

Physiologie de la douleur

R. Peyron

La douleur physiologique ou nociception est une expérience multidimensionnelle ou composite, faisant intervenir différents systèmes, perceptifs, émotionnels, attentionnels, moteurs, anticipatoires... La mise en jeu de ces différentes composantes permet ensuite la construction d'une réponse intégrative. Dans cet article, nous envisageons une première partie anatomique, décrivant les voies de la nociception, puis une deuxième partie anatomofonctionnelle, décrivant ce que l'on connaît chez l'homme du mode de fonctionnement des structures impliquées face à une stimulation douloureuse. Dans cette deuxième partie sont abordées en particulier les principales modulations de la douleur connues à ce jour, incluant les dispositifs thérapeutiques permettant de soulager les patients en pratique médicale. Une part importante des données présentées dans le dernier chapitre fait appel aux études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ou la magnétoencéphalographie (MEG).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Douleur physiologique ; Nociception ; Faisceau spinothalamique ; Structure supraspinale ; Noyau thalamique ; Thermotest®

Plan

■ Anatomie des voies de la nociception	1
Voies anatomiques	1
Principes physiologiques de la nociception	6
■ Anatomie fonctionnelle de la douleur	7
« Matrice douleur »	7
Signification physiologique des activations cérébrales	8
■ Techniques d'exploration de la douleur	10
Analyse quantifiée de la sensibilité spinothalamique (Thermotest®)	10
Potentiels évoqués laser ou nociceptifs	10
Réflexe nociceptif en flexion ou réflexe RIII	10
■ Conclusion	10

■ Anatomie des voies de la nociception

Les données anatomiques et physiologiques des « voies » ou des structures permettant de véhiculer et d'intégrer une sensation douloureuse ne sont que partiellement connues et résultent en grande partie d'études animales, les données humaines étant encore parcellaires et essentiellement électrophysiologiques. Les « voies » et les structures chargées de transmettre et d'analyser le caractère douloureux d'une stimulation nociceptive [1] sont étroitement liées aux voies de la sensibilité (rendant compte dans certains cas pathologiques d'interférences entre sensibilité et nociception, cf. chapitre sur la douleur neuropathique) mais sont aussi sous la dépendance de systèmes de contrôle qui modulent la perception douloureuse.

Voies anatomiques

Les structures impliquées dans la nociception sont décrites au fil du cheminement du message nociceptif dans le système nerveux, de la périphérie à l'étage central [2-4].

À la périphérie

Dès le niveau périphérique (téguments, articulation, os...), les caractéristiques du stimulus nocif sont codées et le message nociceptif résulte de l'activation de récepteurs périphériques ou nocicepteurs que l'on classe en deux catégories suivant leur fonction :

- les mécanonocicepteurs A δ (dans une moindre mesure A β) qui répondent à des stimulations essentiellement mécaniques et au chaud. Ils sont divisés en deux sous-groupes. Le type IA est sensible aux stimulations mécaniques avec un seuil de réponse bas et au chaud avec un seuil de réponse élevé. La conduction s'effectue ensuite par les fibres A δ mais aussi A β . Le type IIA a un profil de réponse inverse, haut pour les stimulations mécaniques et bas pour les stimulations chaudes, signalant la première sensation douloureuse [5]. Ces nocicepteurs contribuent aussi en périphérie à la sensation de douleur au froid, puisqu'ils s'activent pour des températures inférieures à 0 °C [6] ;
- les nocicepteurs C polymodaux qui répondent à des stimulations nociceptives intenses (seuil de réponse élevé) mécaniques, thermiques et chimiques. Ils représentent 75 % des afférences cutanées.

D'un point de vue plus biochimique, des nocicepteurs ont été identifiés comme étant des récepteurs canaux spécifiques activés par une température nocive ou, par exemple, une acidification. Ils peuvent acquérir, dans certaines conditions, un comportement de sensibilisation se rapprochant de l'hyperalgésie [7]. Dans les conditions habituelles, ces canaux fonctionnent pour

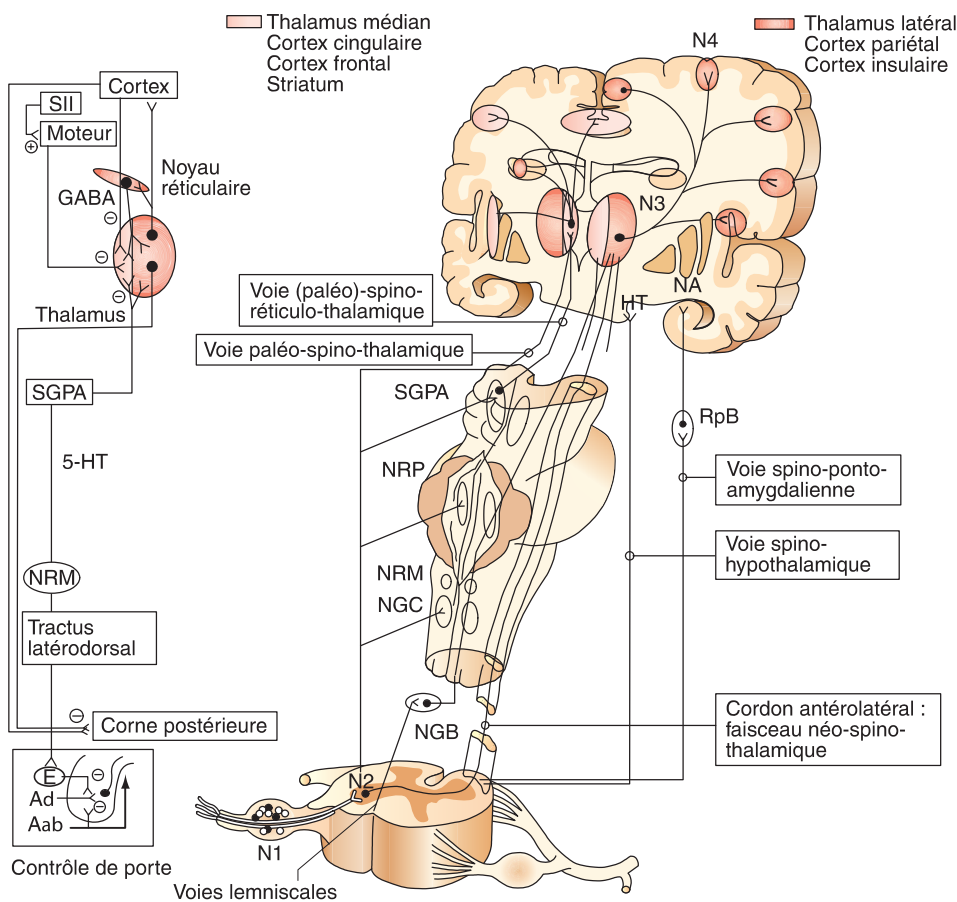


Figure 1. Principales voies anatomiques médiant la nociception et leurs systèmes de contrôle. Cheminement de la périphérie (bas à gauche) au cortex (haut à droite) et passant par le tronc cérébral. Sur la partie gauche de la figure, représentation schématique des systèmes de régulation et de modulation. NGB : noyau de Goll et Burdach (gracile et cunéiforme) ; NGC : noyau gigantocellulaire ; NRM : noyau raphe magnus ; NRP : noyau réticulaire pontique ; SGPA : substance grise péri-aqueduc ; RpB : région parabrachiale ; HT : hypothalamus ; NA : noyau amygdalien ; E : interneurone médullaire à enképhaline ; 5-HT : sérotonine ; N1, N2, N3, N4 : 1^{er}, 2^e, 3^e et 4^e neurone de la voie spinothalamique.

Contrôles

Voies anatomiques

un seuil thermique donné [8]. Le récepteur à la capsaïcine TRPV1 (*transient receptor potential*) en est l'exemple, fonctionne pour un seuil thermique supérieur à 43 °C, mais cinq autres canaux comportant différents seuils d'activation thermique ont été identifiés (TRPV2-4, TRPM8, TRPA1).

Le message nociceptif est alors véhiculé vers la moelle épinière par les fibres Aδ (faiblement myélinisées, 1 à 5 mm, 4 à 30 m/s) et C (amyéliniques, 0,3 à 1,5 mm, 0,4 à 2 m/s). Ces fibres, non exclusivement nociceptives, sont représentées à 80 % par les fibres C, pour les afférences cutanées, et en intégralité pour les afférences viscérales.

L'activation des fibres Aδ est responsable d'une perception douloureuse aiguë, localisée, à type de piqûre brève que l'on désigne sous le terme de douleur rapide, celle des fibres C d'une perception retardée, plus diffuse, à tendance extensive, à type de brûlure que l'on désigne sous le terme de douleur lente ou tardive.

Entrée dans la moelle

Les fibres afférentes Aδ et C se terminent prioritairement au niveau des couches superficielles (I et II) des cornes postérieures de la moelle. Ces fibres ont une projection métamérique mais aussi pour les étages sus- et sous-jacents (de un à six segments), ce qui explique certaines situations de décalage entre le niveau d'une lésion et le niveau de la douleur. Seules les fibres Aδ entrent plus en profondeur dans la couche V. La neurotransmission s'effectue grâce à de nombreux médiateurs dont l'adénylate triphosphate (ATP), le glutamate, l'aspartate, le NO, la substance P, la cholécystokinine (CCK), le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), la somatostatine, le vaso-intestinal-peptide (VIP), les neurokinines, etc. À ce niveau s'effectue une convergence viscérosomatique (dans les couches I et V), les afférences viscérales, rares, convergeant avec les afférences somatiques,

majoritaires, sur une même population neuronale relais expliquant les phénomènes de douleurs projetées des régions viscérales sur les régions somatiques correspondantes.

Les neurones relais naissent dans la couche I, la partie externe de la couche II, les couches IV-V, VII, VIII de la corne postérieure de la moelle et forment le faisceau spinothalamique. Ils sont de trois types :

- les neurones nociceptifs non spécifiques qui répondent aussi bien à des stimulus mécaniques légers qu'à des stimulus mécaniques ou thermiques nocifs. Ce sont les neurones *wide dynamic range* (WDR) localisés principalement dans la couche V, mais aussi dans les couches plus superficielles ;
- les neurones nociceptifs spécifiques principalement localisés dans la couche I, activés seulement par des stimulations mécaniques ou thermiques nocives ;
- une population de découverte plus récente, localisée dans la couche I, recevant les afférences Aδ et C et codant graduellement et spécifiquement la sensation de froid et de douleur au froid [9-12].

D'une façon générale, les neurones perdent de leur spécificité et de leur sélectivité avec la profondeur de leur localisation dans la moelle mais ils subissent plus d'influences sus- et sous-jacentes, ou via des interneurons, ou via des sensibilisations, des inhibitions [4]. D'une façon générale aussi, les neurones du faisceau spinothalamique issus des couches I, IV et V projettent plutôt sur le thalamus latéral (noyau ventro-postéro-latéral, VPL) alors que ceux qui sont issus des couches VII et VIII projettent plutôt médialement sur le noyau centralis lateralis (CL).

Voies ascendantes (Fig. 1)

Faisceau spinothalamique et spino-réticulo-thalamique

Les fibres ascendantes véhiculant des informations nociceptives proviennent essentiellement des neurones dont les axones

décussent à l'étage segmentaire et empruntent le cordon antérolatéral. Elles constituent le faisceau spinothalamique (néo-spino-thalamique), formé des axones issus des neurones des couches I et IV à VIII et se distribuant, soit au thalamus latéral, soit aux noyaux médians du thalamus. Les neurones spécifiques au froid de la couche I ont, au sein de ce cordon antérolatéral, une projection restreinte dans un noyau thalamique spécifique, le VMPo (partie postérieure du noyau ventromédian) [10, 13, 14].

