAPITRE 3

## Génétique et génomique fonctionnelle de la douleur

I	Génétique de la douleur chez l'homme .....	46
A	Canal sodique Nav1.7 au cœur de la perception douloureuse chez l'homme.....	46
B	Neuropathies héréditaires sensitives (HSN) ou neuropathies héréditaires sensitives et autonomes (HSAN).....	50
II	Polymorphisme génétique et modulation de la nociception chez l'homme.....	52
A	Récepteurs opioïdes.....	52
B	Catéchol-O-méthyl transférase.....	54
C	Récepteurs-canaux TRP .....	54
D	Conclusion .....	55
III	Apport de la génomique fonctionnelle dans la compréhension et le traitement des douleurs chroniques	55
IV	Transcriptome et douleur – Stratégies d'étude globale de l'expression des gènes.....	55
A	Une signature moléculaire globale de la douleur? .....	56
B	Immunité et douleur .....	58
C	Mémoire de la douleur .....	59
V	Conclusion et perspectives.....	59

### CHAPITRE 4

## Stéroïdes endogènes et douleur

I	Hormones stéroïdes et neurostéroïdes .....	66
II	Biosynthèse des stéroïdes endogènes.....	68
A	Voie de la DHEA .....	69
B	Voie de la progestérone .....	69
III	Modes d'action et cibles des stéroïdes/neurostéroïdes .....	70
IV	Effets des stéroïdes sur la nociception et la douleur .....	70
A	Hormones stéroïdes.....	71
B	Neurostéroïdes et stéroïdes neuroactifs.....	72
V	Conclusion.....	77

## CHAPITRE 5

**Méthodes d'exploration de la douleur chez l'animal**

I	Méthodes d'évaluation de la douleur aiguë.....	84
A	Tests mettant en jeu une stimulation thermique.....	84
B	Tests mettant en jeu une stimulation mécanique.....	87
C	Tests mettant en jeu une stimulation électrique.....	88
D	Tests mettant en jeu une stimulation chimique.....	89
II	Méthodes d'évaluation de la douleur prolongée.....	89
A	Injection intradermique de formol.....	90
B	Injection sous-cutanée de venin d'abeille.....	90
C	Injection intradermique de capsaïcine.....	91
D	Injection intraplantaire de carragénine.....	91
III	Conclusion.....	91

## CHAPITRE 6

**Modèles de douleurs chroniques chez l'animal**

I	Modèles de douleurs chroniques inflammatoires.....	97
II	Modèles de douleurs chroniques neuropathiques.....	98
A	Modèles étiopathogéniques.....	99
B	Modèles symptomatiques.....	100
III	Conclusion.....	102

## CHAPITRE 7

**Peut-on modéliser les aspects affectifs de la douleur ?**

I	Introduction.....	107
II	Effets nocebo et placebo.....	108
III	Comorbidité entre anxiété et/ou dépression et douleurs : étude chez l'homme.....	109
IV	Comorbidité entre anxiété et/ou dépression et douleurs : étude chez l'animal.....	110
A	Modèles animaux de dépression et d'anxiété.....	110
B	Étude des relations entre pathologies anxiodépressives et douleurs.....	112
V	Conclusion.....	114

## CHAPITRE 8

**Exploration de la douleur chez l'homme**

I	Approche psychophysique.....	119
A	Méthodes de détermination des seuils de douleur.....	119
B	Application de la théorie de la détection du signal à l'étude la douleur.....	121

C	Mesure des sensations .....	122
D	Utilisation de la mesure des seuils de douleur ou des réponses à des stimulations supraliminales en clinique.....	123
II	Approche psychophysiologique.....	124
A	Analyse des mécanismes périphériques : la microneurographie.....	125
B	Analyse des mécanismes médullaires : le réflexe nociceptif de flexion RIII.....	125
C	Analyse des mécanismes cérébraux : potentiels évoqués corticaux et imagerie fonctionnelle cérébrale.....	126
III	Conclusion.....	131

## CHAPITRE 9

### **Physiopathologie des douleurs inflammatoires**

I	Douleur inflammatoire aiguë.....	136
II	Douleur inflammatoire chronique.....	141
III	Exemple d'une douleur inflammatoire chronique : le développement de métastases osseuses.....	142
IV	Conclusion.....	143

## CHAPITRE 10

### **Mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques**

I	Douleurs neuropathiques liées à une lésion nerveuse périphérique.....	146
A	Mécanismes périphériques.....	146
B	Mécanismes centraux.....	150
II	Douleurs centrales.....	155
III	Conclusion.....	157

