

**10<sup>e</sup>** Conférence Internationale François Bureau de l'Institut UPSA de la Douleur dans le cadre du **Congrès annuel de la SFETD**, Marseille, Parc Chanot, 18 novembre 2010.



## L'imagerie cérébrale fonctionnelle de la douleur aiguë : du stimulus nociceptif à l'expression de la douleur

**Pierre Rainville**, Professeur titulaire, Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal - Laboratoire de recherche en neuropsychologie de la douleur, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) et Groupe de recherche sur le système nerveux central, Université de Montréal, Canada

La transmission des signaux nociceptifs périphériques culmine dans un réseau cérébral dont l'activation robuste est amplement confirmée par de nombreuses études de neuro-imagerie fonctionnelle. Parmi les régions cérébrales qui reçoivent ces informations, les cibles corticales des voies spinothalamiques présentent généralement une activation proportionnelle à la douleur aiguë. En effet, l'activation évoquée dans ces structures augmente avec l'intensité du stimulus douloureux, elle est plus grande chez les individus plus sensibles à la douleur et elle reflète les changements de douleur induits par différentes interventions. Le patron d'activation cérébrale pendant la douleur aiguë présente ainsi une sensibilité élevée à l'expérience douloureuse. Toutefois la notion d'une « matrice cérébrale de la douleur » demeure débattue car ce réseau cérébral distribué est vraisemblablement impliqué dans plusieurs fonctions telles que la détection et l'évaluation des sensations, la mise en alerte, l'orientation et la mobilisation de ressources (physiologiques et cognitives). Ces fonctions fondamentales ne sont évidemment pas spécifiques à la douleur. L'analyse fonctionnelle des réponses cérébrales à des stimulations nociceptives peut également s'articuler autour des mécanismes de régulation des réponses nociceptives. Des études s'intéressant aux corrélats cérébraux des réponses réflexes motrices (réflexe de retrait) ou autonomes (activation

Conférence internationale



électrodermale) suggèrent que ces réponses périphériques témoignent indirectement des activations de différentes voies de projections et de régions cérébrales. Ces régions sont potentiellement impliquées dans la représentation et la régulation de ces réponses. De plus, l'expression faciale de la douleur constitue un canal de communication complémentaire au rapport verbal et aux réponses physiologiques périphériques et reflète en partie l'activation des voies spinothalamiques. Toutefois, ce canal expressif serait sous le contrôle de mécanismes régulateurs préfrontaux qui auraient essentiellement pour fonction d'inhiber ces réponses en fonction de facteurs socio-contextuels. Ces résultats démontrent comment les différentes réponses évoquées par des stimulations nociceptives douloureuses aiguës fournissent des informations complémentaires indispensables à la compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la douleur et sa régulation. Les informations provenant de ces différentes réponses pourraient fournir des indications physiopathologiques dans différentes conditions cliniques.

## La neuro-imagerie de la douleur

Depuis une vingtaine d'années, les méthodes d'imagerie médicale contribuent significativement à l'avancement des connaissances sur les mécanismes neurologiques qui sous-tendent l'expérience de la douleur chez l'humain. La tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) procurent des mesures indirectes de l'activité neuro-physiologique du cerveau. Dans la plupart des études, les mesures effectuées reposent sur un couplage entre l'activité neuronale et une réponse vasculaire cérébrale locale<sup>1</sup>. La notion d'activation dans ces études doit donc être interprétée prudemment comme une augmentation globale d'activité sans que l'on puisse toutefois spécifier les mécanismes neurophysiologiques et neurochimiques précis sous-jacents.

Dans ce bref résumé de la littérature en neuro-imagerie fonctionnelle de la douleur, les activations cérébrales produites par des stimuli nociceptifs et associées à la douleur aiguë sont d'abord décrites en lien avec les connaissances sur l'anatomie des voies de projections nociceptives. La notion de « matrice cérébrale de la douleur » est ensuite discutée à la lumière des critères de sensibilité et de spécificité des patrons d'activations. Enfin, il est proposé que les activations cérébrales évoquées pendant la douleur soient analysées et interprétées selon le rôle potentiel de différents sous-

systèmes fonctionnels impliqués dans la régulation des réponses nociceptives somato-motrices, viscéro-motrices ainsi que de l'expression faciale de la douleur.

## Activité cérébrale évoquée par un stimulus nociceptif douloureux

### Nociception et voies ascendantes de la douleur

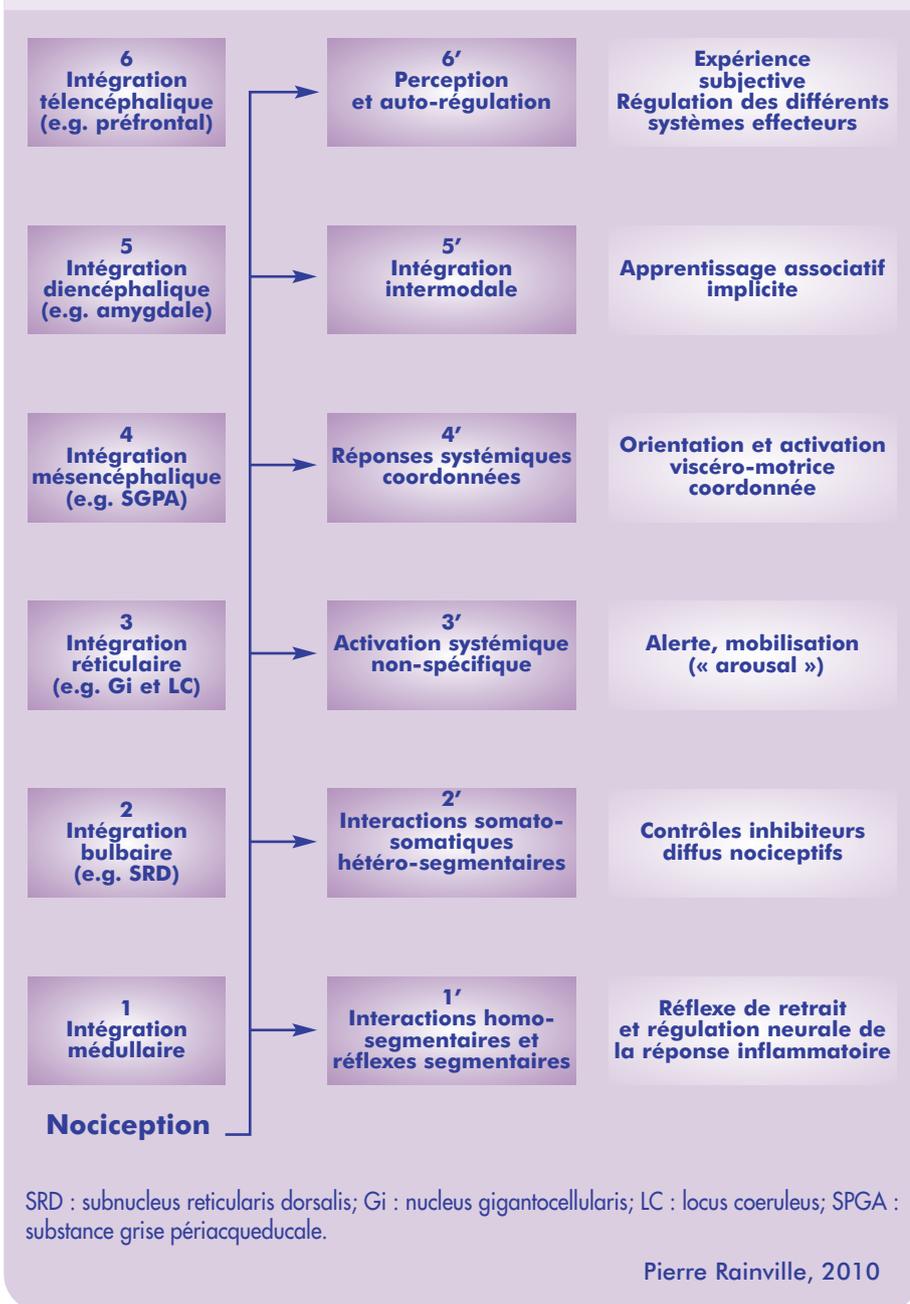
L'application des méthodes d'imagerie fonctionnelle à l'étude de la douleur chez l'humain s'appuie solidement sur les connaissances fondamentales acquises dans des études animales sur les voies de transmission et d'intégration de l'information nociceptive dans le système nerveux central. Ainsi, l'examen et l'interprétation des activations cérébrales sont prioritairement dirigés vers les régions qui reçoivent l'information de la corne dorsale de la moelle épinière, premier site d'intégration centrale des messages nociceptifs. L'état des connaissances sur les voies ascendantes de transmission de l'information nociceptive a été décrit récemment dans un texte de Bernard et Villanueva<sup>3</sup>, et est résumé schématiquement à la Figure 1. Ces voies incluent des projections des couches superficielles et profondes de la corne dorsale vers le bulbe rachidien (par exemple vers le noyau subreticularis dorsalis), le pons et le mésencéphale (e.g. noyau parabrachial et substance grise périaqueducule), ainsi que vers plusieurs noyaux du thalamus. Plusieurs relais du tronc cérébral envoient ensuite des projections ascendantes vers le diencephale (noyaux