Plus en profondeur dans le cordon antérolatéral, le faisceau spino-réticulo-thalamique (paléo-spino-réticulo-thalamique) émet de façon non systématisée des projections dans la substance réticulée, du bulbe au mésencéphale (noyau réticulaire latéral et gigantocellularis), et dans le thalamus. Ces projections sont homo- et controlatérales avec une faible représentation somatotopique ; elles vont donc projeter de façon bilatérale sur les deux hémisphères cérébraux avec des champs récepteurs larges [15]. Ces deux projections réticulaires et thalamiques fonctionnent donc de concert, le noyau gigantocellularis étant connecté avec les structures thalamiques médianes comme le noyau centre médian (CM) et le noyau para-fascicularis (Pf) [16].

Autres contingents

Le contingent spino-(ponto-)mésencéphalique prend son origine dans les couches I et IV à VI de la corne postérieure et se termine dans la substance grise périaqueducule (SGPA) du mésencéphale et dans l'aire parabrachiale (pont) [15, 17].

Deux autres contingents ascendants d'importance fonctionnelle moindre et ipsilatéraux sont constitués par le faisceau spino-cervico-thalamique, d'existence discutée, et les fibres postsynaptiques des cordons postérieurs qui empruntent les cordons postérieurs pour véhiculer les informations nociceptives issues de la corne postérieure de la moelle.

Deux voies ascendantes de description plus récente

La voie spino- (trigémino-) pontoamygdalienne fait intervenir une structure clé, le noyau parabrachial qui s'étend de la partie dorsolatérale du pont au tegmentum mésencéphalique. Ce noyau reçoit, à sa partie latérale, des afférences issues des axones des couches I, V et X de la corne postérieure de la moelle et projette ensuite massivement sur l'amygdale [18-21].

La voie spinohypothalamique, directe, de découverte également récente [22-24], suit un trajet parallèle aux voies ascendantes multisynaptiques jusqu'à l'hypothalamus et répond de façon préférentielle aux stimulations nociceptives. Cette voie pourrait être impliquée dans les réactions d'adaptation lentes de type humoral ou de stress à la douleur.

Structures supraspinales

Noyaux thalamiques spécifiques et leurs projections corticales (Fig. 2A)

Le carrefour privilégié des voies de la nociception est représenté par le thalamus (complexe ventrobasal [VB] chez l'animal, thalamus latéral, essentiellement noyau VPL chez l'homme) où projettent un des deux contingents du faisceau spinothalamique [25-28] mais aussi les afférences lemniscales en provenance des noyaux des colonnes dorsales (noyaux de Goll et Burdach). Les connexions avec le cortex somatosensitif primaires (SI) et secondaires (SII) sont denses, essentiellement issues du thalamus latéral chez le rat [29] et chez le singe [30-32]. La projection de ces neurones thalamiques sur le cortex somesthésique primaire (SI) est supposée permettre l'analyse sensoridiscriminative du stimulus nocif (type et intensité de stimulus utilisé, référence topographique précise). Le transit du message nociceptif par SI n'est toutefois pas indispensable puisque des projections s'effectuent directement du thalamus sur l'aire SII et suffisent à transmettre les informations nociceptives [33, 34]. Des projections directes du thalamus vers un cortex insulaire spécialisé dans l'analyse discriminative de la sensation de froid, y compris pour le froid douloureux, ont récemment été identifiées. Cette voie spécifique au froid, relayée dans le VMPo (cf. supra) projette massivement sur le cortex insulaire, à proximité des aires gustatives (Fig. 2A), dans une proportion moindre dans SI (aires 3a et 3b) et dans le cortex prémoteur [10, 14].

En dehors du complexe thalamus spécifique - cortex discriminatif

D'autres neurones répondant aux stimulations nociceptives mais dépourvus de capacité d'encodage sensoridiscriminatif ont aussi été mis en évidence dans le thalamus médian ou intralaminar (noyaux CL, CM, Pf). Le contingent du faisceau spinothalamique projetant sur le thalamus médian se termine dans le noyau CL dont les projections préférentielles s'effectuent sur le cortex précentral et cingulaire [35-37], le cortex frontal, le cervelet, le striatum, l'hypothalamus et le système limbique [33, 34, 38-40]. L'aire 24 reçoit des afférences de noyaux thalamiques médians contenant des neurones sensibles aux stimuli nociceptifs [41-45] (Fig. 2B). Ces projections antérieures permettraient l'élaboration d'une réaction motrice de défense à un stimulus douloureux, l'analyse de la composante émotionnelle de la douleur, et des projections sur les aires pariétales postérieures (aires 40 et 7) à champs récepteurs larges, bilatéraux, sensibles aux phénomènes attentionnels.

Interconnexions corticocorticales ou cortico-sous-corticales

Les interconnexions corticocorticales ou cortico-sous-corticales entre les différentes structures supraspinales impliquées dans la nociception sont nombreuses et diffuses. L'insula est largement connectée [33, 46] à la fois à SI, SII, à l'aire cingulaire 24 et reçoit des afférences du noyau ventromédian [33] et du VMPo [10]. Ces connexions peuvent aussi s'étendre au-delà du thalamus à partir du cortex cingulaire vers le nucleus raphe magnus (NRM) [47] et la SGPA [48-50]. Les régions prémotrices interviennent au sein de ces réseaux puisque SI, SII, le VL, le VPL, la SGPA projettent sur l'aire motrice (aire 4) ; les noyaux IL et les noyaux du raphé projettent sur les régions sous-corticales de la région précentrale. Les relais thalamiques d'origine cérébelleuse (noyau ventrolatéral, VL et noyau ventral intermédiaire, Vim) projettent sur le cortex prérolandique [50-52]. Inversement, les connexions multiples dans le sens cortex - thalamus s'effectuent de SI, SII, de l'aire 4, 5, 6 au VP.

Systèmes de contrôle (Fig. 1)

Ils sont segmentaires et suprasegmentaires.

Contrôle segmentaire

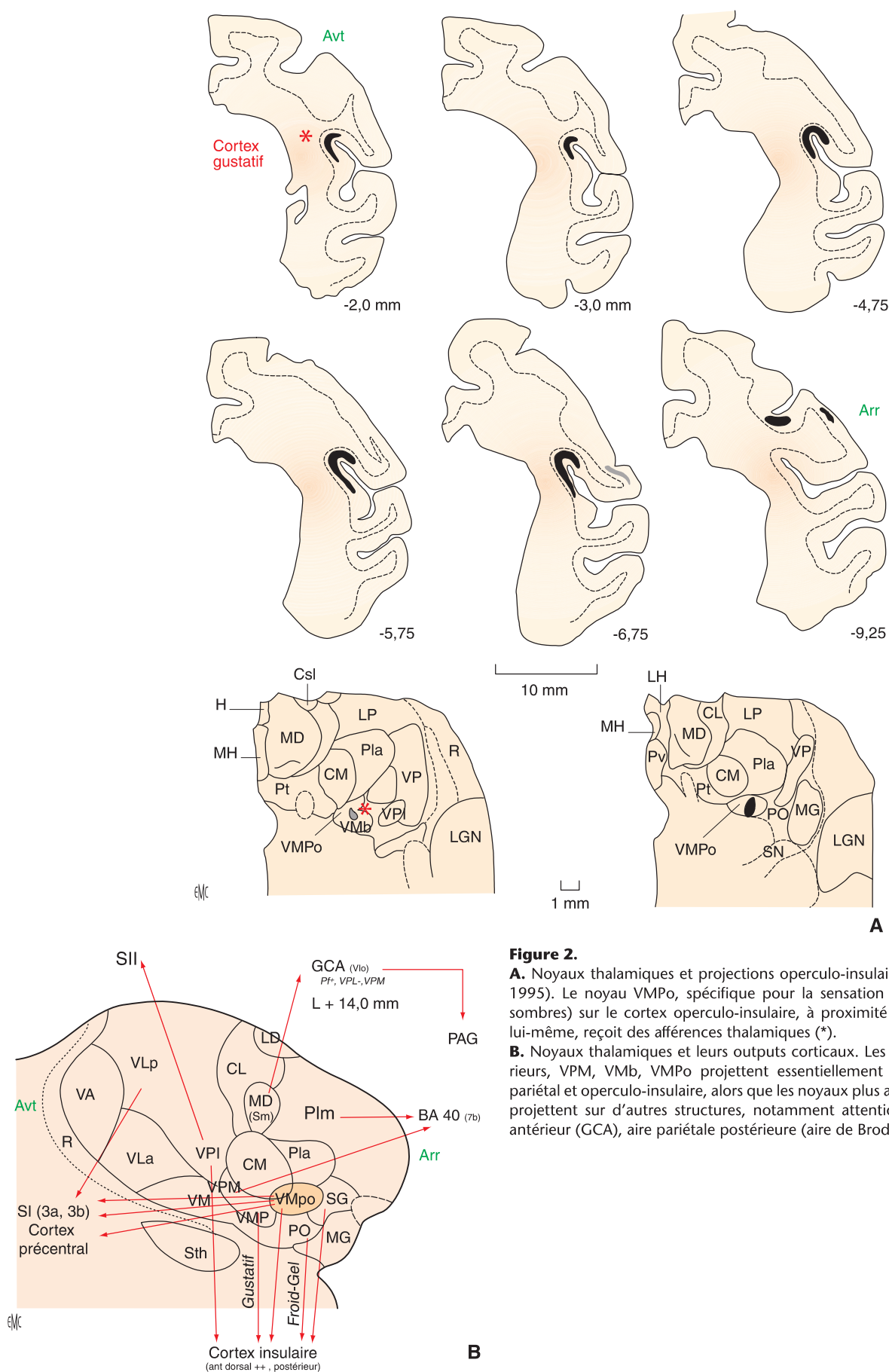
Le contrôle segmentaire spinal constitue le « contrôle de porte » ou *gate control* décrit par Melzack et Wall [53], l'activité des grosses fibres myélinisées A β véhiculant les sensations tactiles légères exerçant, au niveau de la corne postérieure, un effet inhibiteur présynaptique sur les neurones nociceptifs. C'est ce contrôle inhibiteur segmentaire qui est utilisé lorsqu'en réponse à une agression douloureuse, nous nous frottons ou mobilisons la main. Ce contrôle naturel est utilisé en thérapeutique lors de la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) ou lors de la stimulation des cordons postérieurs. Plus récemment, il a aussi été mis en évidence un contrôle inhibiteur sur les neurones spécifiques au froid de la couche I par des stimulations chaudes en périphérie [54].

Contrôles suprasegmentaires

Les contrôles suprasegmentaires sont essentiellement descendants et inhibiteurs, soit d'origine corticale, soit d'origine bulbo-ponto-mésencéphalique.