## CHAPITRE 11

### **Physiopathologie des douleurs postopératoires**

I	Preuves de l'existence d'une hyperalgésie après chirurgie.....	163
II	Mécanismes de l'hyperalgésie postopératoire.....	164
A	Inflammation, nociception, hyperalgésie.....	164
B	Sensibilisation périphérique : responsable de l'hyperalgésie primaire.....	165
C	Sensibilisation des nocicepteurs.....	165
D	Sensibilisation centrale.....	166
III	Prévention de l'hyperalgésie postopératoire.....	167
A	Anesthésie locorégionale.....	167
B	Kétamine.....	167
C	Gabapentine.....	168
IV	Conclusion.....	169

## CHAPITRE 12

**Physiopathologie des douleurs orofaciales idiopathiques**

I	Notion de douleurs et de maladies fonctionnelles .....	173
II	Taxonomie des algies orofaciales idiopathiques.....	173
III	Aspects cliniques.....	174
	A Algie faciale atypique.....	174
	B Odontalgie atypique.....	175
	C Stomatodynie .....	175
	D Différentes formes d'arthromyalgies faciales .....	176
IV	Hypothèse physiopathologique: le cas de la stomatodynie .....	177
	A La stomatodynie est une neuropathie.....	177
	B Etiologie: dérégulation de la balance stéroïdienne.....	178
	C Effet d'un dysfonctionnement de la synthèse des stéroïdes sur les tissus nerveux.....	182
	D Conclusion .....	184
V	Cas des autres AOFI et des douleurs fonctionnelles non exclusivement trigéminales.....	184

## CHAPITRE 13

**Neurophysiologie de la nociception trigéminal et physiopathologie de la migraine**

I	Neurophysiologie de la nociception trigéminal .....	190
	A Afférences et territoires d'innervation.....	190
	B Mécanismes segmentaires de la nociception trigéminal .....	191
	C Mécanismes suprasegmentaires de la nociception trigéminal .....	192
	D Mécanismes de contrôle de la douleur .....	194
II	Physiopathologie de la migraine .....	195
	A Génétique de la migraine.....	195
	B Hyperexcitabilité corticale.....	196
	C Dépression corticale envahissante.....	197
	D Dysfonctionnement du tronc cérébral et/ou de l'hypothalamus.....	199
	E Activation du système trigéminovasculaire .....	200
	F Sensibilisation centrale .....	204

## CHAPITRE 14

**Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

I	Mécanisme d'action .....	211
II	Principales caractéristiques pharmacocinétiques.....	212
	A Voies d'administration .....	212
	B Distribution et métabolisme.....	214
III	Propriétés pharmacodynamiques .....	214
	A Action antipyrétique.....	214

B	Action antalgique .....	214
C	Action anti-inflammatoire .....	214
D	Action sur l'hémostase .....	214
IV	Efficacité thérapeutique .....	215
V	Effets indésirables .....	216
A	Effets indésirables digestifs .....	216
B	Complications cutanéomuqueuses .....	217
C	Complications rénovasculaires .....	217
D	Autres complications .....	217
VI	Indications .....	217
VII	Contre-indications et précautions d'emploi .....	218
A	Contre-indications .....	218
B	Précautions d'emploi .....	218

CHAPITRE 15

**Pharmacologie des antalgiques non opioïdes**

I	Paracétamol .....	221
A	Propriétés pharmacologiques .....	221
B	Efficacité thérapeutique .....	225
C	Effets indésirables – Toxicité .....	225
D	Contre-indications – Précautions d'emploi .....	227
E	Interactions médicamenteuses .....	227
F	Surdosage .....	227
II	Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	227
A	Propriétés pharmacologiques .....	228
B	Effets thérapeutiques .....	230
C	Effets indésirables .....	230
D	Contre-indications .....	233
E	Interactions médicamenteuses .....	233
III	Néfopam .....	234
A	Propriétés pharmacologiques .....	234
B	Efficacité thérapeutique .....	235
C	Effets indésirables .....	236
D	Contre-indications – Précautions d'emploi .....	236
E	Interactions médicamenteuses .....	236
F	Surdosage .....	236
IV	Dipyroné .....	236
A	Propriétés pharmacologiques .....	237
B	Efficacité thérapeutique .....	237
C	Effets indésirables – Toxicité .....	238
D	Contre-indications – Précautions d'emploi .....	238
E	Surdosage .....	238