intralaminaire et médian du thalamus, hypothalamus et amygdale). Enfin, ces différents noyaux diencephaliques entretiennent des relations réciproques étroites avec des territoires corticaux spécifiques (par exemple les projections entre l'amygdale le cortex préfrontal médian).

Des données récentes chez le primate documentent plus particulièrement les projections ascendantes de la corne dorsale à l'aide d'une technique de traçage antérograde trans-synaptique<sup>4</sup>. Cette étude démontre que les régions corticales somesthésiques primaires et secondaires, le cortex de l'insula et le cortex cingulé antérieur, contiennent des neurones qui reçoivent des projections directes de la voie spinothalamique. Le cortex préfrontal est également une cible de projections ascendantes activées via un relais supplémentaire dans le noyau parabrachial (voie spinoparabrachiale) et le thalamus (noyaux médian et intralaminaire). Enfin, d'autres études montrent des liens anatomiques importants entre l'amygdale, l'insula<sup>5</sup>, et les régions préfrontales<sup>6</sup> qui pourraient jouer un rôle important dans la douleur (e.g. <sup>7</sup>). En somme, les voies de transmission nociceptive sont généralement regroupées en voies di-synaptiques spinothalamo-corticales (relais spinal et thalamique) que l'on associe généralement à l'expérience subjective de la douleur, et plusieurs voies multi-synaptiques qui incluent des sites additionnels d'intégration bulbaire, réticulaire, mésencéphalique et diencephalique avant d'atteindre différents territoires corticaux.

Les résultats d'études de neuro-imagerie fonctionnelle ont été compilés au fil des ans et intégrés dans quelques articles. Le plus exhaustif de ceux-ci est publié dans *European Journal of Pain* en 2005.<sup>8</sup> Cet article décrit des activations induites par l'application de stimulations nociceptives aiguës (e.g. thermiques, mécaniques...) dans chacune des régions corticales ciblées par la voie spinothalamique : aires somesthésiques primaire (SI) et secondaire (SII; opercule pariétal), l'insula de Reil (INS), et le cortex cingulé antérieur (CCA). Diverses études électrophysiologiques sont également recensées dont les résultats démontrent l'activation électrophysiologique de ces régions pendant la douleur chez l'humain. Des activations sont également notées dans le cortex préfrontal, le cortex moteur, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pariétal postérieur. Une activation sous-corticale est également détectée dans

**Figure 1 : Niveaux d'intégration de l'information nociceptive dans le système nerveux central, rôle fonctionnel prépondérant apparaissant à chaque niveau et réponses correspondantes.**



## Sensibilité des activations cérébrales à la douleur

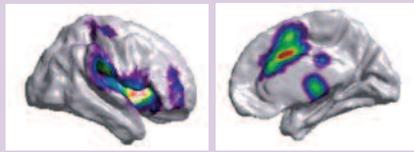
La sensibilité d'un test correspond à sa capacité de détecter la présence d'une condition donnée, tel que déterminé par un critère reconnu universellement (étalon-or). Dans le contexte de l'imagerie de la douleur, cette mesure de référence correspond généralement au rapport subjectif de douleur et l'on se demandera par exemple quelles sont les régions cérébrales qui ont la plus forte probabilité d'être activées par des stimuli qui produisent une douleur aiguë, telle que rapportée par les participants. Une méta-analyse quantitative a été effectuée récemment pour examiner cette question en combinant les résultats de 130 études de TEP et IRMf publiées de 1991 à 2008.<sup>16</sup> Comme les recensements antérieurs de la littérature, cette approche combine les résultats d'études ayant recours à des tests douloureux très diversifiés (e.g. distension de l'œsophage, stimulation thermique cutanée de la jambe...). Toutefois contrairement aux recensements antérieurs, cette méta-analyse a permis d'estimer la probabilité d'observer une activation significative pendant la douleur en tenant compte des localisations précises (i.e. voxel-par-voxel) des foyers d'activation rapportés dans l'ensemble des études. Les résultats produits par cette analyse révèlent ainsi les endroits précis du cerveau qui présentent la plus grande sensibilité à la présence de douleur, sans tenir compte du type de douleur produite ou de sa localisation.

Les résultats de la méta-analyse confirment l'activation thalamique robuste ainsi que les activations des cortex SI, SII, INS et CCA (Figure 2).<sup>16</sup> De plus, une probabilité significative d'observer une activation a été démontrée dans plusieurs sites préfrontaux et sous-corticaux (en particulier dans le putamen et le cervelet). Les recensements systématiques (mais non-quantitatifs) antérieurs<sup>8</sup> montraient une activation fréquente de chacune de ces régions et cette méta-analyse confirme que les activations rapportées dans ces études se superposent spatialement à l'intérieur de ces structures cibles. Les résultats confirment également la plus grande sensibilité de l'INS et du CCA à la présence de douleur aiguë. Toutefois, l'observation d'une grande sensibilité de plusieurs sites d'activation à la présence de douleur n'est pas suffisante pour conclure qu'il y a une « relation d'identité » entre ces activations et la douleur. En effet, la grande sensibilité de plusieurs régions à la présence

certaines études au niveau du thalamus et, plus rarement au niveau de l'amygdale (AMY) (e.g.<sup>9</sup>), du cervelet (e.g.<sup>10-12</sup>), des noyaux gris centraux (e.g.<sup>13</sup>), et de l'hypothalamus et du tronc cérébral (e.g.<sup>14</sup>). La relation entre l'activité dans ces différentes régions et le niveau de douleur ressenti par les participants a également été examinée par différentes approches expérimentales. Ces observations ont appuyé la notion d'une « matrice céré-

brale de la douleur » [« pain (neuro)matrix » ou « pain processing network »], un réseau cérébral distribué dont l'activité est associée à la douleur. Cette idée fondamentale à la théorisation de Melzack<sup>15</sup>, soulève toutefois des questions fondamentales sur la relation d'identité entre la douleur et l'activité dans ce réseau cérébral. Pour mieux comprendre cette relation on peut s'appuyer sur deux notions simples: la sensibilité et la spécificité.

**Figure 2 : Résultats d'une méta-analyse quantitative des activations cérébrales évoquées par la douleur**<sup>16</sup>



Les couleurs indiquent les régions qui présentent les plus hautes probabilités d'observer une activation dans des études de douleur aiguë chez des participants en santé. L'image de gauche montre des foyers maximum dans l'insula et sur la face latérale de l'hémisphère droit (cortex préfrontal et région sensori-motrice centrale). L'image de droite montre des pics de probabilité dans le thalamus et dans le cortex cingulé (maximum en rouge dans le CCA) ainsi que dans les cortex adjacents qui incluent l'aire motrice supplémentaire. Études compilées jusqu'en 2008 avec la méthode « coordinate-based activation likelihood estimation » ; voir <http://brainmap.org/ale/>

Duerden et al. (IASP 2008)

de douleur n'implique pas que ces régions jouent un rôle spécifique dans la douleur.