Le premier système descendant inhibiteur prend naissance dans la SGPA à sa partie ventrale (noyau dorsal du raphé) riche en sérotonine et dans le NRM et emprunte le faisceau dorsolatéral de la moelle. Les noyaux du raphé, pontiques ou bulbaires, surtout le NRM bulbaire, projettent massivement sur la corne dorsale à travers le quadrant ventral de la moelle [55] et il apparaît que l'effet de la stimulation de la SGPA sur la corne dorsale est transmis par l'intermédiaire du NRM. Ce système inhibiteur descendant sérotoninergique agit par inhibition présynaptique sur les afférences nociceptives de la corne postérieure par l'intermédiaire d'un interneurone enképhalinergique s'opposant à la libération de substance P.

L'existence d'autres contrôles supraspinaux impliquant le cortex ou le thalamus ou leurs connexions éventuelles avec les contrôles descendants précédemment cités est suggérée par



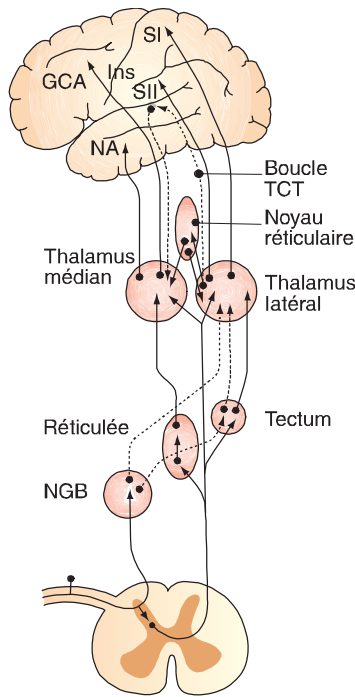
certaines données anatomiques et expérimentales. Des connexions directes sont en effet démontrées entre SI et l'insula

et le noyau trigéminal caudal, entre cortex moteur primaire, SI, SII et le noyau cuneatus et entre le cortex moteur primaire, SI,

Système médian

Cortex frontal
Cortex cingulaire
Insula
Cortex limbique
Striatum
Noyaux CL, CM et
Noyaux intralaminaires
Voie (paléo)-spino-
réticulo-thalamique et
paléo-spino-thalamique

Conduction lente
Douleur sourde
Mauvaise systématisation
Non discriminatif
Composante affective
et émotionnelle
Éveil et défense
Récepteurs opiacés +++

**Système latéral**

Cortex pariétal (SI-SII)
Insula
VPL
Voie néo-spino-thalamique

Conducteur rapide
Douleur aiguë
Systématisation
Discriminatif
Analyse qualitative de la
stimulation nocive
(topographie, durée, nature)
Récepteurs opiacés +

Figure 3. Organisation fonctionnelle des voies de la nociception (adapté d'après Césaro, 1994). Le système nociceptif peut être subdivisé en deux systèmes parallèles, latéral et médian. Le système latéral qui assure une fonction discriminative projette sur le cortex somatosensoriel primaire (SI), secondaire (SII) et insulaire (Ins), alors que le système médian établit des projections sur le cortex cingulaire antérieur (GCA) et l'amygdale (NA : noyau amygdalien). NGB : noyau de Goll et Burdach (gracile et cunéiforme) ; boucle TCT : boucle thalamo-cortico-thalamique.

SII et le noyau dorsal du bulbe [56]. Au niveau thalamique, des contrôles complexes de la nociception s'organisent entre le thalamus latéral, le thalamus médian, le noyau réticulaire et le cortex. La régulation ou la balance entre ces deux systèmes latéraux et médians pourrait être assurée par le noyau réticulaire du thalamus qui constitue une interface entre ses afférences issues du thalamus latéral et du cortex par la boucle thalamo-cortico-thalamique et ses efférences inhibitrices médiées par l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) [57, 58] sur le thalamus médian [59-62].

Les projections corticospinales directes exercent une inhibition présynaptique sur les neurones de la corne postérieure puisque la stimulation du cortex moteur, somesthésique, orbitaire, ou du faisceau pyramidal inhibe les neurones relais des couches I et V [63-67]. Le contrôle thalamique de nature inhibitrice sur la corne postérieure est aussi démontré, puisque la stimulation thalamique peut inhiber les réponses nociceptives des neurones spinaux [68, 69].

Enfin, un système plus diffus organisé en une boucle de rétroaction négative spino-bulbo- (-ponto-mésencéphalo-) spinale permet une inhibition plurisegmentaire de la transmission nociceptive au niveau médullaire. Ce contrôle correspond au contrôle inhibiteur diffus (*diffuse noxious inhibitory control* ou DNIC) [70, 71], corrélat électrophysiologique des phénomènes cliniques de « contre-irritation » rencontrés par exemple lors de l'application d'une stimulation nocive intense. En thérapeutique, c'est probablement cet effet qui est utilisé pour l'effet de l'acupuncture [72]. Une stimulation intense, appliquée sur un segment corporel, entraîne de façon diffuse une inhibition des réponses de la corne postérieure de la moelle au niveau des autres segments par l'intermédiaire d'une boucle empruntant les voies ascendantes (spinothalamique), jusqu'à la SGPA et le NRM et utilisant, pour la mise en jeu de cette inhibition, les voies descendantes (dorsolatérales) sur la corne postérieure de la moelle. Les neurones du noyau reticularis dorsalis du rat, de la formation réticulée bulbaire du singe [73], reçoivent les afférences médullaires issues des couches V, VI, VII, X de la corne postérieure. Ces neurones envoient des projections ascendantes vers la formation réticulée et vers le thalamus médian, et surtout des projections descendantes vers la corne dorsale sur toute la hauteur de la moelle [74, 75]. Ils possèdent surtout une capacité de représentation de l'intensité des stimulations nociceptives avec des caractéristiques électrophysiologiques (absence de décharges spontanées, postdécharges, sensibilisa-

tion, champs récepteurs étendus sur tout le corps) qui peuvent rendre compte de leur implication dans un système de type DNIC [76].

Organisation fonctionnelle (Fig. 3)

On distingue, dès le niveau périphérique, un double système qui met en jeu successivement, pour un stimulus cutané d'intensité croissante, les fibres Aβ (stimulation tactile indolore) puis Aδ et C. Ce système fonctionnel reflète les deux composantes possibles de la perception douloureuse, rapide de valeur localisatrice (Aδ), permettant le réflexe de retrait, puis lente (C) traduisant la lésion tissulaire qui persiste ou s'accroît en intensité.

En aval de ces systèmes de nocicepteurs, on distingue schématiquement deux systèmes fonctionnels à partir des voies ascendantes et de leur distribution aux structures cérébrales [1, 77] (Fig. 2) :

- un système latéral, rapide, chargé de l'analyse qualitative, sensoridiscriminative (topographie, durée, type de stimulation nocive), mettant en jeu les voies néospinothalamique, le thalamus latéral (VPL) et ses projections sur les cortex somesthésiques primaire et secondaire (SI et SII) et insulaires ;
- un système médian, lent, responsable de la douleur sourde, mal systématisée, impliqué dans la composante affective et émotionnelle de la perception douloureuse et mettant en jeu les voies paléo-spino-réticulo-thalamique, les projections spinothalamiques sur les noyaux médians du thalamus (noyaux CL, CM et Pf) qui projettent à leur tour sur les cortex frontal, cingulaire et insulaire [33, 38-40]. À l'inverse du système latéral, ces neurones ne sont pas capables d'effectuer un codage sensoridiscriminatif mais semblent impliqués dans les réactions d'éveil ou de défense face à un stimulus douloureux.

Cette dualité fonctionnelle est vérifiée par les données des enregistrements de neurones ou les enregistrements in vivo des structures corticales chez l'homme. Pour le système latéral, des neurones nociceptifs ont été identifiés dans SI, certes en faible densité, mais avec la capacité de codage pour l'intensité douloureuse [78]. Des réponses nociceptives sont aussi enregistrées en surface de l'opercule pariétal [79, 80]. En profondeur, des études récentes ont montré, chez l'homme, la présence de deux zones corticales, SII et l'insula, capables d'adapter leur réponse en fonction de l'intensité de la douleur et du stimulus [81-83]. En revanche, pour le système médian, les réponses cingulaires

antérieures décrites parfois comme spécifiquement nociceptives et enregistrées y compris chez l'homme [84], s'avèrent avoir quelques fonctions différentes, associées à, mais non directement nociceptives, comme l'anticipation douloureuse [85], la réponse motrice ou l'attention [86, 87] ou l'émotion induite par le stimulus [88].

Il est intéressant d'en rapprocher les caractéristiques histochemiques du système opiacé qui suit une répartition préférentielle dans les structures cérébrales du système médian. En effet, la SGPA, les noyaux intralaminaires du thalamus et ses projections corticales cingulaires et préfrontales sont des structures riches en récepteurs opiacés [89-91]. Chez l'homme, les études en TEP avec un ligand des récepteurs opiacés permettent de confirmer cette organisation en un double système histochemique sur les projections corticales, avec une forte densité de récepteurs dans le cingulum et le cortex préfrontal et une réduction focalisée dans le cortex somatosensitif. Il apparaît donc que la distinction entre ces deux systèmes latéraux et médians n'est pas artificielle mais repose sur des éléments anatomiques, électrophysiologiques mais aussi histochemiques.

Principes physiologiques de la nociception

À la périphérie, les nocicepteurs ont un seuil de décharge bien corrélié au seuil de la sensation douloureuse et accroissent leur fréquence de décharge en fonction de l'intensité de la stimulation nociceptive. La stimulation répétée des nocicepteurs induit des phénomènes de sensibilisation avec diminution du seuil, augmentation de l'amplitude des réponses et activités spontanées qui pourraient être à l'origine de phénomènes pathologiques d'hyperesthésie périphérique.

Les nocicepteurs agissent comme les capteurs périphériques. Différents récepteurs canaux TRPV1-4, TRPM8 et TRPA1 sont identifiés comme répondant par des variations de la perméabilité membranaire à des températures spécifiques [7, 8]. D'autres récepteurs canaux ASIC3 (*acid-sensing ion channel*) répondent à l'acidité ambiante et signalent par exemple l'excès d'acide lactique dans le cas de nécroses musculaires [92]. Dans certains modèles génétiques d'anomalie des canaux sodiques ($\text{Na}_v1.7$), caractérisant l'érythromélgie, il existe une dérégulation des terminaisons nerveuses avec survenue de sensations thermiques chaudes et douloureuses (brûlures) lors de l'exercice ou d'exposition au chaud. Cette entité est la première à associer une anomalie génétique et une anomalie de perception de la douleur [93]. Elle ouvre donc la possibilité de dérégulations d'origine génétique des capacités de perception douloureuse, par le biais de modifications canalaire ou biochimiques au niveau des nocicepteurs.

Ces nocicepteurs sont soumis à l'influence des substances chimiques algogènes (K^+ , histamine, sérotonine, kinines, substance P, prostaglandines...) libérées, soit par un état inflammatoire local responsable des douleurs périphériques par excès de nociception, soit par un réflexe d'axone après stimulation répétée ou prolongée des nocicepteurs aboutissant à un état d'inflammation neurogène.

Les stimulations douloureuses aboutissent physiologiquement à l'activation de neurones du faisceau spinothalamique de la corne postérieure de la moelle. Ils sont, soit spécifiquement nociceptifs, soit non spécifiquement nociceptifs (WDR, cf. supra). La répétition des stimuli nocifs peut aboutir à un phénomène de sensibilisation de ces neurones. Il existe donc, dès le niveau périphérique (nocicepteurs) et dès la corne postérieure, un véritable codage des messages douloureux.