## CHAPITRE 16

**Morphiniques et douleur aiguë**

I	Propriétés pharmacodynamiques .....	243
A	Actions sur le système nerveux central .....	243
B	Actions cardiovasculaires .....	245
C	Actions sur le tube digestif .....	245
D	Actions sur l'appareil urinaire .....	246
E	Actions sur l'œil .....	246
F	Tolérance, dépendance physique et assuétude .....	246
II	Morphine .....	247
A	Propriétés physicochimiques .....	247
B	Métabolisme et élimination .....	247
C	Pharmacocinétique plasmatique .....	248
D	Actions pharmacologiques propres à la morphine .....	250
E	Présentation, utilisation clinique .....	250
III	Codéine .....	250
IV	Fentanyl .....	251
A	Propriétés physicochimiques .....	251
B	Métabolisme .....	251
C	Pharmacocinétique plasmatique .....	251
D	Facteurs de variation de la cinétique .....	251
E	Pharmacodynamique .....	251
F	Présentation, utilisation clinique .....	252
V	Sufentanil .....	252
A	Propriétés physicochimiques .....	252
B	Métabolisme .....	252
C	Pharmacocinétique .....	252
D	Pharmacodynamique .....	252
VI	Nouveaux opiacés .....	253
VII	Agonistes-antagonistes morphiniques .....	254
A	Pentazocine (Fortal®) .....	254
B	Nalbuphine (Nubain®) .....	254
C	Buprénorphine (Temgésic®) .....	255
VIII	Antagoniste morphinique: la naloxone (Narcan®) .....	256
A	Propriétés physicochimiques .....	256
B	Métabolisme .....	256
C	Pharmacocinétique .....	256
D	Pharmacodynamique .....	256
E	Présentation, utilisation clinique .....	257
IX	Utilisation de la morphine dans la douleur aiguë .....	257
A	Titration de la morphine par voie IV en service d'urgence .....	257
B	Morphine par voie sous-cutanée .....	258
C	Analgésie autocontrôlée par voie IV .....	258
X	Utilisation de la nalbuphine .....	261
XI	Utilisation de la buprénorphine .....	261

CHAPITRE 17

**Pharmacologie des antidépresseurs**

I	Classification.....	265
II	Propriétés pharmacologiques.....	265
	A Pharmacocinétique.....	265
	B Pharmacodynamie.....	266
III	Efficacité thérapeutique.....	268
	A Douleurs neuropathiques.....	268
	B Douleurs rhumatologiques.....	269
	C Migraine.....	270
IV	Effets indésirables.....	270
V	Contre-indications.....	271
VI	Précautions d'emploi.....	271
VII	Grossesse et allaitement.....	271
	A Grossesse.....	271
	B Allaitement.....	272

CHAPITRE 18

**Mécanismes d'action des antiépileptiques dans la douleur**

I	Efficacité clinique des antiépileptiques en analgésie : douleur neuropathique, migraine.....	276
	A Antiépileptiques et traitement des douleurs neuropathiques.....	276
	B Antiépileptiques et migraine.....	277
II	Principales cibles d'action des antiépileptiques.....	278
	A Effet prédominant sur la transmission GABAergique.....	278
	B Effet prédominant sur la transmission glutamatergique.....	280
	C Effet sur les contrôles inhibiteurs descendants.....	281
III	Principaux mécanismes rendant compte de l'efficacité des antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques et la migraine.....	281
	A Douleurs neuropathiques.....	281
	B Migraine.....	284
	C Existe-t-il des similitudes entre les mécanismes d'action des antiépileptiques dans la douleur neuropathique, la migraine et l'épilepsie?.....	286
IV	Conclusion.....	287

CHAPITRE 19

**Pharmacogénétique des analgésiques**

I	Transporteurs membranaires : glycoprotéine P.....	291
	A Influence de la P-gp sur les AINS et le paracétamol.....	294
	B Influence de la P-gp sur les opioïdes.....	296
	C Influence de la P-gp sur les antagonistes du récepteur NMDA.....	297



II	Métabolisme: les enzymes de phase I .....	297
A	Cytochrome P450 (CYP) 1A2 .....	297
B	Cytochrome P450 (CYP) 2B6 .....	297
C	Cytochrome P450 (CYP) 2C9/2C8 .....	298
D	Cytochrome P450 (CYP) 2C19 .....	300
E	Cytochrome P450 (CYP) 2D6 .....	300
F	Cytochrome P450 (CYP) 2E1 .....	302
G	Cytochrome P450 (CYP) 3A4 et 3A5 .....	303
III	Métabolisme: les enzymes de phase II .....	304
A	Uridine diphosphate glucuronosyl transférases .....	304
B	Catéchol-O-méthyl transférase (COMT) .....	306
IV	Récepteurs .....	306
A	Récepteur opioïde $\mu$ .....	306
B	Récepteur de la mélanocortine de type 1 .....	307
V	Conclusion .....	308

## CHAPITRE 20

### Neuroanatomie fonctionnelle de l'effet placebo

I	Effet placebo: faiblesse de l'esprit ou conséquence inévitable? .....	317
II	Pharmacologie de l'analgésie placebo et de son antithèse, l'hyperalgésie nocebo .....	318
A	Analgésie placebo et système opioïde .....	318
B	Hyperalgésie nocebo et cholécystokinine (CCK) .....	319
III	Pharmacologie des attentes: où chercher dans le cerveau? .....	320
IV	Neuroanatomie fonctionnelle de l'analgésie placebo .....	321
A	Phase anticipatoire .....	321
B	Modulation du signal douloureux (réponse placebo) .....	323
V	Implications cliniques .....	325

<b>Index</b> .....	<b>333</b>
--------------------	------------