## Spécificité des activations cérébrales évoquées pendant la douleur

Bien que l'on reconnaisse généralement le caractère unique de l'expérience douloureuse par rapport aux autres expériences sensorielles ou émotionnelles, il n'est pas complètement clair que ceci se traduise par un patron d'activation cérébrale unique et distinctif en imagerie cérébrale fonctionnelle. La dimension sensorielle somatique est évidemment un aspect primordial de la douleur. Toutefois, bien que les régions somesthésiques reçoivent les influx de la voie spinothalamo-corticale et qu'elles contiennent des neurones nociceptifs<sup>4</sup>, il n'est pas clair que les activations observées en neuro-imagerie fonctionnelle soient spécifiques à la douleur. En effet, des stimulations non-nociceptives nouvelles ou particulièrement saillantes peuvent également produire des activations dont l'intensité peut être comparable aux activations produites par des stimulations douloureuses.<sup>17</sup> De même, le cortex cingulé antérieur et l'insula antérieure sont des régions multi-senso-

rielles associées à un ensemble de processus impliqués dans la régulation cognitive et émotionnelle<sup>5,18-21</sup>. L'activation de ces régions est également observée en réponse à des stimuli saillants mais non-douloureux dans la modalité auditive, visuelle, ou somesthésique<sup>17, 22</sup>. Des plus, des études ayant recours à la méthode des potentiels évoqués corticaux arrivent à des conclusions similaires soulignant que les réponses douloureuses peuvent s'expliquer par une activation somesthésique évoquée par une stimulation très saillante mais pas nécessairement douloureuse<sup>23</sup>. Ces observations suggèrent que le patron d'activation associé à la douleur reflète l'activation d'un réseau fonctionnel impliqué dans la détection et l'évaluation d'informations sensorielles pertinentes et dans la mobilisation des ressources physiologiques et cognitives de l'organisme. Ces observations mettent ainsi en doute l'hypothèse, parfois explicite mais le plus souvent implicite, d'une matrice cérébrale dédiée aux mécanismes douloureux<sup>24,25</sup>. Ainsi la notion de matrice de la douleur devrait renvoyer à une activation de systèmes fonctionnels impliqués dans la douleur mais pas nécessairement spécifiques à celle-ci. Notons néanmoins que ceci n'est pas incompatible avec une spécificité neuro-fonctionnelle de la douleur au niveau des réseaux neuronaux à l'intérieur de chacune des régions qui constituent les réseaux de traitement de l'information somesthésique et de valorisation de l'information sensorielle saillante.

## Activité cérébrale associée aux réponses douloureuses et nociceptives

L'analyse fonctionnelle des réseaux cérébraux impliqués dans la douleur dépasse le simple examen des activations évoquées par des stimuli nociceptifs. En effet, les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle tentent généralement de mettre en relation ces activations avec les réponses des participants. Dans la majorité des études, la douleur auto-rapportée sur une échelle subjective d'intensité constitue la principale mesure utilisée. Ce choix est justifié par l'importance cruciale de cette mesure considérée comme l'étalon-or de l'expérience douloureuse. On considère généralement que cette expérience subjective de la douleur reflète l'activation de la voie spinothalamo-corticale et conséquemment, on s'intéresse généralement en priorité aux activations observées dans les cibles corticales de ce système. Toutefois, cette mesure reflète vraisemblablement le résultat des multiples

étapes d'intégration du signal nociceptif aux différents niveaux du système nerveux central, et pas simplement la transmission passive du signal au niveau spinal et thalamique.

À chacun des niveaux d'intégration du signal nociceptif dans le système nerveux central, différentes autres réponses peuvent également être déclenchées (Figure 1). Ainsi, l'intégration des signaux provenant des afférences primaires dans la corne dorsale médullaire activera non seulement les voies nociceptives ascendantes mais pourra également déclencher des réflexes spinaux qui peuvent être mesurés aux niveaux des organes effecteurs en périphérie. Au niveau du tronc cérébral, on trouvera également des sites d'intégration bulbaire essentiels pour la régulation des interactions somato-somatiques hétérosegmentaires, mais également des sites réticulaires impliqués dans la production de réponses systémiques non-spécifiques (e.g. activation autonome), et des sites mésencéphaliques impliqués dans la production de réponses systémiques coordonnées (e.g. patrons de réponses viscéro-motrices émotionnelles).<sup>26-28</sup> Enfin, au niveau du diencephale et du télencéphale, on trouvera des réseaux d'intégration intermodaux impliqués dans la régulation des réponses hormonales (hypothalamus), dans diverses formes d'apprentissage associatif (par ex. l'amygdale), et dans la régulation psychologique de l'expérience et de la communication de la douleur. Ces sites d'ordre supérieur exercent également une influence régulatrice sur les systèmes d'intégration des niveaux inférieurs.

## L'évaluation auto-rapportée de l'expérience douloureuse

La manipulation la plus simple et directe de l'expérience douloureuse s'appuie généralement sur une modification précise et contrôlée de l'intensité du stimulus pour vérifier si les réponses cérébrales sont effectivement proportionnelles au stimulus et à la douleur rapportée par les participants<sup>29-31</sup>. Ces recherches ont confirmé que la douleur produite par ces stimulations est généralement proportionnelle à l'augmentation des réponses corticales dans les régions S1, S2, l'insula, le CCA et dans l'aire motrice supplémentaire. Ces résultats témoignent de la correspondance entre le niveau d'activation des voies nociceptives par le stimulus et l'expérience subjective de la douleur. Par ailleurs, certaines sous-régions présentent également des augmentations monotones qui ne codent toutefois pas nécessairement linéairement l'intensité perçue de la

douleur. Par exemple, alors que le CCA présente généralement une réponse proportionnelle à la douleur, certains secteurs présenteraient une augmentation graduelle aux stimulations non-douloureuses et douloureuses, ou une augmentation principalement au niveau du seuil de douleur qui ne croît pas davantage au-delà du seuil<sup>32</sup>. Ainsi, certaines sous-régions pourraient être essentiellement sensibles à l'occurrence de douleur (seuil) alors que d'autres coderaient plus spécifiquement l'intensité du stimulus ou de la douleur.

La relation entre l'activité cérébrale et l'expérience subjective de la douleur concerne aussi les différences interindividuelles observées lors de l'application d'un stimulus d'intensité constante et bien contrôlée, ainsi que les variations spontanées ou induites par différentes manipulations expérimentales dans des paradigmes expérimentaux intra-individuels. Par exemple, il a été clairement démontré que les individus rapportant une plus grande sensibilité douloureuse sur une échelle visuelle analogique lors de l'application de stimulations d'intensité constante présentent une activation plus importante dans des régions corticales impliquées dans la douleur (p. ex dans S1 et le CCA)<sup>33</sup>. Ces résultats sont extrêmement importants car ils indiquent que les différences inter-individuelles dans les rapports subjectifs de douleur ne reflètent pas simplement des différences dans l'utilisation des échelles de mesure de douleur (i.e. biais d'évaluation) mais témoignent en bonne partie de réponses neurophysiologiques différentes dans l'activité de régions cérébrales impliquées dans la douleur.

Les multiples études expérimentales s'intéressant à la modulation psychologique de la douleur appuient également ces conclusions sur le rôle de différentes régions cérébrales dans l'encodage des signaux nociceptifs qui se traduit par une expérience subjective de douleur. En effet, la modulation de la douleur par l'hypnose, l'attention, les attentes (e.g. analgésie placebo) et les émotions produit généralement des changements dans l'activation cérébrale dans un ou plusieurs secteurs cibles des voies ascendantes nociceptives, et en particulier dans les territoires recevant des afférences spinothalamo-corticales (voir le Tableau 3 dans Apkarian et al., 2005<sup>8</sup>). Ces études suggèrent également que différentes manipulations psychologiques peuvent agir sur différents secteurs de ce réseau (e.g.<sup>34,35</sup>).

Au-delà de la modulation des réponses noci-

ceptives, les études s'intéressant à la modulation psychologique de la douleur examinent également les régions potentiellement impliquées dans le déclenchement des effets modulateurs. Ces analyses révèlent des activations préfrontales lors de la modulation hypnotique (e.g.<sup>36,37</sup>), attentionnelle (e.g.<sup>38,39</sup>), ou placebo (e.g.<sup>40-42</sup>). De plus, plusieurs de ces études montrent également des activations mésencéphaliques pendant l'analgésie. Ces activations sont généralement interprétées comme le reflet de l'activation des mécanismes de contrôle descendant de la douleur<sup>43</sup>. Cette interprétation est certes plausible mais les données d'imagerie cérébrale sont insuffisantes pour déterminer si ces activations impliquent effectivement une activation des systèmes cérébro-spinaux affectant l'activité nociceptive spinale, tel que postulé par Melzack et Wall<sup>44</sup> et Melzack et Casey<sup>45</sup> il y a plus de 40 ans.