Dans le thalamus latéral, les neurones lemniscaux sont mêlés aux neurones spinothalamiques dont seulement une part relativement faible répond aux stimuli douloureux [94-97]. On a toutefois pu enregistrer, dans ces neurones du thalamus latéral, un véritable encodage sensoridiscriminatif des stimulations douloureuses. Ces neurones sont activés par des stimuli nocifs avec un seuil d'activation correspondant au seuil douloureux et avec une fréquence corréliée à l'intensité du stimulus, à sa durée et parfois à sa répartition topographique [94, 98, 99]. Des phénomènes de sensibilisation ont même été enregistrés à ce niveau, réversibles après interruption du faisceau spinothalamique [99, 100]. Le noyau VPM du thalamus reçoit des afférences de la

couche I de la corne postérieure de la moelle [33] et contient une forte concentration de neurones répondant à des stimuli nociceptifs [10]. Enfin, la stimulation du VPMo induit une sensation de froid [13].

La stimulation des noyaux thalamiques médians (CM) entraîne des paresthésies puis une brûlure bilatérale sur le corps, ainsi qu'une réponse frontale bilatérale à 25 ms précédant la réponse postcentrale [101]. Ces données confirment que les projections des noyaux médians s'effectuent préférentiellement vers les régions frontales. On admet que les structures médianes du thalamus comme la rétículo de tronc cérébral ne peuvent coder l'aspect sensoridiscriminatif du stimulus, mais projettent sur les structures striatales et seraient impliquées dans les mécanismes de défense contre les agressions nociceptives. Ce système interviendrait sur les aspects affectifs et motivationnels de la douleur en raison des connexions avec les structures limbiques impliquées dans la dimension émotionnelle de la perception douloureuse.

La participation des cortex somatosensitifs (SI et SII) dans le codage des stimulations douloureuses est acceptée comme en attestent les observations d'épilepsie douloureuse [102-104] où une décharge naît de SI, ou de la région centropariétale, ou de SII [105]. La stimulation électrique de SI, même si elle est rarement douloureuse [106], peut aussi provoquer une sensation de brûlure et de pincement. À l'inverse, l'enregistrement de l'activité de ces structures montre des réponses dans des situations douloureuses. La stimulation de la pulpe dentaire s'accompagne d'une réponse électrophysiologique de la partie basse de SI et de SII [107]. D'autres expériences de stimulations nociceptives s'accompagnent d'une hyperactivité neuronale du cortex somatosensitif [30, 107-111], même si la proportion relative de neurones répondant à une stimulation nociceptive est faible [78, 112, 113].

D'autres structures corticales telles que le gyrus cingulaire antérieur (aire 24) sont impliquées dans les phénomènes de nociception de manière plus ou moins spécifique. Des neurones nociceptifs ont même été identifiés chez l'animal [114] et chez l'homme [84] dans cette structure. Des réponses nociceptives du cingulum enregistrées par stéréotaxie (lors d'une cingulotomie) chez le patient psychiatrique confirment l'implication de cette structure qui semble donc intervenir dans les phénomènes nociceptifs au sens large mais plus particulièrement sur les phénomènes de tolérance à la douleur [115, 116]. Ainsi, les lésions du cingulum (cingulotomie) utilisées avec certains résultats comme thérapeutique analgésique sont connues pour altérer plus particulièrement la composante affective ou émotionnelle de la réponse à la douleur [116-118].

Des lésions corticales proches du cortex operculopariétal (insula, cortex frontopariétal, SII) peuvent entraîner une analgésie ou la disparition d'un moignon douloureux, voire une asymbolie à la douleur [119]. On peut en rapprocher les observations de la situation appelée la disconnexion sensorilimbique [120, 121] après lésion du cortex insulaire et les six observations de lésions insulaires qui préservent leur seuil perceptif à la douleur, leur analyse sensoridiscriminative, leur réaction végétative, mais avaient perdu leur réactivité à la douleur et présentaient une tolérance et une endurance anormales lors de stimulations fortes et prolongées [122]. Dans ces atteintes insulaires, le déficit serait alors de type limbique et émotionnel et les auteurs font l'hypothèse d'une interruption des connexions entre l'amygdale et les régions pariétales, l'aire SII fonctionnant correctement pour l'analyse qualitative consciente de la douleur.

Enfin, il est probable que des processus autres que ceux purement liés à la nociception, en particulier attentionnels, mnésiques ou émotionnels interviennent dans la perception douloureuse, si bien que les réponses cérébrales ont, selon toute vraisemblance, une représentation cérébrale distribuée au sein d'un réseau. À titre d'exemple, le concept classique de douleur-mémoire, peu vérifié en pratique, montre parfois que la sensation douloureuse peut être stockée et resurgir sous certaines conditions, après amputation, avec reviviscence de la douleur préopératoire chez les amputés. La reproduction de douleurs vécues avec forte composante affective lors de la stimulation

thalamique (en arrière du noyau Vc) est une illustration de ces phénomènes algomnésiques [123]. Ce phénomène suggère l'existence d'une mémoire sensitive et nociceptive probablement induite par des modifications centrales et/ou attentionnelles et mnésiques lors des amputations [124].

■ Anatomie fonctionnelle de la douleur

Ce chapitre a beaucoup bénéficié des avancées de l'imagerie fonctionnelle cérébrale depuis le début des années 1990. L'imagerie fonctionnelle regroupe la TEP qui mesure des variations de débit sanguin cérébral (DSC), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) qui mesure des variations du signal *blood oxygen level dependent* (BOLD), et la magnétoencéphalographie (MEG) qui mesure les différences de champ magnétique entre deux conditions. Ces trois techniques permettent de cartographier l'activité cérébrale hémodynamique ou électrique, et ainsi de fournir une image de l'activation cérébrale en rapport avec une stimulation douloureuse, comparativement à une stimulation de même nature, mais qui reste en dessous du seuil douloureux. Elles n'explorent pas l'étage médullaire et très difficilement les structures sous-corticales, notamment le tronc cérébral, qui seront donc explorés par d'autres techniques. Elles ne donnent donc des informations que sur les représentations corticales de la douleur.

« Matrice douleur » (Fig. 4)

Chez un volontaire, une douleur thermique s'accompagne d'une augmentation presque constante du DSC et du signal BOLD dans les cortex insulaires, les aires SII. On peut considérer qu'il s'agit là des activités d'intégration minimales d'une

sensation douloureuse. Dans certaines études, elles peuvent même être isolées [125, 126]. L'activité du gyrus cingulaire antérieur est presque constante aussi, mais elle peut manquer de situations réellement douloureuses [125, 127-129]. De façon plus inconstante, l'activité est augmentée dans le thalamus et l'aire SI contralatérale. Les réponses insulaire/SII, thalamiques et SI sont supposées refléter l'aspect discriminatif de la douleur. La réponse du cortex SI, présente dans approximativement la moitié des études, apparaît liée à la surface cutanée stimulée par unité de temps ; elle semble donc dépendante des sommations temporelles et spatiales ; elle est plus étendue lors d'une stimulation phasique que lors d'une stimulation tonique [130] ; elle est modulée par l'attention portée au stimulus [131, 132]. La réponse thalamique, souvent bilatérale, fait probablement intervenir des phénomènes attentionnels d'« éveil » en réponse à la douleur [125]. La réponse cingulaire antérieure (aire de Brodmann 24 et 32) participe vraisemblablement peu au codage de l'intensité du stimulus ou de sa localisation mais reflète plus certainement des processus attentionnels et émotionnels associés à la perception douloureuse. Au sein de cette structure, on distingue d'ailleurs plusieurs subdivisions, l'une se superposant partiellement avec les activités d'orientation et de détection de cibles, l'autre, plus antérieure et rostrale, correspondant plutôt à une attention soutenue (exemple : Stroop...) [87, 125, 133-136]. En plus de l'augmentation de débit cingulaire, l'attention au stimulus s'accompagne d'une activité du cortex pariétal postérieur (aire de Brodmann, BA 40) et du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 44 à 46) droits [125] qui participent au réseau cortical attentionnel et/ou mnésique. Les activations du striatum, du cervelet, de l'aire motrice supplémentaire, moins commentées, pourraient intervenir dans la réponse motrice à la douleur, l'activation périaqueducule pouvant être impliquée dans les contrôles inhibiteurs descendants.

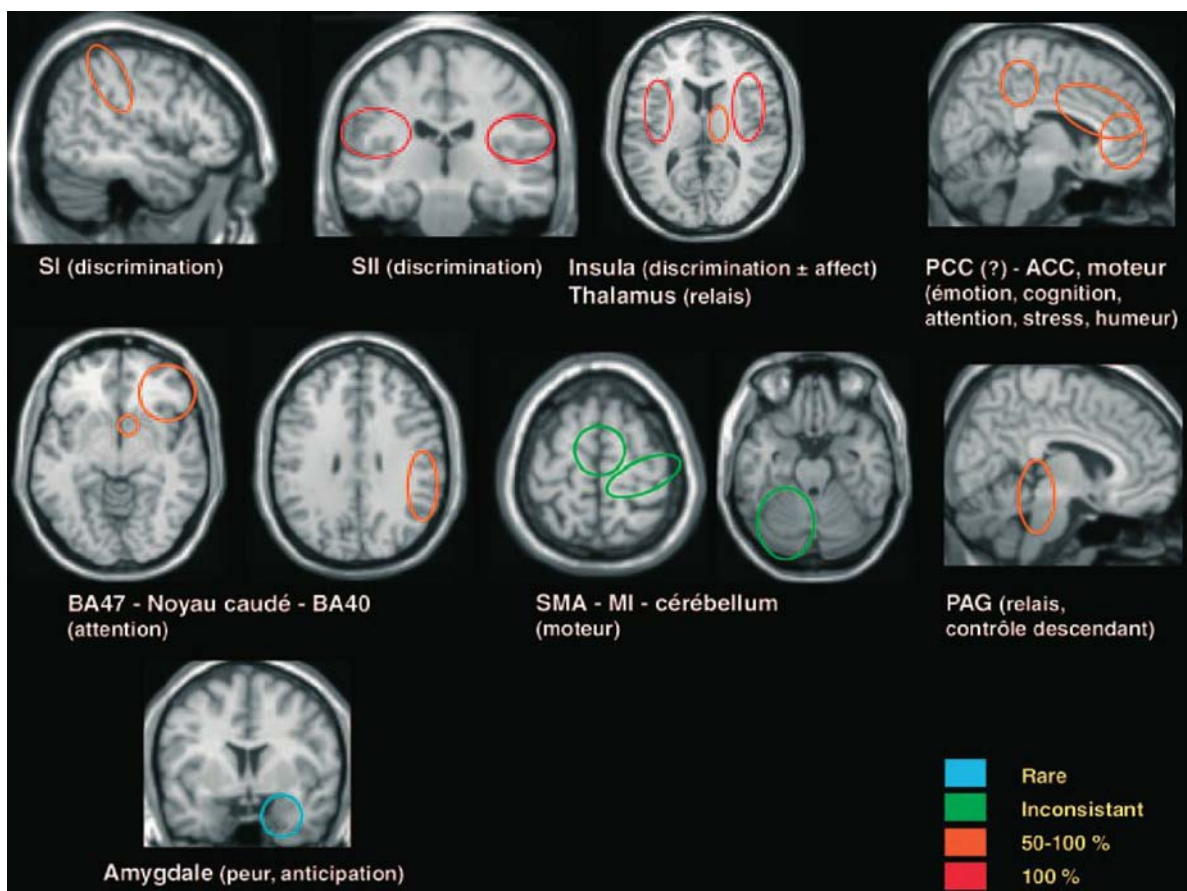


Figure 4. Revue schématique des réponses cérébrales à la douleur (physiologie) chez le volontaire sain. Chaque région d'intérêt (ellipse) est une représentation schématique des régions activées par un stimulus douloureux. L'échelle de couleur représente la fréquence et la fiabilité des réponses. Entre parenthèses, sont répertoriées les possibles fonctions de ces activations.

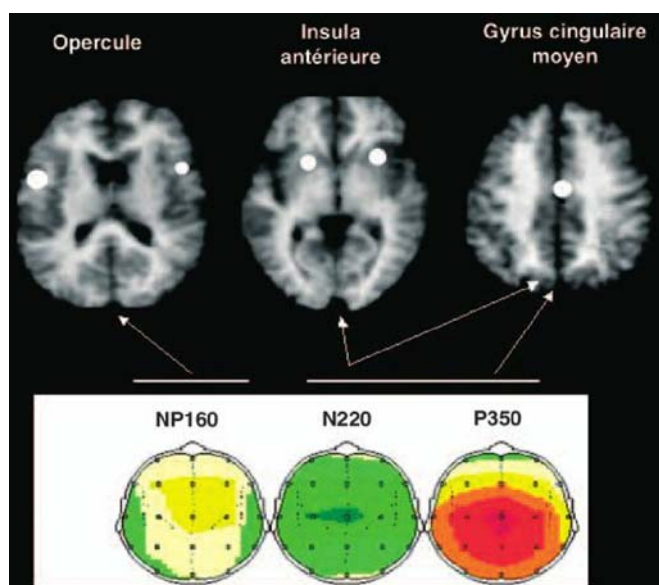


Figure 5. Réponses cérébrales à la douleur obtenues à l'aide des potentiels évoqués lasers. La stimulation douloureuse est un impact laser CO₂. Des électrodes sont positionnées sur le scalp du sujet ; elles permettent d'enregistrer l'électroencéphalogramme qui sera ensuite moyenné pour dégager du bruit de fond, les réponses électriques cérébrales, synchronisées avec le stimulus. Les premières activités sont contralatérales à la stimulation, puis se bilatéralisent (NP160 [ms]), diffusent aux régions insulaires (N220 [ms]) puis aux régions cingulaires antérieures et préfrontales (P350 [ms]).

Signification physiologique des activations cérébrales

Chronologie

Au sein des activations physiologiques en réponse à une douleur, toutes les réponses n'ont pas les mêmes fonctions. Des fonctions différentes peuvent être traitées en parallèle, simultanément ou séquentiellement. À ce stade, les données sur la séquence temporelle des réponses sont parcellaires. Elles font appel aux potentiels évoqués nociceptifs ou à la MEG qui permettent de connaître la latence de survenue d'une réponse. Ainsi, nous savons qu'après une stimulation laser synchronisée, la région operculo-insulaire contralatérale émet une réponse électrique individualisable à l'aide d'électrodes positionnées sur le scalp, 150 à 170 ms après la stimulation. Cette réponse se bilatéralise ensuite. Une deuxième réponse survient autour de 350 ms, dans les régions frontales médianes, à proximité ou dans le cortex cingulaire antérieur (Fig. 5). Ces données obtenues en surface sont confirmées par la MEG qui localise des sources magnétiques avec des résultats similaires. Il peut toutefois être argumenté, contre ces techniques, le défaut de résolution spatiale malgré les 64 ou 128 capteurs placés en surface et les modélisations nécessaires pour replacer l'activité enregistrée au sein du cerveau. Des données récentes apportées par les enregistrements intracérébraux directs chez des patients sont toutefois concordantes avec ces études et permettent de confirmer les données de surface : les patients sont des épileptiques qui subissent des implantations d'électrodes pour définir la propagation de leurs crises épileptiques, en vue d'une chirurgie. Si l'on soumet le patient à une stimulation laser, les électrodes placées dans l'aire SII et dans l'insula contralatérale voient apparaître des réponses électriques, la première en SII, autour de 200 ms, la deuxième dans l'insula autour de 250 ms [83]. Ces latences sont clairement compatibles avec les potentiels évoqués de surface, mais la résolution spatiale de ces données (4 mm) permet d'identifier, dans un même complexe anatomique (la région operculo-insulaire), la localisation précise des sources électriques (Fig. 6). Il apparaît ainsi que deux réponses distinctes se suivent à moins de 100 ms d'intervalle et qu'elles ont des fonctions différentes vis-à-vis de l'intégration corticale de la douleur.

Codage de l'intensité douloureuse

L'aire SII semble capable de discrimination entre une stimulation douloureuse et une non douloureuse ; l'insula semble capable de discrimination entre une stimulation douloureuse et très douloureuse. Ces données électrophysiologiques directes recueillies *in vivo*, chez l'homme, corrélées à la perception subjective de douleur nous informent de la fonction de ces aires corticales, et précisément du fait que ces régions-là ont quelque chose à voir avec le codage de l'intensité douloureuse. D'autres études moins invasives, moins directes, utilisant l'imagerie permettent aussi de confirmer que le cortex operculo-insulaire est capable d'encoder les caractéristiques physiques de la stimulation, par exemple le niveau de froid [137] ou de chaud [138]. Ces données sont en accord avec les avancées récentes de la neuroanatomie puisqu'un cortex insulaire spécialisé dans l'intégration de la sensation de froid a été mis en évidence [10, 14].

Attention portée au stimulus

À l'inverse de ce cortex spécialisé dans le codage de l'intensité douloureuse, d'autres régions cérébrales ont été identifiées comme ne répondant pas à ce critère. Ce sont par exemple les régions préfrontales dorsolatérales (aires de Brodmann 45-47) et le cortex pariétal postérieur (aires de Brodmann 40) qui sont activées indépendamment du caractère douloureux (ou non) du stimulus [125, 136]. Ces réponses sont considérées comme d'ordre attentionnel (attention spatiale dirigée vers la stimulation, qu'elle soit douloureuse ou non).

Réponse motrice associée

Les réponses d'autres structures appartenant au système moteur sont probablement engagées en parallèle avec les processus d'analyse de la stimulation, avec la finalité de production d'une réponse comportementale adaptée, à l'intrusion d'une stimulation nocive, ou, dans les conditions expérimentales, nécessairement un peu artificielles, de contrôle d'une réponse motrice naturelle. La signification de l'activation du système moteur lors d'une stimulation douloureuse n'a toutefois pas encore été formellement démontrée. La raison en est que dans les conditions physiologiques habituelles, il n'est pas possible de dissocier une sensation douloureuse intense d'une réponse motrice intense, les deux paramètres subissant un couplage intense. À partir d'un certain seuil nociceptif, il est en effet admis que l'intensité de la réponse motrice est proportionnelle à l'intensité de la douleur perçue. L'absence de condition expérimentale permettant un découplage entre ces deux paramètres rend donc impossible une manipulation expérimentale dans laquelle on dissocierait les réponses cérébrales revenant à la participation motrice. Il est toutefois vraisemblable que l'activation pendant la douleur du cortex moteur contralatéral (aire 4 de Brodmann), de l'aire motrice supplémentaire (SMA, aire 6 de Brodmann), du cervelet ipsilatéral à la douleur, voire du caudé contralatéral à la douleur soient des activités reliées à une réponse motrice effective (retrait) ou contenue (contrôle du mouvement de retrait).

Particularités de la réponse cingulaire antérieure

Cette réponse est quasiment constante dans les études de la nociception. Toutefois, la localisation précise des réponses varie beaucoup d'une étude à l'autre au sein de cette structure anatomiquement très étendue dans le sens antéropostérieur. Les réponses les plus fréquentes siègent dans la partie moyenne du gyrus cingulaire antérieur (grande ellipse sur la Fig. 4) où des neurones nociceptifs ont été enregistrés chez l'homme [84], mais où siège aussi l'aire 24', impliquée dans la préparation motrice [135, 139], où siège également une subdivision cognitive de cette structure (aire 32), cette dernière subdivision étant impliquée dans les phénomènes attentionnels [87, 125, 133-136]. L'organisation de cette région apparaît donc complexe et surtout multimodale, capable d'encoder pour l'intensité de la douleur, mais aussi pour la réponse motrice ou pour la charge attentionnelle qu'on lui attribue.

Les subdivisions plus rostrales appelées aussi périgénales (cercle antérieur), moins constamment activées, ont quant à