#### Relation entre l'activité nociceptive spinale et l'activité cérébrale

Au niveau spinal, l'intégration des informations nociceptives peut déclencher une réponse de retrait concurrente à l'activation des voies nociceptives ascendantes qui activeront les centres supérieurs. L'activation sensori-motrice spinale peut être induite par une brève stimulation électrique du nerf sural ou du territoire cutané correspondant qui déclenchera une activation rapide des muscles fléchisseurs de la jambe (réflexe RIII; latence de 80-90ms). Depuis maintenant plus de 30 ans, ce modèle expérimental est utilisé dans différents contextes cliniques et expérimentaux pour étudier la nociception spinale et les mécanismes de contrôles descendants.<sup>46,47</sup>

Il a été démontré plus haut que les différences interindividuelles dans l'activation cérébrale reflètent au moins en partie les différences interindividuelles dans l'expérience subjective de la douleur. De plus, certaines de ces différences cérébrales pourraient vraisemblablement refléter l'intégration spinale des signaux nociceptifs dont témoigne la variabilité interindividuelle dans la réponse réflexe spinale. En effet, lorsque l'on examine les réponses cérébrales aux stimulations électriques utilisées pour évoquer le réflexe de retrait, on trouve que l'amplitude des réponses de certaines régions est proportionnelle au gain des réponses spinales mesuré par l'amplitude du RIII alors que d'autres régions présentent une activation qui correspond plus spécifiquement à l'évaluation subjective de la douleur.<sup>48</sup> La réponse du cortex cingulé anté-

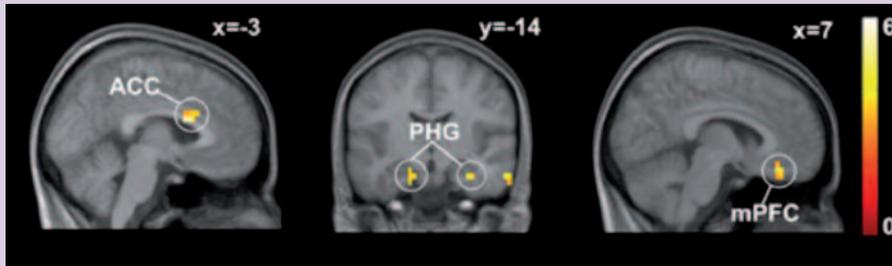
rieur est particulièrement intéressante à cet égard (Figure 3a, p. suivante). En effet, cette région reçoit les signaux nociceptifs par les voies spinothalamo-corticales et son niveau d'activation est généralement associé à l'expérience subjective de douleur, en particulier dans la partie supracalleuse moyenne sur l'axe antéropostérieur (e.g.<sup>34,32</sup>). Par contre, les activations sensorimotrices spinales mesurées par le RIII sont mieux corrélées avec les réponses plus postérieures dans le CCA, dans un territoire cortical qui est directement impliqué dans la régulation des réponses motrices<sup>4</sup>. Évidemment, la réponse réflexe spinale est très rapide et ne dépend pas directement de l'activation du CCA. Toutefois, cette activation proportionnelle à la réponse spinale semble particulièrement pertinente à la régulation sensori-motrice et pourrait refléter une relation privilégiée entre des niveaux successifs d'intégration sensori-motrice organisés de façon hiérarchique en accord avec les modèles classiques d'organisation du système nerveux central.

#### Corrélatés cérébraux de la modulation expérimentale du réflexe spinal de retrait

La mesure du réflexe de retrait dans des études de neuro-imagerie de la douleur nous a également permis de mettre en évidence des effets modulateurs qui n'étaient pas détectés par les évaluations subjectives de douleur. Dans deux études récentes, nous avons examiné la modulation expérimentale de la douleur et du réflexe RIII par la contre-irritation et par les émotions chez des participants en bonne santé. »

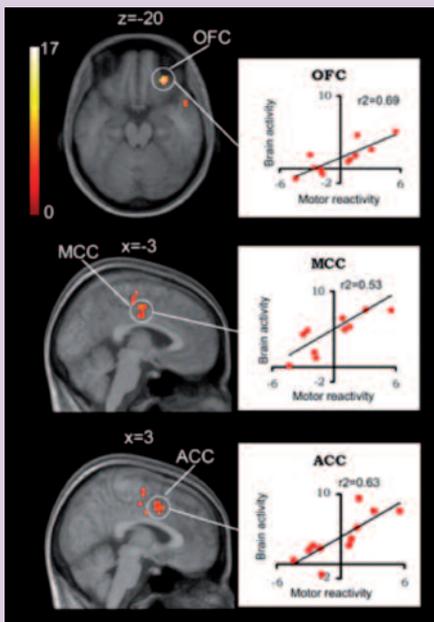
• Dans la première étude, une série de brèves stimulations électriques ont été appliquées à la cheville pour évoquer une douleur aiguë et une réponse réflexe de retrait de la jambe (RIII). Puis, après quelques minutes, une stimulation froide douloureuse soutenue a été appliquée sur le pied controlatéral à celui stimulé électriquement pour produire le phénomène bien connu d'analgésie par contre-irritation. Dans cette étude, les participants ont rapporté une diminution robuste de la douleur induite par la stimulation électrique mais seuls certains participants ont également présenté une diminution significative de l'amplitude du RIII qui suggère une activation variable des contrôles inhibiteurs descendants<sup>26</sup>. L'analyse des changements d'activation cérébrale a démontré que les régions activées par les stimulations électriques montrent effectivement une baisse

**Figure 3a : Activation cérébrale évoquée par des stimulations électriques et dont l'amplitude est proportionnelle à la douleur rapportée par les participants dans une analyse de covariance révélant l'activité corrélée spécifiquement à cette mesure perceptive de la douleur.<sup>48</sup>**



ACC : cortex cingulé antérieur; PHG : gyrus parahippocampique; mPFC : cortex préfrontal médian.

**Figure 3b : Activation cérébrale évoquée par des stimulations électriques et dont l'amplitude est proportionnelle à celle du réflexe nociceptif de retrait (RIII) dans une analyse de covariance ciblant spécifiquement ces réponses nociceptives.<sup>48</sup>**



Notons que les activations du cortex cingulé sont observées dans des territoires plus postérieurs que celles associées à la composante perceptive (Figure 3a).

Par ailleurs, certaines régions (CCA et OFC) présentaient également une réponse corrélée négativement à l'amplitude des réponses électrodermales évoquées par les chocs (pas illustrée ici).

Ceci démontre que les différences interindividuelles dans la perception et dans la réactivité motrice et autonome à la douleur reflètent des mécanismes cérébraux dissociables et potentiellement en compétition.

OFC : cortex orbitofrontal ;  
MCC : cortex cingulé moyen ;  
ACC : cortex cingulé antérieur.

cortex préfrontal. Ces différences suggèrent que la modulation de la douleur par la contre-irritation ne reflète pas simplement une activation des voies descendantes de régulation des réponses nociceptives spinales qui se répercute de façon passive sur la transmission nociceptive par les voies spino-thalamo-corticales. Ces effets pourraient refléter une co-activation de plusieurs mécanismes régulateurs dont certains affecteront davantage les réponses spinales et d'autres contribueront plus directement à la modulation de l'expérience de douleur.

- Dans une seconde étude, nous avons examiné l'effet de la modulation de la douleur et de la réponse RIII par des émotions induites par des images agréables et désagréables<sup>49</sup>. En accord avec les études antérieures (eg. <sup>50</sup>), les émotions négatives ont produit une augmentation de la douleur et de l'amplitude du RIII par rapport à la condition neutre et aux émotions positives. Comme pour l'étude examinant l'effet de la contre-irritation, la modulation de la douleur et du RIII était associée à des réseaux cérébraux au moins partiellement distincts. En effet, la modulation de la douleur était corrélée, entre-autres, avec l'activation de l'insula antérieure droite (Figure 4), tel que prédit par le modèle théorique de Craig qui propose un rôle prépondérant de cette région dans l'intégration des signaux somatiques à l'expérience émotionnelle<sup>51, 52</sup>. Par ailleurs, la modulation de la réponse RIII était corrélée aux réponses corticales somesthésique primaire et préfrontale ainsi qu'à plusieurs réponses sous-corticales dans le thalamus médian, l'amygdale, le tronc cérébral et le cervelet. Comme dans le cas de l'analgésie par contre-irritation, ces résultats suggèrent que la modulation de la douleur par les émotions ne reflète pas simplement une modulation des réponses nociceptives spinales, par l'activation des voies descendantes, qui se répercute de façon passive sur l'activation des voies spino-thalamo-corticales de la douleur qui contribuent à l'expérience de la douleur. Ces données suggèrent que les différentes mesures de nociception et de douleur témoignent de l'activation de circuits au moins partiellement dissociables. Ces observations démontrent la nécessité d'examiner les réponses nociceptives et la douleur dans toute leur complexité pour mieux apprécier les interactions potentielles entre multiples mécanismes régulateurs agissant aux différents niveaux du système nerveux central.

d'activité lors de l'analgésie par contre-irritation. Toutefois, l'examen plus détaillé des modifications associées à l'analgésie (évaluation subjective) ou à la modulation du RIII démontre une ségrégation au moins partielle des réseaux cérébraux plus spécifiquement associés à l'analgésie et à l'inhibition spinale. En effet, l'analgésie était prédite par l'activation du cortex orbitofrontal induite par la douleur froide soutenue et par une diminution des réponses aiguës aux stimulations électriques

dans les cortex somesthésique primaire, cingulé antérieur, préfrontal droit et dans l'amygdale. Par ailleurs, l'inhibition du RIII était prédite par l'activation soutenue induite par la douleur froide dans l'aire-motrice supplémentaire, le cortex somesthésique primaire, le cortex cingulé postérieur et le mésencéphale rostro-dorsal (possiblement la substance grise périacqueducale) ainsi que par une diminution des réponses aiguës aux stimulations électriques dans l'aire-motrice supplémentaire, l'insula et le

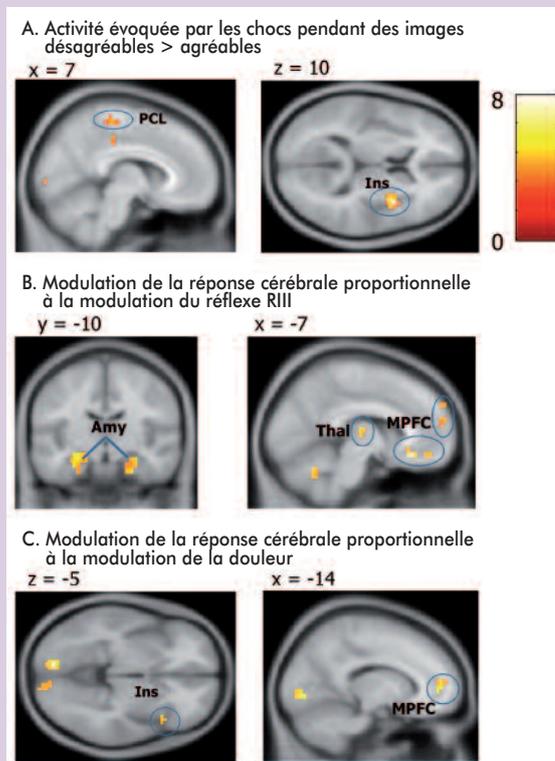
## Activations autonomes évoquées par la douleur

En plus des réponses réflexes spinales, la douleur aiguë s'accompagne d'une activation autonome détectable à l'électrocardiogramme, par la pléthysmographie, ou par des mesures électrodermales palmaires ou plantaires signalant une activation sympathique cutanée. Contrairement au réflexe RIII, ces réponses ne reflètent pas spécifiquement une activation nociceptive puisqu'elles peuvent être déclenchées dans différentes conditions physiologiques évoquant une réponse réflexe (e.g. inspiration profonde), par une stimulation non-nociceptive intense ou inattendue dans n'importe laquelle des modalités sensorielles (i.e. mise en alerte et orientation), ou par un stimulus évoquant une émotion. Néanmoins, ces réponses sont généralement très sensibles à l'occurrence d'une douleur aiguë et pourraient refléter l'activation de mécanismes de mise en alerte et de régulation émotionnelle pendant la douleur. Ces propriétés rappellent la discussion, ci-haut, de la sensibilité généralement reconnue et de la spécificité débattue des activations cérébrales évoquées pendant la douleur. Étant donné ces propriétés, ces mesures autonomes ne sont certes pas des outils de choix pour évaluer la douleur. Néanmoins, elles constituent des outils pertinents pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'intégration et la régulation des activations nociceptives s'appuyant sur des réseaux jouant des rôles fonctionnels non spécifiques à la douleur.

Nous avons récemment examiné la relation entre l'activité cérébrale et les réponses électrodermales évoquées par des stimuli nociceptifs dans deux études.

- Dans la première, les différences interindividuelles dans les réponses cérébrales étaient mises en relation avec les différences interindividuelles observées dans l'amplitude des réponses électrodermales évoquées par des stimuli thermiques douloureux et non-douloureux.<sup>61</sup> Plusieurs régions ciblées par les voies ascendantes sensorielles thermiques et nociceptives présentaient une activité proportionnelle à la réactivité sympathique des participants dans l'une ou

**Figure 4. Régions cérébrales dans lesquelles la réponse induite par un choc électrique douloureux est modulée par des émotions évoquées préalablement par des images.**



(A) La réponse aux chocs est plus grande dans le lobule paracentral (PCL) et l'insula (Ins) quand le participant voit des images désagréables que lorsqu'il voit des images agréables.

(B) La modulation de la réponse cérébrale aux chocs est proportionnelle à la modulation du réflexe spinal de retrait dans plusieurs régions dont l'amygdale (Amy), le thalamus (Thal), et le cortex préfrontal médian (MPFC).

(C) Par ailleurs, la modulation de la réponse cérébrale aux chocs est proportionnelle à la modulation de la douleur rapportée par les participants (échelle analogique) dans l'insula droite et dans le cortex préfrontal médian. Ces résultats confirment que les émotions modulent les réponses cérébrales nociceptives et démontrent que les différentes réponses produites (RIII et évaluation de douleur) sont associées à l'activation de sous-systèmes nociceptifs au moins partiellement distincts.

l'autre de ces conditions de stimulation (e.g. SI, SII, insula, CCA, et bulbe rachidien). Toutefois, l'activation des cortex SI et de l'insula était mieux corrélée à la réactivité sympathique dans la condition non-douloureuse. Ceci pourrait s'expliquer par une dominance des réponses sensorielles nociceptives ascendantes par rapport à l'effet moins important associé à la réactivité sympathique dans cette condition. Par ailleurs, une relation plus robuste avec la réponse électrodermale était observée dans la condition douloureuse par rapport à la condition non-douloureuse au niveau du CCA moyen, de l'amygdale, du thalamus et de l'hypothalamus (et dans une moindre mesure du cortex SII et du bulbe rachidien). Ainsi, la réponse sympathique cutanée pourrait refléter l'activité spinothalamo-corticale pendant des stimulations thermiques ainsi que l'activation de la voie spinoparabrachiale vers l'hypothalamus et l'amygdale dans la condition douloureuse. Cette interprétation est compatible avec le rôle de cette voie dans la régulation des réponses émotionnelles.

- Dans une seconde étude, les réponses céré-

brales produites par des stimulations électriques évoquant un réflexe RIII étaient examinées en lien avec l'amplitude des réponses électrodermales. Dans ce cas, l'analyse visait à explorer les activations spécifiquement associées aux réponses électrodermales, après avoir contrôlé les effets expliqués par les variations dans le réflexe RIII et dans les évaluations subjectives (analyses de covariance). Dans ce cas, les fluctuations intra-individuelles dans la réactivité autonome étaient corrélées à l'activation de l'insula et du CCA. Toutefois, l'examen des différences interindividuelles dans la réponse électrodermale a révélé un patron d'activation cérébrale tout à fait surprenant. En effet, la réponse évoquée par les stimuli électriques dans la région orbitofrontale (entre autres) était légèrement négative et, surtout, cette réponse était négativement corrélée aux différences interindividuelles dans l'amplitude de la réponse sympathique, tout en étant positivement corrélée aux différences interindividuelles dans l'amplitude des réponses RIII (Figure 3b). Prises conjointement dans un modèle de régression multiple, les différences interindividuelles dans les réponses motrices (RIII) et autonomes (réponse élec-

trodermale) permettaient de prédire la réponse orbitofrontale avec un très haut niveau de précision ( $R^2=0.93$ ). Cette relation inattendue est certes difficile à interpréter et mérite un examen plus approfondi dans des études ultérieures. Néanmoins, ces effets rappellent l'augmentation des réponses réflexes motrices (RIII) combinée à une diminution des réponses sympathiques observées chez des patients souffrant de démence<sup>62,63</sup>. Ces signes physiologiques cliniques pourraient s'expliquer par une atteinte préfrontale touchant les secteurs orbitofrontaux et entraînant une désinhibition des réponses motrices tout en diminuant la réactivité sympathique.

Ces études illustrent bien l'importance de considérer les multiples réponses physiologiques évoquées pendant la douleur pour mieux détecter et surtout interpréter le rôle fonctionnel des différentes régions activées par des stimulations douloureuses. Ces réponses physiologiques automatiques sont toutefois insuffisantes pour rendre compte de toute la complexité des réponses douloureuses.

## L'expression non-verbale de la douleur

À un niveau supérieur de cette hiérarchie des réponses nociceptives et douloureuses se trouvent des mécanismes impliqués dans l'expression comportementale de la douleur. Parmi ces réponses, l'expression faciale constitue l'une des canaux privilégiés de communication de l'expérience douloureuse<sup>64-66</sup>. Toutefois, ce canal expressif important est souvent négligé car il est soumis à des règles contextuelles, sociales et culturelles qui compliquent son interpréta-

tion. Nous avons récemment examiné le niveau d'expression faciale des participants dans un scanner d'imagerie par résonance magnétique pendant des stimulations thermiques douloureuses contrôlées. Dans cette étude, l'intensité des stimuli était ajustée individuellement pour contrôler les différences de sensibilité telles que rapportées par les évaluations subjectives des participants et nous permettre de tester spécifiquement les corrélats cérébraux de l'expression faciale de douleur<sup>67</sup>. En plus des activations prévisibles dans les cortex moteurs lors de l'expression faciale de douleur, deux effets importants ont été observés.

En premier lieu, l'analyse intra-individuelle des réponses aux stimuli successifs a montré que chez les individus qui présentent une expression faciale de douleur au moins occasionnelle, l'occurrence d'une telle expression au cours d'un essai reflète une activation plus importante dans plusieurs sites cérébraux tels que le thalamus, SI, SII, l'INS et le CCA (Figure 5a). Une réponse proportionnelle à l'expression faciale de douleur a également été observée dans SI et l'INS dans des analyses inter-individuelles examinant l'amplitude des réponses cérébrales selon le niveau d'expressivité faciale des participants (i.e. du plus stoïque au plus expressif). Notamment, ces effets étaient observés alors que le rapport subjectif de douleur ne signalait pas de différences dans l'expérience douloureuse. Ces observations indiquent que l'expression faciale de la douleur véhicule une information au moins partiellement indépendante du rapport subjectif et que ces deux réponses sont pertinentes à l'évaluation des activations nociceptives cérébrales. Ces canaux

de communication véhiculent des informations non-redondantes mais néanmoins toutes deux associées au moins en partie à l'activation des cibles corticales des voies spinothalamiques. Ceci confirme la validité de l'expression faciale, lorsqu'elle est présente, dans l'évaluation de la douleur et sa complémentarité par rapport aux échelles d'auto-évaluation. Toutefois, l'absence d'expression faciale ne devrait pas être interprétée simplement comme une moins grande sensibilité à la douleur.

La deuxième observation importante dans cette étude concerne certaines régions présentant une plus grande activation en absence d'expression faciale. Ces réponses étaient observées principalement dans les cortex préfrontaux chez les participants généralement stoïques (Figure 5b) ainsi que dans les essais sans expression faciale chez les personnes spontanément expressives. De plus, cette activation était significativement diminuée lorsque l'on demandait aux participants stoïques de communiquer leur expérience douloureuse volontairement par leur expression faciale. Ces résultats suggèrent que le stoïcisme pendant la douleur reflète vraisemblablement l'activation de mécanismes de suppression de l'expression faciale.

Sur le plan clinique, ces résultats sont importants car ils suggèrent que la présence spontanée d'expressions faciales de douleur signale effectivement une activation des systèmes neurophysiologiques impliqués dans l'expérience de la douleur. Toutefois, l'absence d'expression chez un patient qui rapporte une douleur intense sur des échelles auto-rapportées refléterait l'inhibition du canal expressif facial. Réciproquement, une expression faciale spontanée et intense de douleur chez un patient qui rapporte peu de douleur sur une échelle auto-rapportée pourrait signaler une douleur intense qui n'est pas adéquatement communiquée volontairement. Ceci est particulièrement important dans des populations présentant des limites au niveau de la communication verbale, pour lesquelles l'expression non-verbale est évidemment une voie alternative indispensable à la communication de la douleur. Ainsi, pour des niveaux comparables de douleur auto-rapportée, des personnes présentant des symptômes de démence ou des troubles cognitifs légers exprimeraient davantage la douleur par l'expression faciale.<sup>62, 63</sup> Les canaux non-verbaux de communication dans ce cas pourraient

## Examen de l'activité spinale : utilisation de l'IRM

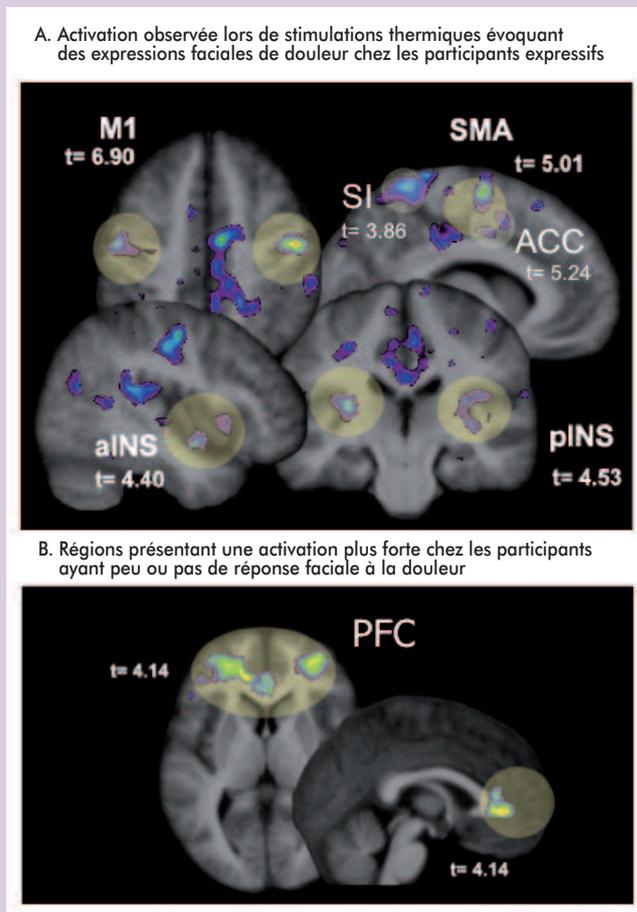
L'IRM a été utilisée depuis un peu plus de dix ans pour examiner l'activité spinale chez l'humain (e.g. <sup>53, 54</sup>).

Par exemple, une étude suggère que l'analgésie placebo implique une diminution de la réponse spinale telle que proposée par le modèle d'activation des contrôles descendants de la douleur par des facteurs psychologiques<sup>55</sup>. Toutefois, la très grande majorité de ces études publiées, y compris cette étude récente sur l'analgésie placebo, présentent des lacunes méthodologiques importantes sur le plan de la sensibilité, la résolution spatiale, le contrôle du bruit physiologique et le contrôle statistique de l'erreur de type I (faux positifs)<sup>56</sup>.

Les défis maintenant mieux connus de l'IRMf spinale sont l'objet d'examen plus systématiques par plusieurs groupes de recherche qui développent et appliquent des méthodes plus valides qui permettront d'évaluer et de mieux contrôler ces difficultés (e.g. <sup>57-60</sup>).

Il est probable que ces méthodes contribueront significativement à la compréhension des interactions cérébrospinales dans le contrôle nociceptif chez l'humain.

**Figure 5. Régions cérébrales dont l'activité reflète l'expression faciale de la douleur<sup>67</sup>.**



(A) Lors de stimulations thermiques successives de même intensité, l'occurrence de réponses faciales de douleur reflète une plus grande activation des cibles corticales des voies spinothalamo-corticales. Notamment, ces effets sont observés en absence de différences significatives dans les évaluations numériques de douleur entre les essais avec ou sans expression faciale.

(B) Les activations cérébrales évoquées par des stimuli thermiques jugés comparables sur une échelle d'évaluation de la douleur sont significativement plus grandes dans le cortex préfrontal (PFC) chez des participants peu ou pas expressifs. Ces réponses refléteraient des mécanismes actifs de suppression spontanée de l'expression faciale.

M1 : région précentrale; SI : région postcentrale; SMA : aire motrice supplémentaire; ACC : cortex cingulé antérieur; a/pINS : insula antérieure/postérieure; les valeurs t-maximum sont indiquées pour chacune des régions.

même constituer une méthode plus valide d'évaluation de la douleur dans les populations ayant une moins bonne capacité à prendre en compte les facteurs socio-contextuels dans la communication ou présentant une diminution dans l'efficacité des mécanismes de suppression de l'expression. Ainsi, l'expression non-verbale n'étant plus soumise à ces influences inhibitrices soutenues procurerait une mesure plus directe de l'activité

des systèmes nociceptifs cérébraux chez ces patients.

## Conclusions

L'étude du rôle fonctionnel des centres supérieurs du cerveau dans la douleur repose d'abord sur les connaissances anatomiques et physiologiques sur les systèmes nociceptifs. Les recherches en neuro-imagerie fonc-

tionnelle s'appuient ensuite essentiellement sur l'analyse des régions impliquées dans la perception et la modulation de la douleur. Cette analyse met en relation les activations cérébrales avec les réponses subjectives, telle que rapportée par les participants sur des échelles d'évaluation de la sensation de douleur ou des dimensions affectives inhérentes à l'expérience douloureuse. Cette approche est certes indispensable pour comprendre les mécanismes de la douleur mais elle ne rend pas compte de toute la complexité des réponses nociceptives. L'analyse des processus neurophysiologiques nociceptifs doit également considérer les multiples réponses qui accompagnent l'expérience douloureuse mais qui ne sont pas nécessairement encodées adéquatement dans le rapport subjectif.

L'activation neurophysiologique nociceptive s'exprime de diverses façons à chacun des niveaux d'intégration du système nerveux central. Dans ce bref résumé, nous avons mis en évidence des activations cérébrales associées aux réflexes moteurs spinaux, aux réponses sympathiques, et à l'expression faciale dans différents contextes expérimentaux. Chacune de ces réponses fournit une information complémentaire à l'évaluation subjective de douleur et permet de mieux apprécier le rôle fonctionnel et la complexité des mécanismes régulateurs de la nociception et la douleur dans le cerveau. Cette approche multivariée pourrait également contribuer à mieux comprendre les différences interindividuelles dans les réponses nociceptives et à raffiner l'analyse physiopathologique des différences observées dans la perception ou dans les réponses à la douleur dans différentes populations cliniques. ■

## Remerciements

Les recherches de PR sont financées principalement par le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), et par le Conseil national de recherche en sciences naturelles et génie (CRSNG) du Canada. Merci à Emma Duerden, Jen-I Chen, Miriam Kunz Mathieu Piché, et Mathieu Roy qui ont contribué à la préparation des figures 2 à 6.

## Bibliographie

1. Huettel S, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc; 2004.
2. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293(5528):311-315.
3. Bernard JF, Villanueva L. *Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs*. In: Bouhassira D, Calvino B, editors. *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Paris: Arnette; 2009:1-29.
4. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets mtor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009;29(45):14223-14235.
5. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996;22(3):229-244.
6. Sah P, Faber ES, Lopez de AM, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 2003;83(3):803-834.
7. Ji G, Sun H, Fu Y et al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J Neurosci* 2010;30(15):5451-5464.
8. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9(4):463-484.
9. Schneider F, Habel U, Holthusen H et al. Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiology* 2001;43(3):175-185.
10. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *Journal of Neurophysiology* 1996;76:571-581.
11. Xu X, Fukuyama H, Yazawa S et al. Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 1997;8(2):555-559.
12. Borsook D, Moulton EA, Tully S, Schmahmann JD, Becerra L. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects. *Cerebellum* 2008;7(3):252-272.
13. Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RSJ. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society of London, B Biological Sciences* 1991;244:39-44.
14. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P et al. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57(10):1166-1172.
15. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neurosciences* 1990;13:88-92.
16. Duerden EG, Fu JM, Rainville P, Duncan GH. Activation Likelihood Estimation Map of Pain-Evoked Functional Brain Imaging Data in Healthy Subjects: A Meta-Analysis. The 12<sup>th</sup> International Association for the Study of Pain (IASP) World Congress, Glasgow . 2008. Ref Type: Abstract
17. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage* 2010.
18. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(7):533-544.
19. Downar J, Mikulis DJ, Davis KD. Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation. *Neuroimage* 2003;20(3):1540-1551.
20. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol* 2002;87(1):615-620.
21. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci* 2000;3(3):277-283.
22. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV. Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *J Neurophysiol* 2009;101(2):875-887.
23. Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 2009;101(6):3258-3269.
24. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 2010;205(1):1-12.
25. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded A salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2010.
26. Villanueva L, Bourgeois L. Systèmes de modulation de la douleur. In: Bouhassira D, Calvino B, editors. *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Paris: Arnette; 2009:30-45.
27. Villanueva L, Fields HL. Endogenous central mechanisms of pain modulation. In: Villanueva L, Dickenson A., Ollat H, editors. *The Pain System in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians*. Progress in Pain Research and Management, Volume 31. Seattle WA: IASP Press; 2004.
28. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci* 1994;17(9):379-389.
29. Coghill RC, Sang CN, Maisog JMA, Iadarola MJ. Distributed representation of painful stimulus intensity in the human brain. *Society for Neuroscience Abstracts* 1997;23:439.
30. 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(3):431-445.
31. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *Journal of Neurophysiology* 1998;80(6):3312-3320.
32. Büchel C, Bornhoved 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(3):970-976.
33. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(14):8538-8542.
34. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968-971.
35. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001;86(1):402-411.
36. Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 1999;11(1):110-125.
37. Faymonville ME, Roediger L, Del Fiore G et al. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;17(2):255-262.
38. Valet M, Sprenger T, Boecker H et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 2004;109(3):399-408.
39. Frankensteiner UN, Richter W, McIntyre MC, Remy F. Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage* 2001;14(4):827-836.
40. Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303(5661):1162-1167.
41. Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006;120(1-2):8-15.
42. Watson A, El-Deredey W, Iannetti GD et al. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain* 2009;145(1-2):24-30.
43. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55(3):377-391.
44. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-978.

## Bibliographie

45. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, editor. *The Skin Senses*. Springfield Ill: Thomas; 1968:423-443.
46. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3(1):69-80.
47. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005;77(6):353-395.
48. Piché M, Arsenault M, Rainville P. Dissection of perceptual, motor and autonomic components of brain activity evoked by noxious stimulation. *Pain* 2010;149(3):453-462.
49. Roy M, Piche M, Chen JI, Peretz I, Rainville P. Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009.
50. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 2005;42(5):579-587.
51. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):655-66.
52. Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(1):59-70.
53. Yoshizawa T, Nose T, Moore GJ, Sillerud LO. Functional Magnetic Resonance Imaging of Motor Activation in the Human Cervical Spinal Cord. *NeuroImage* 1996;4(3):174-182.
54. Stroman PW, Nance PW, Ryner LN. BOLD MRI of the human cervical spinal cord at 3 tesla. *Magn Reson Med* 1999;42(3):571-576.
55. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009;326(5951):404.
56. Giove F, Garreffa G, Giulietti G, Mangia S, Colonnese C, Maraviglia B. Issues about the fMRI of the human spinal cord. *Magn Reson Imaging* 2004;22(10):1505-1516.
57. Figley CR, Stroman PW. Development and validation of retrospective spinal cord motion time-course estimates (RESPITE) for spin-echo spinal fMRI: Improved sensitivity and specificity by means of a motion-compensating general linear model analysis. *Neuroimage* 2009;44(2):421-427.
58. Piché M, Cohen-Adad J, Nejad MK et al. Characterization of cardiac-related noise in fMRI of the cervical spinal cord. *Magn Reson Imaging* 2009;27(3):300-310.
59. Maieron M, Iannetti GD, Bodurka J, Tracey I, Bandettini PA, Porro CA. Functional responses in the human spinal cord during willed motor actions: evidence for side- and rate-dependent activity. *J Neurosci* 2007;27(15):4182-4190.
60. Brooks JC, Beckmann CF, Miller KL et al. Physiological noise modelling for spinal functional magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage* 2007.
61. Dube AA, Duquette M, Roy M, Lepore F, Duncan G, Rainville P. Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage* 2009;45(1):169-180.
62. Kunz M, Mylius V, Scharmann S, Schepelman K, Lautenbacher S. Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain* 2009;13(3):317-325.
63. Kunz M, Mylius V, Schepelmann K, Lautenbacher S. Effects of Age and Mild Cognitive Impairment on the Pain Response System. *Gerontology* 2009.
64. Hadjistavropoulos T, Craig KD. A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behav Res Ther* 2002;40(5):551-570.
65. Craig KD, Prkachin KM, Grunau RVE. The facial expression of pain. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of Pain Assessment*. 2<sup>nd</sup> edition ed. New York: Guilford Press; 2001:153-169.
66. Williams AC. Facial expression of pain: an evolutionary account. *Behav Brain Sci* 2002;25(4):439-55.
67. Kunz M, Chen JI, Vachon-Preseau E, Lautenbacher S, Rainville P. Cerebral regulation of the facial expression of pain. The 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Chicago II, 17-21 oct. 2009.

## Brèves

### Retrait du marché du dextropropoxyphène

L'AFSSAPS envisage de retirer du marché français les spécialités contenant du dextropropoxyphène le 1<sup>er</sup> mars 2011, avant la fin du délai maximal de quinze mois demandé par la Commission Européenne en juin 2010.

Le retrait du dextropropoxyphène connaît un nouveau rebondissement. Nous vous annonçons il y a quelques mois que de nouvelles données américaines montraient qu'un risque cardiaque existait avec les spécialités contenant du dextropropoxyphène. D'après l'AFSSAPS, dans son communiqué de décembre, « les atteintes cardiaques observées avec le dextropropoxyphène étaient déjà connues en cas de surdosage. Cependant, les résultats de cette nouvelle étude suggéraient qu'un risque de modification de l'ECG (électrocardiogramme) pouvait exister chez les personnes âgées aux doses thérapeutiques maximales recommandées en France, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale ». Ces données, à l'origine transmises par la FDA (Food and Drug Administration), ont donc changé la donne.

Le délai maximal de quinze mois avant le retrait définitif des spécialités contenant du dextropropoxyphène, recommandé par la Commission

Européenne, va ainsi être écourté par l'AFSSAPS qui envisage son retrait du marché français au 1<sup>er</sup> mars 2011. Il s'agit des médicaments associant dextropropoxyphène/paracétamol et dextropropoxyphène/ caféine. Dans cette optique, et comme l'avait recommandé l'AFSSAPS dans ses différents communiqués, les médecins ne doivent plus débiter de nouveaux traitements qui contiendraient les associations citées ci-dessus et doivent réévaluer les patients déjà sous dextropropoxyphène afin de trouver une alternative thérapeutique.

Afin d'aider les médecins à trouver ces alternatives, l'AFSSAPS a réuni un groupe d'experts chargés d'établir de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur chez l'adulte. Ces dernières ont été actualisées et finalisées en novembre 2010 et sont disponibles via le site internet de l'Institut UPSA de la Douleur :

[www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org)





## Prix 2010 Institut UPSA de la Douleur/SFETD : "Le rôle du canal TRPA1 dans les douleurs neuropathiques chimio-induites"

Conformément à sa mission d'aider la recherche clinique et fondamentale dans le domaine de la Douleur, l'Institut UPSA de la Douleur (IUD) en partenariat avec la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) attribue annuellement une bourse de recherche à un jeune chercheur, choisi par le Comité Scientifique de la SFETD, et dont les travaux portent sur la douleur.

Cette année la bourse a été remise à **Lise Despoix**, le 19 novembre dernier, pour son projet de recherche sur « Le rôle du canal TRPA1 dans les douleurs neuropathiques chimio-induites ». Lise Despoix est une chercheuse post-doctorante non statutaire, diplômée d'un Doctorat en Sciences Biologiques et Médicales. À propos de son projet, Lise Despoix déclare : « le projet que je propose de réaliser vise à déterminer, par des approches complémentaires, moléculaires et comportementales, le rôle du canal TRPA1 dans l'hypersensibilité mécanique chimio-induite. Ce travail contribuera in fine à ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le cadre des neuropathies sensorielles qui surviennent chez les patients soumis à un traitement de chimiothérapie ». L'Institut UPSA de la Douleur tient à féliciter une nouvelle fois Lise Despoix pour ce projet et lui souhaite une pleine réussite dans sa réalisation.

INSTITUT UPSA  
DE LA DOULEUR

avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

[www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org)

Directeur de la Publication : Dr Éric Boccard

Rédacteur en Chef: Claude Dubray

Coordonnateur/Rédacteur Adjoint: Françoise Beroud  
Avec la participation de: Amélie Leclercq

Comité de Rédaction: Nadine Attal, Françoise Beroud,  
Jean-Marie Besson, Eric Boccard, Bernard Calvino, Alain Eschalié,  
Dominique Fletcher, Ivan Krakowski, Bernard Laurent,  
Nadine Memran, Jean-Paul Nguyen, Gisèle Pickering,  
Agnès Ricard-Hibon, Eric Serra, Richard Trèves, Jacques Wrobel

Conception-réalisation: A CONSEIL Paris - Tél.: 01 42 40 23 00  
N° ISSN: 1279-5933 - Dépôt légal: 3<sup>e</sup> trim. 2010

Institut UPSA de la Douleur: Association loi 1901 à but non lucratif,  
3 rue Joseph Monier - BP325 - 92506 Rueil-Malmaison Cedex.  
Tél.: 01 58 83 89 94 - Fax: 01 58 83 89 01  
Email: [institut.upsa@bms.com](mailto:institut.upsa@bms.com)

279011101



### Coupon d'abonnement



L'abonnement à nos publications est réservé aux professionnels de santé. Ainsi, pour être abonné à nos publications, il vous faut être inscrit à la partie réservée aux professionnels de santé sur notre site internet [www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org) (via la plate-forme sécurisée DocCheck). Cette inscription peut se faire soit directement sur notre site internet, [www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org), ou bien en nous retournant ce coupon lisiblement et intégralement rempli à :

Institut UPSA de la Douleur - 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex

Je souhaite avoir accès aux données protégées du site internet de l'Institut UPSA de la Douleur, disposer d'un mot de passe DocCheck (pour accès protégé) et recevoir gratuitement par courriel *La Lettre de l'Institut UPSA de la Douleur*

Merci de remplir ce formulaire en écrivant en LETTRES CAPITALES et en ne mettant qu'une lettre par case. Pour que votre inscription soit prise en compte, merci de remplir tous les champs demandés.

Titre:  M.  Mme  Dr  Pr

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Date de naissance (jj|mm|aa): \_\_\_\_\_ Sexe:  F  M

Profession: \_\_\_\_\_

Spécialité: \_\_\_\_\_

Secteur d'activité:  Ville  Hôpital Type d'adresse:  Cabinet/Pharmacie  Hôpital  Privée

Adresse: \_\_\_\_\_

Code postal: \_\_\_\_\_ Ville: \_\_\_\_\_

Pays: \_\_\_\_\_ Courriel: \_\_\_\_\_

L'Institut UPSA de la Douleur collecte vos coordonnées afin de vous permettre d'accéder à son site Internet et de recevoir la Lettre de l'Institut UPSA de la douleur par courriel. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 (art. 34 et s.) modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données qui vous concernent. Pour ce faire, vous pouvez vous adresser à : [institut.upsa@bms.com](mailto:institut.upsa@bms.com)