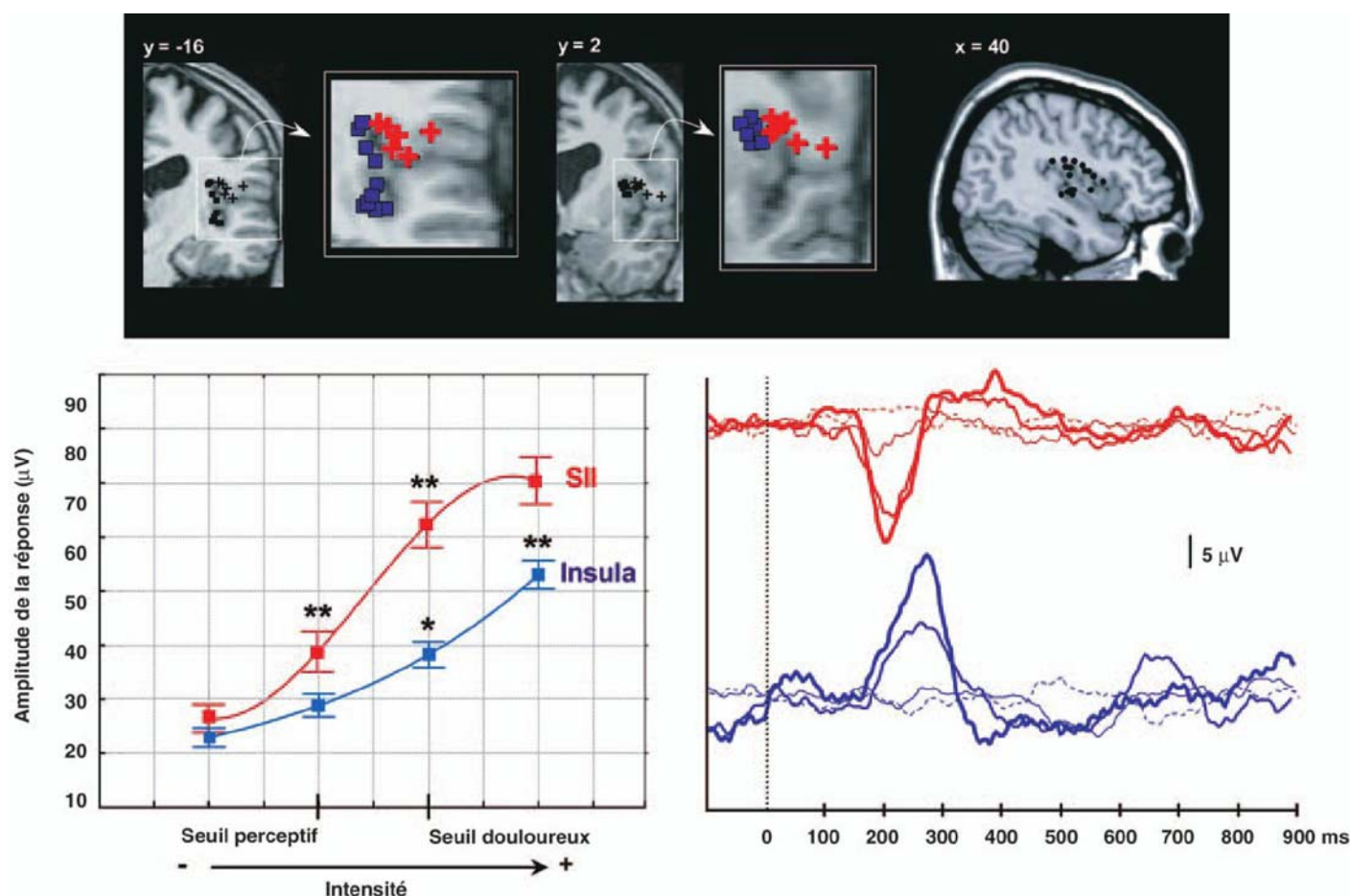


Figure 6. Réponses électriques intracérébrales obtenues in vivo chez l'homme (Frot et al., 2006). Les enregistrements sont faits chez des patients candidats à un traitement chirurgical de leur épilepsie, après des stimulations laser douloureuses. Les électrodes sont implantées pour des raisons épileptologiques soit dans l'aire SII (rouge) soit dans l'insula (bleu). Quatre intensités de stimulation laser sont utilisées, en dessous du seuil perceptif, au seuil perceptif, au seuil douloureux, et au-delà du seuil douloureux. Elles sont représentées en abscisse sur la courbe intensité-réponse établie pour SII et pour l'insula. Les réponses de SII sont plus amples au seuil douloureux comparativement au seuil perceptif (**) et au seuil perceptif comparativement à la stimulation infraseuil. Les réponses de l'insula sont plus amples pour les intensités douloureuses comparativement aux intensités indolores. Le profil de courbe intensité-réponse de l'insula est plus adapté à l'encodage de l'intensité douloureuse que SII, dont la courbe sature pour les intensités douloureuses les plus fortes, et dont la capacité d'encodage débute pour des intensités de stimulation en dessous du seuil douloureux. En bas, quelques exemples de réponses pour SII et l'insula.

elles une fonction plus affective associée à des variables comme l'anxiété, l'humeur, ou le stress [140-146], composantes pouvant être mises en jeu de façon concomitante à la douleur, mais de façon non indispensable. Des données récentes suggèrent aussi que cette subdivision cingulaire rostrale pourrait être impliquée dans des phénomènes de contrôle de la douleur ou phénomènes antalgiques (Fig. 7). Les données de l'imagerie cérébrale convergent en effet vers une activation de cette région sitôt que des processus entraînant un soulagement de la douleur sont engagés [147, 148], que ce soit via l'administration de morphiniques [149-151], via l'effet placebo [151-154], ou par des modulations physiologiques de la douleur comme l'hypnose [155], par la distraction [156, 157], le contrôle volontaire et physiologique de la douleur [158] ou les thérapies invasives chez les patients souffrant de douleurs chroniques [159-164].

Enfin, la partie plus postérieure du gyrus cingulaire antérieur et le gyrus cingulaire postérieur semblent impliqués de manière relativement sélective dans le codage de l'intensité douloureuse [165] et/ou dans des processus émotionnels, notamment ceux qui réfèrent à soi ou à l'espace corporel [166].

Réponses amygdaliennes

Rares, ces réponses font suite exclusivement à un conditionnement envers la douleur [167]. Il s'agissait pourtant d'une structure pour laquelle existait un fort a priori quant à son activation, compte-tenu des données de l'expérimentation animale, des connexions anatomiques directes de la voie spino-(trigémino-) pontoamygdalienne [18-21] et du pouvoir aversif fort

de la sensation douloureuse. Dans les études où ces réponses ont été rapportées, il y avait toujours un conditionnement avertissant le sujet de l'arrivée imminente d'une stimulation douloureuse. Dans la mesure où ce conditionnement peut être anxiogène, aversif, voire entraîner une sensation d'appréhension ou de peur, cette structure doit logiquement participer aux réponses cérébrales à la douleur via ce type de composantes. Certaines études démontrent d'ailleurs qu'en situation de douleur, l'activité amygdalienne diminue [125, 127, 168], ce qui peut traduire, comparativement à l'état d'attente de la stimulation, une diminution de ces composantes lorsque la stimulation est effective et survient réellement.

Réponses sous-corticales

Elles concernent le thalamus et le striatum controlatéral à la stimulation et la SGPA. Ces activités ne sont pas constantes (voir pour revue) [126] car pour des raisons encore inconnues, et contrairement à la TEP, les variations de signal IRMf sont peu accessibles dans les structures sous-corticales. Néanmoins, le thalamus controlatéral à la stimulation est généralement activé en réponse à une stimulation douloureuse et il est même parfois activé de façon bilatérale, avec dans ce cas probablement une fonction « d'éveil attentionnel » plutôt qu'une activité « câblée » (controlatérale) de discrimination somatosensorielle [125]. L'activité striatale concerne le plus souvent le caudé, moins fréquemment le putamen ; elle est fréquente mais souvent peu commentée car sa signification est encore floue, la structure pouvant être engagée dans la douleur aussi bien par le biais des

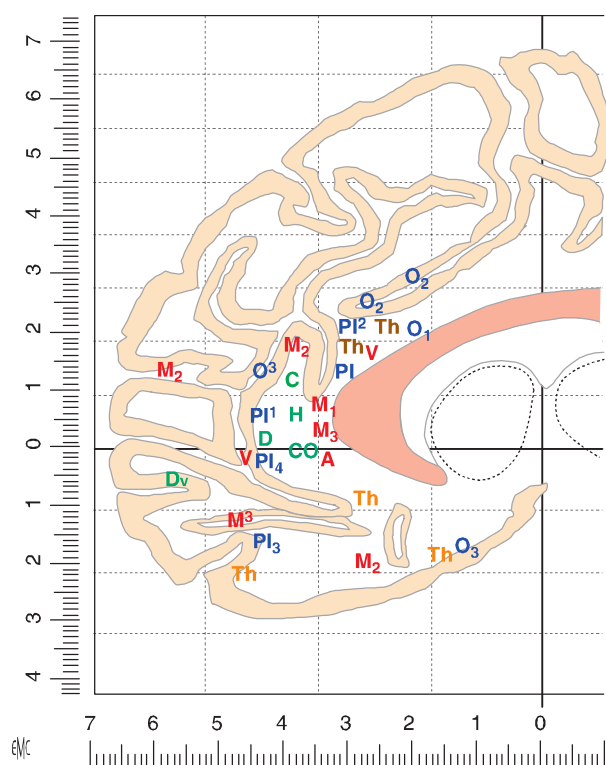


Figure 7. Réponses obtenues en imagerie fonctionnelle dans différentes situations de procédures antalgiques, physiologiques ou non.

Chez des sujets normaux pendant une douleur expérimentale. PI : effet placebo. 1 : Casey et al., 2000 ; 2 : Wager et al., 2004 ; 3 : Petrovic et al., 2002 ; 4 : Bingel et al., 2004. O : effet opioïde. 1 : Adler et al., 1997 ; 2 : Firestone et al., 1996. Modulations physiologiques de la douleur. D : distraction. Bantick et al., 2002 ; Dv : Valet et al., 2004 ; H : hypnose (Faymonville et al., 2003) ; C : contrôle volontaire de la douleur (Salmons et al., 2004).

Chez des patients en situation de douleurs chroniques. A : blocs anesthésiques (Hsieh et al., 1995). Th : stimulation thalamique à titre antalgique (Kupers et al., 2000) ; Th (en marron foncé) : Davis et al., 2000. M : stimulation du cortex moteur à titre antalgique. 1 : Garcia-Larrea et al., 1997 ; 2 : Saitoh et al., 2004 ; 3 : Peyron et al., 2006. V : stimulation trigéminal à titre antalgique (Willoch et al., 2003).

réponses motrices associées que par le biais de réponses attentionnelles ou cognitives impliquant cette structure. La SGPA, fréquemment active, est placée sur les connexions anatomiques ascendantes mais aussi intervient sur les contrôles descendant vers la moelle épinière. L'activation de cette structure peut donc correspondre, soit à l'arrivée de la volée ascendante, soit à la mise en jeu de contrôles destinés aux étages sous-jacents dans le tronc cérébral, puis à la moelle.

■ Techniques d'exploration de la douleur

Elles permettent, outre les techniques d'imagerie explicitées ci-dessus, d'établir un inventaire des perceptions douloureuses du sujet et dans certains cas, d'obtenir un indice objectif de fonctionnement du système nociceptif.

Analyse quantifiée de la sensibilité spinothalamique (Thermotest®)

L'appareil utilise une sonde thermique fonctionnant par effet Peltier. Cette sonde délivre, sur la peau, des intensités thermiques allant de 0 °C à +50 °C. Cet appareil permet la mesure de deux variables, le seuil thermique de discrimination et le seuil thermique nociceptif.

Le premier indique la capacité du sujet à discriminer, par rapport à une température d'équilibre de 32 °C, la moindre

variation de température, soit vers le chaud, soit vers le froid. Lorsque le sujet perçoit cette différence de température, il l'indique en appuyant sur un bouton-réponse qui permet donc de quantifier la performance discriminative (seuil) au chaud et au froid. Une anomalie de ce seuil traduit un dysfonctionnement du système spinothalamique véhiculant ces deux sensations. Un sujet normal est capable de différencier une variation de température de 1-2 °C.

Le deuxième indique la « sensibilité » du sujet à la douleur, la consigne donnée étant d'appuyer sur le bouton-réponse lorsque la stimulation devient douloureuse, soit vers les températures les plus élevées, soit vers les plus basses. Une anomalie de ce seuil survient par exemple lorsque le sujet n'a pas indiqué de douleur alors que la température est arrivée à 50 °C, limite de sécurité de l'appareil. Cette anomalie traduit un dysfonctionnement spécifique du système nociceptif. En pratique, il est extrêmement rare et généralement associé à un dysfonctionnement du système discriminatif. En général, la sensation douloureuse au chaud est obtenue autour de 47-48 °C. La sensation douloureuse au froid est beaucoup plus variable, les sujets n'ayant pas mal à 0 °C n'étant pas rares.

Potentiels évoqués laser ou nociceptifs

Cette technique teste la même voie (spinothalamique) que celle ci-dessus, avec la possibilité supplémentaire d'établir une cartographie rapide des réponses cérébrales obtenues en réponse à une stimulation laser douloureuse (Fig. 5). Le laser utilisé est en général un laser CO₂ ou un laser Yap, permettant une stimulation de haute énergie focalisée, très brève, et synchronisée. La technique est celle des potentiels évoqués classiques, consistant en un moyennage de l'activité électroencéphalographique enregistrée en surface sur le scalp, à l'aide d'électrodes. Le moyennage est indicé sur la stimulation laser, afin de dégager du bruit de fond, l'activité synchronisée correspondant à la stimulation des fibres nociceptives en périphérie. La présence des réponses cérébrales traduit l'intégrité du système spinothalamique, les anomalies de ces réponses traduisant une lésion plus qu'un dysfonctionnement spécifiquement nociceptif. Enfin, comme la première technique, celle-ci peut être utilisée pour établir l'inventaire perceptif et nociceptif du système spinothalamique en déterminant les seuils respectifs pour ces deux modalités. Le seuil discriminatif au laser permet de détecter des anomalies de perception spinothalamique, alors que la mesure du seuil nociceptif permet d'identifier des désordres spécifiquement nociceptifs. Comme pour la technique précédente, les anomalies sont rarement isolées sur le versant nociceptif et combinent généralement des anomalies discriminatives et nociceptives.

Réflexe nociceptif en flexion ou réflexe RIII

Il s'agit, par la mesure de ce réflexe naturel et d'origine médullaire, d'établir une corrélation entre l'intensité douloureuse qui accompagne un train de choc électrique et l'amplitude de la réponse motrice qui aboutit au retrait du membre stimulé douloureusement [169]. Généralement, le membre inférieur est stimulé à la cheville (il est aussi possible d'enregistrer le membre supérieur), avec une intensité de stimulation au-dessus du seuil douloureux, et l'amplitude de la réponse motrice est enregistrée par une électrode de surface sur un muscle fléchisseur. Ce réflexe appelé RIII a un seuil d'apparition autour du seuil nociceptif et, pour les intensités situées au-delà du seuil, son amplitude est corrélée à l'intensité de la douleur perçue. Ce réflexe peut donc être utile si on le considère comme un marqueur objectif et proportionnel d'une sensation douloureuse. Il a l'inconvénient d'être, par définition, accompagné d'une réponse motrice, parfois gênante, et d'être soumis à de nombreuses influences ou modulations supraspinales [170].

■ Conclusion

Finalement, la douleur en tant qu'expérience physiologique met en jeu, en périphérie, les nocicepteurs, participant déjà au

codage du message nociceptif qui emprunte ensuite les voies essentiellement spinothalamiques. Les cibles encéphaliques sont les relais du tronc cérébral, en particulier la substance grise périaqueducale, le thalamus, les aires operculo-insulaires droites et gauches, le cortex cingulaire antérieur et, dans une moindre mesure, le cortex somatosensoriel SI. L'imagerie fonctionnelle de la douleur nous apprend que cette sensation composite fait intervenir probablement en parallèle plusieurs systèmes, discriminatif, permettant d'analyser l'intensité de la sensation douloureuse, attentionnel, permettant de s'orienter vers le danger, anticipatoire, permettant de le prévoir, émotionnel, végétatif et moteur, permettant de s'y adapter, la liste de ces composantes n'étant pas exhaustive.



Références

- [1] Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: *The shin senses*. Springfield, IL: CC Thomas; 1968. p. 423-43.
- [2] Besson JM. *Bases physiologiques de la nociception. Pratique du traitement de la douleur*. Paris: Doin; 1988.
- [3] Lazorthes Y. *Les douleurs rebelles*. Paris: Maloine; 1993.
- [4] Guirimand F, Le Bars D. Physiology of nociception. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;**15**:1048-79.
- [5] Djouhri L, Lawson SN. Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Rev* 2004;**46**:131-45.
- [6] Simone DA, Kajander KC. Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. *J Neurophysiol* 1997;**77**:2049-60.
- [7] Numazaki M, Tominaga M. Nociception and TRP Channels. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;**3**:479-85.
- [8] Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004;**61**:3-12.
- [9] Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 1970;**33**:293-307.
- [10] Craig AD. Supraspinal projections of lamina I neurons. In: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, editors. *Forebrain areas involved in pain processing*. Paris: John Libbey; 1995. p. 13-26.
- [11] Dostrovsky JO, Craig AD. Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. *J Neurophysiol* 1996;**76**:3656-65.
- [12] Han ZS, Zhang ET, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nat Neurosci* 1998;**1**:218-25.
- [13] Davis KD, Lozano RM, Manduch M, Tasker RR, Kiss ZH, Dostrovsky JO. Thalamic relay site for cold perception in humans. *J Neurophysiol* 1999;**81**:1970-3.
- [14] Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000;**123**(Pt3):601-19.
- [15] Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. New York: Plenum Press; 1991.
- [16] Peschanski M, Besson JM. A spino-reticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. *Neuroscience* 1984;**12**:165-78.
- [17] Cechetto DF, Standaert DG, Saper CB. Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1985;**240**:153-60.
- [18] Saper CB, Loewy AD. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1980;**197**:291-317.
- [19] Ottersen OP. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from the lower brain stem. *J Comp Neurol* 1981;**202**:335-6.
- [20] Bernard JF, Peschanski M, Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neurosci Lett* 1989;**100**:83-8.
- [21] Ma W, Peschanski M. Spinal and trigeminal projections to the parabrachial nucleus in the rat: electron-microscopic evidence of a spino-ponto-amygdalian somatosensory pathway. *Somatosens Res* 1988;**5**:247-57.
- [22] Burstein R, Cliffer KD, Giesler Jr. GJ. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *J Neurosci* 1987;**7**:4159-64.
- [23] Burstein R, Cliffer KD, Giesler Jr. GJ. Cells of origin of the spinohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 1990;**291**:329-44.
- [24] Cliffer KD, Burstein R, Giesler Jr. GJ. Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J Neurosci* 1991;**11**:852-68.
- [25] Berkley KJ. Specific somatic sensory relays in the mammalian diencephalon. *Rev Neurol* 1986;**142**:283-90.
- [26] Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 1989;**288**:474-92.
- [27] Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 1989;**288**:493-511.
- [28] Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *J Comp Neurol* 1989;**288**:447-73.
- [29] Saporita S, Kruger L. The organization of thalamocortical relay neurons in the rat ventrobasal complex studied by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1977;**174**:187-208.
- [30] Gingold SI, Greenspan JD, Apkarian AV. Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 1991;**308**:467-90.
- [31] Rausell E, Jones EG. Histochemical and immunocytochemical compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys and their relationship to the representational map. *J Neurosci* 1991;**11**:210-25.
- [32] Rausell E, Jones EG. Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci* 1991;**11**:226-37.
- [33] Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 1986;**252**:348-73.
- [34] Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol* 1986;**252**:323-47.
- [35] Itoh K, Mizuno N. Topographical arrangement of thalamocortical neurons in the centrolateral nucleus (CL) of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the CL. *Exp Brain Res* 1977;**30**:471-80.
- [36] Vogt BA. The cingulate cortex. In: Jones EG, Peters A, editors. *The cerebral cortex*. New York: Plenum Press; 1985. p. 89-149.
- [37] Molinari M, Bentivoglio M, Minciaccchi D, Granato A, Macchi G. Spinal afferents and cortical efferents of the anterior intralaminar nuclei: an anterograde-retrograde tracing study. *Neurosci Lett* 1986;**72**:258-64.
- [38] Jones EG, Leavitt RY. Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J Comp Neurol* 1974;**154**:349-77.
- [39] Kaufman EF, Rosenquist AC. Efferent projections of the thalamic intralaminar nuclei in the cat. *Brain Res* 1985;**335**:257-79.
- [40] Royce GJ, Mourey RJ. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei: an autoradiographic investigation in the cat. *J Comp Neurol* 1985;**235**:277-300.
- [41] Craig Jr. AD, Wiegand SJ, Price JL. The thalamo-cortical projection of the nucleus submedialis in the cat. *J Comp Neurol* 1982;**206**:28-48.
- [42] Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the Rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987;**262**:271-89.
- [43] Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL. Cingulate cortex of the Rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 1987;**262**:256-70.
- [44] Musil SY, Olson CR. Organization of cortical and subcortical projections to anterior cingulate cortex in the cat. *J Comp Neurol* 1988;**272**:203-18.
- [45] Yasui Y, Itoh K, Kamiya H, Ino T, Mizuno N. Cingulate gyrus of the cat receives projection fibers from the thalamic region ventral to the ventral border of the ventrobasal complex. *J Comp Neurol* 1988;**274**:91-100.
- [46] Mufson EJ, Mesulam MM. Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 1982;**212**:23-37.
- [47] Carlton SM, Leichnetz GR, Young EG, Mayer DJ. Supramedullary afferents of the nucleus raphe magnus in the rat: a study using the transcanal HRP gel and autoradiographic techniques. *J Comp Neurol* 1983;**214**:43-58.
- [48] Bragin EO, Yeliseeva ZV, Vasilenko GF, Meizerov EE, Chuvin BT, Durinyan RA. Cortical projections to the periaqueductal grey in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett* 1984;**51**:271-5.

- [49] Marchand JE, Hagino N. Afferents to the periaqueductal gray in the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 1983;9:95-106.
- [50] Neafsey EJ, Hurley-Gius KM, Arvanitis D. The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Res* 1986;377:561-70.
- [51] Percheron G, Francois C, Yelnik J. Relations between the basal ganglia and the thalamus of the primate. New morphologic data. New physiopathologic interpretations. *Rev Neurol* 1986;142:337-53.
- [52] Massion J, Rispal-Padel L. The thalamus: motor functions. *Rev Neurol* 1986;142:327-36.
- [53] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
- [54] Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994;265:252-5.
- [55] Basbaum AI, Fields HL. The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J Comp Neurol* 1979;187:513-31.
- [56] Desbois C, Le Bars D, Villanueva L. Organization of cortical projections to the medullary subnucleus reticularis dorsalis: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 1999;410:178-96.
- [57] Ben-Ari Y, Dingledine R, Kanazawa I, Kelly JS. Inhibitory effects of acetylcholine on neurones in the feline nucleus reticularis thalami. *J Physiol* 1976;261:647-71.
- [58] Roberts WA, Eaton SA, Salt TE. Widely distributed GABA-mediated afferent inhibition processes within the ventrobasal thalamus of rat and their possible relevance to pathological pain states and somatotopic plasticity. *Exp Brain Res* 1992;89:363-72.
- [59] Scheibel ME, Scheibel AB. The organization of the nucleus reticularis thalami: a Golgi study. *Brain Res* 1966;1:43-62.
- [60] Yingling CD, Skinner JE. Selective regulation of thalamic sensory relay nuclei by nucleus reticularis thalami. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976;41:476-82.
- [61] Benabid AL, Henriksen SJ, McGinty JF, Bloom FE. Thalamic nucleus ventro-postero-lateral inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway. *Brain Res* 1983;280:217-31.
- [62] Cesaro P, Amsallem B, Pollin B, Nguyen-Legros J, Moretti JL. *Rev Neurol* 1986;142:297-302 [Organization of the median and intralaminar nuclei of the thalamus: hypotheses on their role in the onset of certain central pain].
- [63] Andersen P, Eccles JC, Sears TA. Cortically evoked depolarization of primary afferent fibers in the spinal cord. *J Neurophysiol* 1964;27:63-77.
- [64] Fetzi EE. Pyramidal tract effects on interneurons in the cat lumbar dorsal horn. *J Neurophysiol* 1968;31:69-80.
- [65] Abdelmoumene M, Besson JM, Aleonard P. Cortical areas exerting presynaptic inhibitory action on the spinal cord in cat and monkey. *Brain Res* 1970;20:327-9.
- [66] Wyon-Maillard MC, Conseiller C, Besson JM. Effects of orbital cortex stimulation on dorsal horn interneurons in the cat spinal cord. *Brain Res* 1972;46:71-83.
- [67] Cheema SS, Rustioni A, Whitsel BL. Light and electron microscopic evidence for a direct corticospinal projection to superficial laminae of the dorsal horn in cats and monkeys. *J Comp Neurol* 1984;225:276-90.
- [68] Dickenson A. The inhibitory effects of thalamic stimulation on the spinal transmission of nociceptive information in the rat. *Pain* 1983;17:213-24.
- [69] Gerhart KD, Yezierski RP, Fang ZR, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPLc) thalamic nucleus: possible mechanisms. *J Neurophysiol* 1983;49:406-23.
- [70] Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979;6:305-27.
- [71] Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6:283-304.
- [72] Bing Z, Villanueva L, Le Bars D. Acupuncture-evoked responses of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Neuroscience* 1991;44:693-703.
- [73] Villanueva L, Cliffer KD, Sorkin LS, Le Bars D, Willis Jr. WD. Convergence of heterotopic nociceptive information onto neurons of caudal medullary reticular formation in monkey (Macaca fascicularis). *J Neurophysiol* 1990;63:1118-27.
- [74] Bernard JF, Villanueva L, Carroue J, Le Bars D. Efferent projections from the subnucleus reticularis dorsalis (SRD): a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neurosci Lett* 1990;116:257-62.
- [75] Villanueva L, de Pommery J, Menetrey D, Le Bars D. Spinal afferent projections to subnucleus reticularis dorsalis in the rat. *Neurosci Lett* 1991;134:98-102.
- [76] Villanueva L, Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Convergence of heterotopic nociceptive information onto subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *J Neurophysiol* 1988;60:980-1009.
- [77] Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, Ralston 3rd HJ, Willis Jr. WD. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* 1985;356:217-96.
- [78] Kenshalo Jr. DR, Chudler EH, Anton F, Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 1988;454:378-82.
- [79] Lenz FA, Rios M, Chau D, Krauss GL, Zirh TA, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasympathetic cortex in humans. *J Neurophysiol* 1998;80:2077-88.
- [80] Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasympathetic cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003;89:3051-60.
- [81] Frot M, Manguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans. *Cereb Cortex* 1999;9:854-63.
- [82] Frot M, Isnard J, Guénot M, Manguière F. Effects of noxious stimulus intensity on signals from operculo-insular cortex: an intra-cerebral recordings study in humans. In: Neurophysiology C editor. 10th European Congress of Clinical Neurophysiology; 2000; Lyon: Elsevier; 2000. p. S131.
- [83] Frot M, Magnin M, Manguière F, Garcia Larrea L. Human SII and posterior insula differently encode thermal stimuli. *Cereb Cortex* 2006 [Epub ahead of print].
- [84] Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:403-5.
- [85] Koyama T, Tanaka YZ, Mikami A. Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *Neuroreport* 1998;9:2663-7.
- [86] Iwata K, Kamo H, Ogawa A, Tsuboi Y, Noma N, Mitsuhashi Y, et al. Anterior cingulate cortical neuronal activity during perception of noxious thermal stimuli in monkeys. *J Neurophysiol* 2005;94:1980-91.
- [87] Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Human anterior cingulate cortex neurons modulated by attention-demanding tasks. *J Neurophysiol* 2000;83:3575-7.
- [88] Davis KD, Taylor KS, Hutchison WD, Dostrovsky JO, McAndrews MP, Richter EO, et al. Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands. *J Neurosci* 2005;25:8402-6.
- [89] Pfeiffer A, Pasi A, Mehraein P, Herz A. Opiate receptor binding sites in human brain. *Brain Res* 1982;248:87-96.
- [90] Wamsley JK, Zarbin MA, Young 3rd WS, Kuhar MJ. Distribution of opiate receptors in the monkey brain: an autoradiographic study. *Neuroscience* 1982;7:595-613.
- [91] Atweh SF, Kuhar MJ. Distribution and physiological significance of opiate receptors in the brain. *Br Med Bull* 1983;39:47-52.
- [92] Naves LA, McCleskey EW. An acid-sensing ion channel that detects ischemic pain. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1561-9.
- [93] Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, Hisama FM, Novella S, Tyrrell L, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 2005;128(Pt8):1847-54.
- [94] Kenshalo Jr. DR, Giesler Jr. GJ, Leonard RB, Willis WD. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1980;43:1594-614.
- [95] Casey KL, Morrow TJ. Ventral posterior thalamic neurons differentially responsive to noxious stimulation of the awake monkey. *Science* 1983;221:675-7.
- [96] Bushnell MC, Duncan GH. Mechanical response properties of ventroposterior medial thalamic neurons in the alert monkey. *Exp Brain Res* 1987;67:603-14.
- [97] Bushnell MC, Duncan GH, Tremblay N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol* 1993;69:739-52.
- [98] Peschanski M, Guilbaud G, Gautron M, Besson JM. Encoding of noxious heat messages in neurons of the ventrobasal thalamic complex of the rat. *Brain Res* 1980;197:401-13.

- [99] Guilbaud G, Neil A, Benoist JM, Kayser V, Gautron M. Thresholds and encoding of neuronal responses to mechanical stimuli in the ventro-basal thalamus during carrageenin-induced hyperalgesic inflammation in the rat. *Exp Brain Res* 1987;**68**:311-8.
- [100] Guilbaud G, Peschanski M, Briand A, Gautron M. The organization of spinal pathways to ventrobasal thalamus in an experimental model of pain (the arthritic rat). An electrophysiological study. *Pain* 1986;**26**:301-12.
- [101] Thoden U, Doerr M, Dieckmann G, Krainick JU. Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;**47**:582-91.
- [102] Bancaud J, Talairach J. Informations neurophysiologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. In: *La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie*. Paris: Masson; 1965.
- [103] Mauguière F, Courjon J. Somatosensory epilepsy. A review of 127 cases. *Brain* 1978;**101**:307-32.
- [104] Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain* 1983;**106**(Pt3):537-54.
- [105] Young GB, Barr HW, Blume WT. Painful epileptic seizures involving the second sensory area. *Ann Neurol* 1986;**19**:412.
- [106] Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;**60**:389-443.
- [107] Chatrian GE, Canfield RC, Knauss TA, Eegt EL. Cerebral responses to electrical tooth pulp stimulation in man. An objective correlate of acute experimental pain. *Neurology* 1975;**25**:745-57.
- [108] Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Rat somatosensory (SmI) cortex: II. Laminar and columnar organization of noxious and non-noxious inputs. *Exp Brain Res* 1983;**49**:46-54.
- [109] Lamour Y, Willer JC, Guilbaud G. Rat somatosensory (SmI) cortex: I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. *Exp Brain Res* 1983;**49**:35-45.
- [110] Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo Jr. DR. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 1990;**63**:559-69.
- [111] Vin-Christie K, Benoist JM, Gautron M, Levante A, Guilbaud G. Further evidence for the involvement of SmI cortical neurons in nociception: modifications of their responsiveness over the early stage of a carrageenin-induced inflammation in the rat. *Somatosens Mot Res* 1992;**9**:245-61.
- [112] Kenshalo Jr. DR, Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983;**50**:1479-96.
- [113] Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaqui T, Kaukoranta EM, Martin RF. Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 1989;**484**:314-24.
- [114] Sikes RW, Vogt BA. Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1992;**68**:1720-32.
- [115] Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder. *Pain* 1994;**59**:189-99.
- [116] Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H. Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 1999;**53**:819-24.
- [117] Foltz EL, White Jr. LE. Pain "relief" by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962;**19**:89-100.
- [118] Hurt RW, Ballantine Jr. HT. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg* 1974;**21**:334-51.
- [119] Schilder P, Stengel E. Schmerzasympbolie. *J Neurol Psychiatry* 1928;**113**:143-8.
- [120] Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 1965;**88**:237-94.
- [121] Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965;**88**:585-644.
- [122] Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988;**24**:41-9.
- [123] Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ, Hope EJ, Rowland LH, Dougherty PM. Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nat Med* 1995;**1**:910-3.
- [124] Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 1990;**43**:319-36.
- [125] Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999;**122**(Pt9):1765-80.
- [126] Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;**30**:263-88.
- [127] Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997;**73**:431-45.
- [128] Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, Mima T, Hanakawa T, Magata Y, et al. Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 1997;**8**:555-9.
- [129] Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997;**78**:450-60.
- [130] Ringler R, Greiner M, Kohlloeffel L, Handwerker HO, Forster C. BOLD effects in different areas of the cerebral cortex during painful mechanical stimulation. *Pain* 2003;**105**:445-53.
- [131] Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JJ, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:7705-9.
- [132] Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 1999;**82**:159-71.
- [133] Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997;**77**:3370-80.
- [134] Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, Remy F. Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage* 2001;**14**:827-36.
- [135] Buchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2002;**22**:970-6.
- [136] Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002;**125**:1326-36.
- [137] Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000;**3**:184-90.
- [138] Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999;**82**:1934-43.
- [139] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;**118**:279-306.
- [140] Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;**23**:579-90.
- [141] Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;**51**:62-70.
- [142] Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, et al. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995;**52**:20-8.
- [143] Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**:380-7.
- [144] Drevets WC, Price JL, Simpson Jr. JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;**386**:824-7.
- [145] Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;**48**:813-29.
- [146] Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;**12**:527-44.
- [147] Kupers R, Faymonville ME, Laureys S. The cognitive modulation of pain: hypnosis- and placebo-induced analgesia. *Prog Brain Res* 2005;**150**:251-69.
- [148] Garcia-Larrea L, Maarawi J, Peyron R. Thalamo-cingulate mechanisms of precentral cortex stimulation for central pain. In: Vogt BA, editor. *Cingulate neurobiology and disease*. Oxford University Press; 2006.

- [149] Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL. Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1997;**84**: 120-6.
- [150] Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996;**82**:1247-51.
- [151] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;**295**: 1737-40.
- [152] Casey KL, Svensson P, Morrow TJ, Raz J, Jone C, Minoshima S. Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J Neurophysiol* 2000;**84**:525-33.
- [153] Bingel U, Lorenz J, Gläscher J, Weiller C, Büchel C. *Cognitive control of pain: a common system for pain expectation and placeboanalgesia - A single trial fMRI study*. Budapest: Human Brain Mapping; 2004 (TU 202).
- [154] Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;**303**:1162-7.
- [155] Faymonville ME, Roediger L, Del Fiore G, Delguedre C, Phillips C, Lamy M, et al. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;**17**:255-62.
- [156] Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004;**109**: 399-408.
- [157] Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002;**125**:310-9.
- [158] Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci* 2004;**24**:7199-203.
- [159] Hsieh JC, Belknap M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;**63**:225-36.
- [160] Kupers RC, Gybels JM, Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain* 2000;**87**:295-302.
- [161] Davis KD, Taub E, Duffner F, Lozano AM, Tasker RR, Houle S, et al. Activation of the anterior cingulate cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 2000;**92**:64-9.
- [162] Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, et al. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;**68**: 141-8 (1-4Pt1).
- [163] Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Hirano S, Kato A, Hashikawa K, et al. Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *J Neurosurg* 2004;**100**:935-9.
- [164] Willoch F, Gamringer U, Medele R, Steude U, Tolle TR. Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study. *Pain* 2003;**103**: 119-30.
- [165] Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, et al. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999;**45**:40-7.
- [166] Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 2006;**29**:452-66.
- [167] Ploghaus A, Tracey I, Clare S, Gati JS, Rawlins JN, Matthews PM. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;**97**:9281-6.
- [168] Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, Comite AR, et al. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 1999;**41**:1044-57.
- [169] Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;**3**:69-80.
- [170] Willer JC, Boureau F, Albe-Feqssard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979;**179**:61-8.

R. Peyron (Roland.Peyron@univ-st-etienne.fr).

Centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France, Inserm EMI 0342, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Peyron R. Physiologie de la douleur. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-003-F-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations