

COMMUNICATION

L'imagerie fonctionnelle de la douleur : de la réponse somatique à l'émotion

MOTS-CLÉS : IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE. NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE.
PERCEPTION DE LA DOULEUR

Functional imaging of pain: from the somatic response to emotions

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS): MAGNETIC RESONANCE IMAGING. FUNCTIONAL NEUROIMA-
GING. PAIN PERCEPTION

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Bernard LAURENT *

RÉSUMÉ

Les techniques d'imagerie fonctionnelle d'un sujet soumis à une expérience douloureuse (vécue, observée ou imaginée) sont encore du domaine de la recherche. Elles ont permis de progresser considérablement dans la connaissance du rôle du cerveau et du psychisme dans l'intégration et le contrôle de la douleur, d'en évaluer les modulations, mais aussi d'isoler certains dysfonctionnements en pathologie, en particulier lors des douleurs dites « fonctionnelles » sans support lésionnel. La dichotomie soma psyché est mise à mal par ces avancées et le concept de douleur psychosomatique doit être dépassé.

SUMMARY

Functional brain imaging in subjects experiencing pain (real, observed or imagined) has led to considerable progress in our understanding of the role of the brain and psyche in pain integration and control, as well as some forms of somatoform pain with no anatomical basis. This research is challenging not only the dichotomy between the soma and psyche, but also the concept of psychosomatic pain.

* INSERM Neuropain. CHU de St-Étienne ; e-mail : bernard.laurent@chu-st-etienne.fr

*Tirés à part : Professeur Bernard LAURENT, même adresse
Article reçu 26 mars 2013, accepté le 15 avril 2013*

Il n'est pas contestable que l'imagerie fonctionnelle a beaucoup fait progresser la recherche sur l'intégration corticale et les mécanismes de contrôle de la douleur. Il est beaucoup plus difficile d'en affirmer le rôle diagnostique ou l'aide pragmatique dans la prise en charge des patients. Le risque est même compte tenu de l'abondance des images très médiatisées de faire réapparaître une « néo-phrénologie » du cerveau dont on sait les simplismes et d'induire, chez les douloureux chroniques en quête légitime d'explications, de fausses réponses.

Une des principales vertus de l'Imagerie Fonctionnelle est pourtant son rôle pédagogique : elle révèle aux médecins et donc à travers eux aux patients, les mécanismes complexes de l'intégration douloureuse. Elle en souligne la complexité en confirmant l'indissociable unité psyché-soma, ce principe déjà énoncé pour les troubles somatoformes mais auxquels certains pratiquants de la médecine technique, restent réticents : le corps est représenté au niveau du cortex, l'imagerie mentale permet de modifier les représentations somatiques, l'intervention de techniques non médicamenteuses sollicite un contrôle endorphinique puissant validant les approches non médicamenteuses de la douleur chronique...

LES MÉTHODES

La connaissance du cerveau « actif » au cours d'une tâche ou en réponse à une stimulation repose sur l'analyse continue des modifications du débit sanguin (IRM fonctionnelle) ou de métabolisme (PETscan). On compare donc une situation de repos à une stimulation douloureuse par soustraction, ce qui va mettre en relief les zones de réception et d'intégration du message douloureux. Aucune des deux techniques d'imagerie fonctionnelle n'approche les performances temporelles de la neurophysiologie avec les potentiels évoqués nociceptifs par stimulation laser (PEL), qui permettent de suivre les étapes d'intégration d'une stimulation brève en quelques millisecondes. L'information nociceptive parvient dans le cortex pariétal (aire SII) et insulaire en 100-150 ms et dans la région cingulaire en 250 ms. La complémentarité des techniques est évidente et constitue la particularité de notre unité de recherche : l'électrophysiologie est performante en résolution temporelle, la TEP et l'IRMf en résolution spatiale ce qui a permis de définir une « matrice » de la douleur englobant toutes les régions qui répondent à une stimulation nocive en hiérarchisant leur ordre d'intervention. Dans notre équipe nous utilisons aussi des enregistrements intracérébraux lorsque des patients épileptiques sont implantés en stéréo-encéphalographie au niveau de zones de la matrice- douleur : on peut ainsi stimuler ces zones et déclencher des sensations douloureuses ou sur la même électrode enregistrer les réponses déclenchées par la stimulation nocive des membres. On s'est rapidement aperçu que les réponses de la matrice variaient peu selon le type de douleur expérimentale utilisée (chaleur, froid, pression, stimulation viscérale...) mais que le contexte modifiait les réponses lorsqu'on faisait varier les conditions d'anticipation, de distraction, d'émotion... y compris lorsqu'on

remplaçait la stimulation douloureuse physique par l'image de celle-ci (par exemple piqure ou visualisation de quelqu'un qui souffre...).

LA MATRICE CÉRÉBRALE DE DOULEUR, DE LA CARTE SOMATIQUE AUX CARTES COGNITIVES ET ÉMOTIONNELLES

Les premières études d'imagerie de la douleur datent des années 1990 et se sont multipliées, avec des protocoles de plus en plus sophistiqués (Figure 1) : on a successivement décrit la « matrice » de la douleur, puis découvert que certaines régions correspondaient à l'analyse somatique et d'autres à la réponse affective, que la modulation cognitive, émotionnelle ou anticipatoire était essentielle, enfin que les thérapeutiques antalgiques modifiaient les réponses tout comme les situations de douleurs chroniques. La douleur expérimentale va activer des zones de représentation somatique en particulier la zone pariétale S1 où le corps est représenté selon le schéma de Penfield avec une dimension corticale qui n'est pas proportionnelle à la surface corporelle mais à la fonction, ce qui explique l'étendue des représentations de la main, du pouce et de la langue alors que le tronc est faiblement représenté et les viscères absents. La région pariétale SII et surtout l'insula postérieure gèrent les données physiques du stimulus : cette analyse sensori-discriminative permet de localiser la stimulation, et de la qualifier afin de préparer la réponse la plus adaptée.

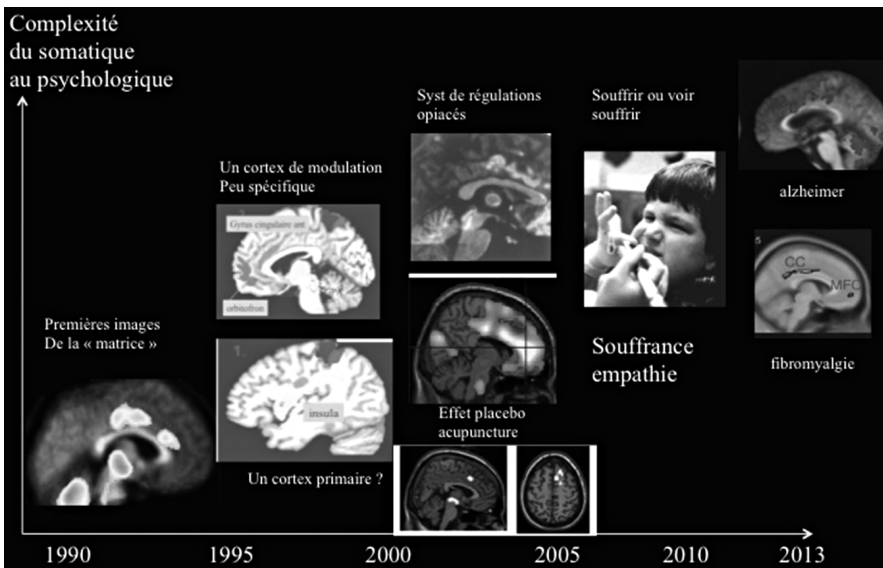


FIG. 1. — Évolution des travaux en imagerie cérébrale de la douleur : la matrice puis les systèmes de régulation opiacés et leur rôle dans la modulation endogène : placebo, acupuncture, hypnose... le phénomène d'empathie avec l'implication d'une partie de la matrice « cognitive et émotionnelle » et les implications dans la compréhension des douleurs chroniques en particulier somatoformes.

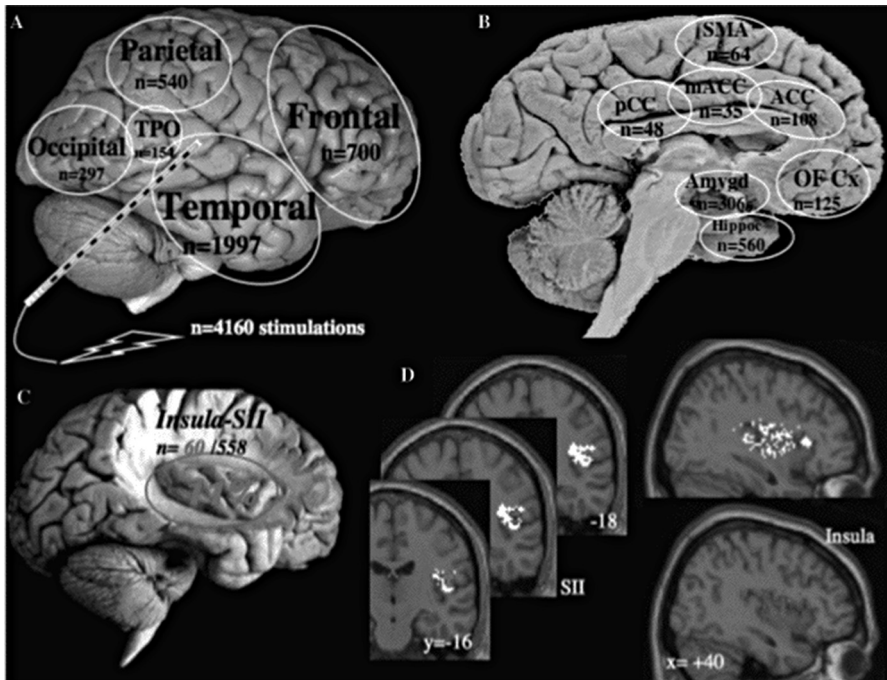


FIG. 2. — Analyse des stimulations corticales en fonction des territoires corticaux : A convexité, B coupe sagittale médiane, C les seules stimulations douloureuses sont dans l'insula postérieure et la région pariétale SII ; D représentation sur des coupes frontales normalisées des zones qui produisent la douleur ; légende : amygd:amygdale, pCC gyrus cingulaire postérieur, ACC gyrus cingulaire antérieur, SMA aire motrice supplémentaire, OF lobe orbitofrontal.

Le rôle de l'insula postérieure est essentiel, véritable réceptacle cortical des événements corporels en particulier douloureux : nous avons montré que les stimulations intracérébrales de cette zone peuvent déclencher des douleurs parfois intenses chez le sujet implanté, contredisant la notion classique établie par Penfield d'une stimulation corticale indolore [1]. Une stimulation laser corporelle engendre des réponses insulaires postérieures avec un délai proche de 150 ms sans la somatotopie précise de l'aire S1. La douleur générée par stimulation corticale peut être extrême et couvrir une zone corporelle, un hémicorps voire un corps entier (Figure 2) ; certaines épilepsies douloureuses dont les décharges sont enregistrées au niveau insulaire peuvent être traitées par électrocoagulation sur l'électrode d'enregistrement [2]. Ce premier niveau « somatique » de la matrice est complété d'un niveau moteur où les zones motrices indispensables au retrait ou à sa préparation sont activées.

Mais c'est le deuxième niveau de la matrice qui est le plus discuté car il est à la fois plus intégratif et seul à être lié à la souffrance exprimée : les réponses insulaires antérieures et cingulaires antérieures (Figure 2) sont proportionnelles au

désagrément ressenti lors de la stimulation expérimentale cotée en échelle visuelle analogique lors de l'IRMf ; ces mêmes zones vont répondre à l'imagerie mentale de la douleur ou à la vision de la douleur d'autrui. Face à une stimulation douloureuse donnée, la réponse cingulaire est en effet modulée par des paramètres autres que les caractéristiques physiques du stimulus : l'attention et l'anticipation douloureuses, l'hypnose qui l'atténue ou la fait disparaître ; la suggestion qui la renforce, la chronicité de la douleur... On peut ainsi définir un troisième niveau de matrice fronto- limbique non spécifique impliqué dans le traitement cognitif et émotionnel de la douleur : ces structures régulent les niveaux inférieurs et sont impliquées dans la douleur chronique ; beaucoup de travaux analysent la connectivité de ces zones avec l'insula et le thalamus avec l'hypothèse qu'une dérégulation ferait le lit des douleurs chroniques comme la fibromyalgie (Figure 3).

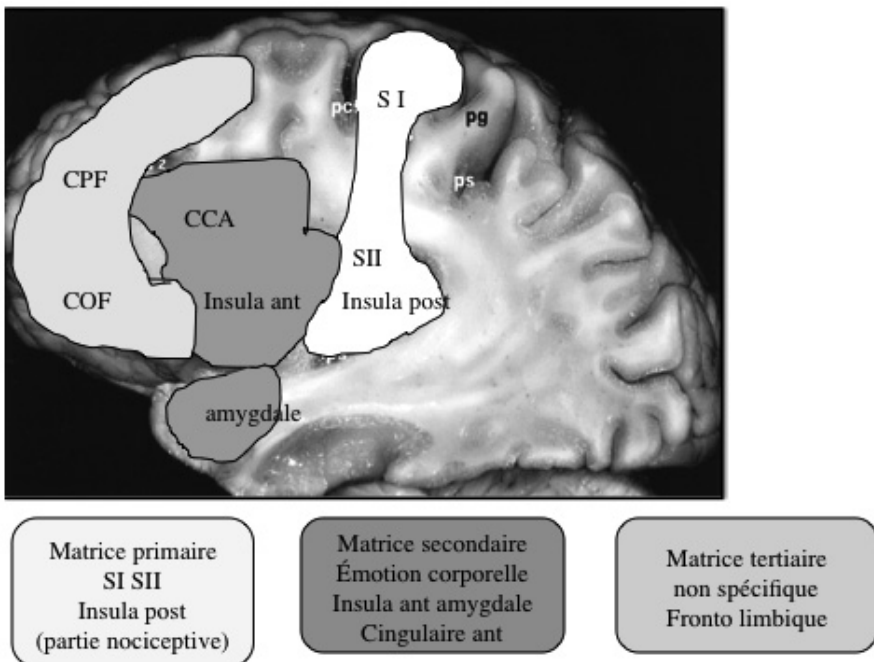


FIG. 3. — Représentation schématique de la matrice douleur et des 3 niveaux d'intégration.

La douleur aiguë, prototype d'une émotion corporelle (surprise, arrêt d'activité, fuite...) sollicite aussi les régions basales du lobe frontal (orbitofrontale) et la partie interne du lobe temporal (amygdale et hippocampe) indispensables à la mémorisation. Le néocortex est relié à l'ensemble de l'archéocerveau impliqué dans les réponses végétatives (hormonales, accélération du pouls, stress...). Le système amygdalien est en grande partie « implicite » réagissant de façon reflexe et conditionné, expliquant que le seul contexte d'une douleur (odeur, bruit, vision...) puisse déclencher une réponse de la matrice somatique.

Un débat est soulevé sur la spécificité de la matrice cognitive et émotionnelle de deuxième et troisième niveau qui apparaît identique pour des entrées sensorielles différentes : Mouraux [3] en comparant des stimulations auditives, visuelles, tactiles aux stimuli douloureux soulignent l'identité des réponses insulaires, cingulaires et frontales comme si la seule spécificité sensorielle était l'entrée des aires primaires qui se limitent pour la douleur aux aires pariétales S1, S2 et insulaires postérieures.

LE CONTRÔLE DE LA DOULEUR ET LES VOIES OPIACÉES ENDOGÈNES

Beaucoup de travaux ont visualisé les zones qui mettent en jeu le frein opiacé endogène (systèmes endorphiniques) en marquant les récepteurs grâce par exemple à la diprénorphine marquée que nous utilisons dans notre équipe au CERMEP [4] (Figure 4). Le contrôle inhibiteur des régions fronto médianes (cingulaires antérieures, périgénales et orbitofrontales) s'exerce sur des zones connues du tronc cérébral qui inhibent fortement l'entrée de la douleur au niveau de la moelle (substance grise périaqueducule SGPA). Ainsi on peut observer en IRMf que l'apparition ou même l'anticipation d'une douleur expérimentale connue (annonce visuelle) active la SGPA avec une forme de « pré-allumage » des systèmes inhibiteurs [5]. « Qui craint de souffrir souffre déjà de ce qu'il craint » disait Montaigne... Dans une douleur expérimentale répétée plusieurs jours de suite chez des témoins, l'activation périgénales est progressive, proportionnelle à la baisse de cotation d'échelle visuelle analogique lors des sessions douloureuses, prouvant une plasticité du système de contrôle et non pas comme on pouvait le supposer la constitution d'une hyperalgésie par sollicitation répétée [6].

Une autre approche consiste à visualiser, dans différentes situations de douleur et de repos, les récepteurs opiacés endogènes [4] et les neuromédiateurs comme la sérotonine ou la noradrénaline, en utilisant des ligands spécifiques. Toutes les régions où s'intègre la douleur « désagrément » et où naissent les contrôles descendants sont riches en récepteurs opiacés : thalamus, régions cingulaires et tronc cérébral (raphé et SGPA). En revanche, ces récepteurs sont absents au niveau pariétal SI et SII, lieu de l'analyse physique du stimulus. Il est singulier que beaucoup de techniques antalgiques de neuromodulation ou psychologiques au sens large (hypnose, suggestion, placebo...) activent les régions rostrales du gyrus cingulaire périgénales et orbitofrontale particulièrement riches en opiacés. La démonstration de cette capacité d'autogestion endorphinique de la douleur est une pédagogie utile pour les patients dépendant des antalgiques ou pour les médecins sceptiques sur les interventions non médicamenteuses.

IMAGINER LA DOULEUR C'EST DÉJÀ SOUFFRIR...

Toutes les réponses émotionnelles et cognitives de la matrice « intégrative » se voient aussi bien lors d'une douleur somatique perçue que dans une douleur anticipée ou

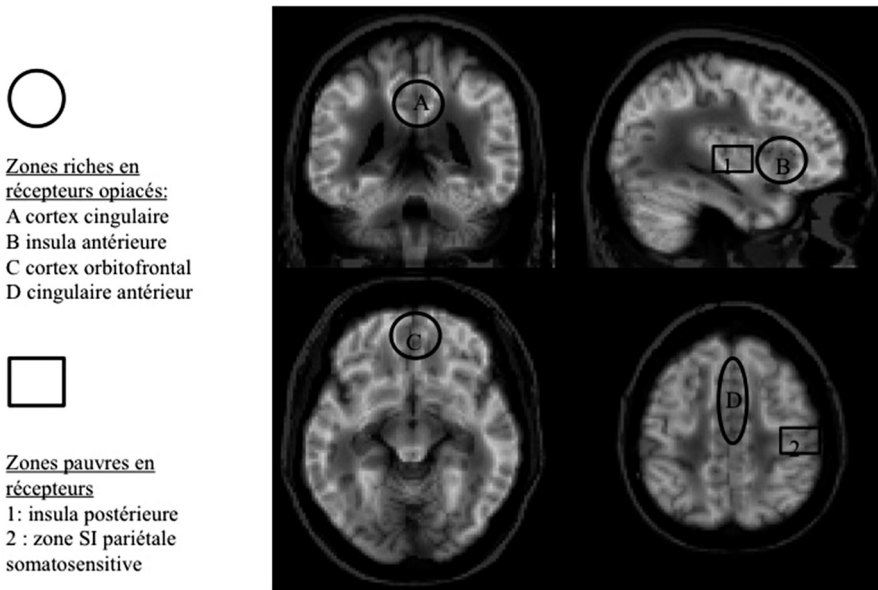


FIG. 4. — Distribution des récepteurs opiacés avec la ¹¹C-diprénorphine marquée chez 15 sujets normaux (CERMEP, Maarrawi et al 2007) : observer que la distribution se fait dans la matrice secondaire et surtout tertiaire et non pas dans la matrice primaire ; les cortex de contrôle de la douleur sont fronto-cingulaire antérieurs : cortex périgénuel et orbitofrontal.

imaginée : Derbyshire *et al.* [7] ont comparé une douleur expérimentale, une douleur imaginée ou induite en hypnose chez des normaux et la superposition des réponses dans la matrice est forte avec un gradient d'intensité entre la douleur réelle, suggérée par hypnose et imaginée ; seules les deux premières entraînent des réponses dans la matrice somatique ce qui confirme la puissance de l'induction hypnotique.

L'EMPATHIE ET LA REPRÉSENTATION MENTALE DE LA DOULEUR

De façon intéressante également : voir souffrir c'est déjà souffrir... et la visualisation de la douleur (vision d'un doigt coincé dans une porte, d'une extraction dentaire... etc.) « allume » la partie antérieure de la matrice (insula et cingulaire antérieur).

Beaucoup de travaux se sont intéressés au phénomène d'empathie dans une situation de miroir du sujet qui souffre. L'imagerie cérébrale a ainsi montré que le réseau cortical qui s'activait était très proche lorsqu'on souffrait ou si l'on visualisait la douleur d'autrui après avoir soi-même expérimenté la situation douloureuse ; la première publication [8] comparait la réponse de la matrice en IRMf pour des femmes soumises à une thermode douloureuse aux images obtenues chez les mêmes lorsqu'on leur projetait dans l'IRM le visage de leur compagnon soumis à la même

épreuve : l'activation de cette deuxième phase était moindre dans la matrice somatique mais presque identique dans la matrice émotionnelle et intégrative (insula antérieure, gyrus cingulaire, région frontales dorsales et orbitaires).

Le terme d'empathie aboutit souvent à des confusions sémantiques car interprété comme une participation réelle émotionnelle à la souffrance d'autrui (compassion) ; en fait l'« empathy » au sens de l'imagerie cérébrale avec l'activation rapide et automatique de la matrice dans les situations décrites ci-dessus peut être tout à fait réflexe voire préconscient comme nous l'avons démontré en enregistrant l'insula de patients implantés à qui l'on projetait des images de douleur de façon infraliminaires : on a comparé en 100 ms des images représentant par exemple un doigt coincé dans une porte par rapport au doigt au contact naturel de la porte et dans ce délai le sujet ne voit consciemment qu'un doigt et une porte sans différencier la situation douloureuse ; pourtant seule la première entraîne une réponse insulaire. La compassion qui est le versant élaboré de la participation émotionnelle se rapproche plus de la théorie de l'esprit et requiert une analyse cognitive beaucoup plus élaborée.

DOULEUR SOCIALE

Une autre donnée importante pour comprendre le rôle de la partie antérieure de la matrice douleur est obtenue par les études de douleur sociale expérimentale (le sujet « joue » dans l'IRMf à un jeu de ballon virtuel et se trouve exclu des passes des autres partenaires sans raison...) : cette forme élémentaire d'exclusion sociale induit des réponses très voisines de celles de la douleur somatique dans la matrice secondaire de la douleur. Ainsi le cerveau répond-il avec une circuiterie commune à la douleur somatique et à la souffrance psychique confirmant l'importance des phénomènes émotionnels et cognitifs dans la perception douloureuse et le risque des dichotomies entre souffrances psychiques et physiques dans les syndromes douloureux fonctionnels.

QUELLE UTILITÉ POUR LE PATIENT ?

La première est pédagogique pour rendre au patient un espoir par rapport à des douleurs chroniques identifiées à tort comme figées (arthrose, douleur neuropathique, douleurs somatoformes...). Il comprendra qu'il possède un contrôle antalgique puissant et que des approches non médicamenteuses comme la psychothérapie, la relaxation, l'hypnose ou les techniques cognitivo-comportementales ont un impact sur le contrôle de la douleur ; et que simplement la relation médecin-malade confiante et empathique sollicite ses propres systèmes opioïdiques tel que cela est démontré dans le phénomène placebo [9] ; de même des techniques de réappropriation corporelle, de travail sur l'image du corps comme on peut le faire avec le miroir chez l'amputé en créant une fiction du membre absent modifient en imagerie

fonctionnelle la représentation somatique pariétale du corps. Certains patients ont pu visualiser leur système antalgique retransmis dans la caméra de l'IRM et associer la diminution de douleur à la mise en jeu du système inhibiteur frontomédian antérieur [10]. À une époque où la médecine technique et médicamenteuse représente une réponse opératoire immédiate à toute plainte, il est bon de valider avec les exigences de la science le contrôle de la douleur chronique par des processus cognitifs ou émotionnels. Cette approche multi-dimensionnelle, familière aux centres anti douleur peut être étendue à beaucoup de pathologies et en particulier à tout le champ des troubles somatoformes.

Mais l'imagerie cérébrale ne permet pas de mesurer une douleur chronique ni dans son intensité ni dans sa dimension psychique et beaucoup de douloureux chroniques nous sollicitent en vain pour essayer d'attester une douleur niée ou mésestimée par le corps médical. On leur explique que la dichotomie soma-psyché d'une douleur chronique n'existe pas en imagerie et que l'IASP (international association for the study of pain) l'a justement gommé de sa définition : *expérience subjective désagréable, avec ou sans lésion organique, sans possibilité d'objectivation autre que le discours du patient...*

COMPRENDRE LE MÉCANISME D'UNE DOULEUR CHRONIQUE

Par contre beaucoup de travaux ont été fait en pathologie pour comprendre des modifications d'intégration corticale dans les douleurs chroniques neuropathiques ou somatoformes ; l'imagerie est utile pour la compréhension des techniques antalgiques médicamenteuses ou de neuromodulation. Lors d'une douleur aiguë comme une crise angineuse, les modifications hémodynamiques sont proches de celles observées lors d'une stimulation douloureuse expérimentale. Il est intéressant de noter que 15 minutes après que la crise angineuse ait cédé, une hyperactivité thalamique anormale persiste, témoignant d'une rémanence nociceptive cérébrale plus longue que la sensation subjective. Chez les patients présentant des douleurs chroniques l'analyse est plus complexe, car on ne dispose pas du temps de référence sans douleur : soit on analyse la réponse à une sollicitation dans le territoire douloureux, par exemple pour une fibromyalgie la stimulation d'un point tendineux ou pour une colopathie fonctionnelle la distension rectale : la réponse est alors excessive dans la matrice douleur en particulier l'insula et le cortex cingulaire antérieur, alors qu'elle est inversée dans le cortex préfrontal. Beaucoup de travaux analysent cette connectivité fonctionnelle entre insula, gyrus cingulaire et cortex frontal orbitofrontal et dorsolatéral : une augmentation de connectivité engendre une hyperalgésie comme dans certaines douleurs chroniques comme la fibromyalgie ; chez des sujets pratiquant la méditation zen il existe des réponses atténuées des aires cognitives et émotionnelles (préfrontale, amygdale et hippocampe) alors que la matrice somatique répond plus fortement (cingulaire, insula et thalamus) : la moindre sensibilité à la douleur repose sur cette modification de connectivité entre la matrice de réception de la douleur et les zones d'intégration [11]. D'autres

travaux étudient les réponses à une stimulation tactile non douloureuse du dos chez des patients lombalgiques chroniques, en comparant un groupe qui contrôle sa douleur (*coping* efficace) *versus* un groupe « *coping* inefficace » : les réponses de la matrice douleur pariéto-insulaire et cingulaire sont proportionnelles au niveau de catastrophisme [12].

Chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, plusieurs études de notre unité montrent un hypodébit thalamique, ce qui confère au thalamus un rôle essentiel dans les contrôles qu'il exerce sur l'activité corticale. Nous avons également montré que cette anomalie était corrigée par la stimulation d'électrodes au contact du cortex moteur [13]. Une approche très utilisée étudie les modifications structurelles du cerveau par des techniques de mesure automatisée de l'atrophie en comparaison de sujets normaux de même âge (*voxel based morphometry* VBM) : Valet *et al.* [14] sur une petite série (14 femmes avec troubles somatoformes douloureux) trouvent une diminution du volume cortical cingulaire, insulaire antérieur et préfrontal, donc dans des zones impliquées dans l'intégration et le contrôle de la douleur mais aussi de l'émotion. Beaucoup de recherches se font également sur l'imagerie cérébrale des lombalgiques chroniques, depuis qu'il est définitivement admis que « *pain changes the brain* ». Buckle *et al.* [15] démontrent avec des techniques VBM une diminution du volume cortical cingulaire, pariétal postérieur (zone de l'attention) par rapport à des témoins de même âge non douloureux.

COMPRENDRE LA FIBROMYALGIE ?

La fibromyalgie est l'objet de recherches multiples et lors du dernier congrès mondial IASP de Milan plus de 100 posters abordaient les mécanismes avec une palette variant entre l'étude des récepteurs des fibres C cutanées jusqu'aux troubles cognitifs liés au déficit supposé des régions cingulaires antérieures. Manifestement dans une définition aussi syndromique entrent des mécanismes différents avec de rares explications périphériques (10 % des formes symptomatiques lors de connectivités, neuropathies des fibres C...) et le plus souvent une dérégulation des systèmes de contrôle descendant de la douleur... dans ces formes « centrales » d'hyperalgésie où les mécanismes psychogènes ont un rôle important, il est aussi discuté une prédisposition génétique (par exemple génotype du récepteur opiacé mu OPRM1 de type A/A). En imagerie cérébrale, il apparaît une diminution du volume de la substance grise dans les zones impliquées dans l'intégration et le contrôle de la douleur avec des modifications de connectivité entre la matrice cognitivo-émotionnelle et somatique ; l'hypothèse serait que dans la fibromyalgie l'insula postérieure (cortex primaire de la nociception) est en connectivité accrue avec le thalamus et en déficit de contrôle par les régions orbitofrontales et cingulaires périgénales. C'est dans ces régions de contrôle de la douleur que l'on observe les réductions de volume cortical les plus nettes chez les fibromyalgiques au prorata de la durée de maladie mais aussi des syndromes dépressifs qui affectent également ce système mésolimbique.

PRÉDIRE UNE CHRONICITÉ DOULOUREUSE ?

Le groupe d'Apkarian [16] a suivi de façon longitudinale un groupe de lombalgies aigües pour savoir si l'analyse de la connectivité entre la région préfrontale latérale gauche (cognition) la région frontale médiane (aires 25,32 impliquées dans la conscience de soi et l'émotion), les régions amygdaliennes et hippocampiques (émotion conditionnement et mémoire) et le reste de la matrice (gyrus cingulaire 24 et insula) pouvait prédire le passage à la chronicité en faisant des études IRM à 7,30 puis 55 semaines : c'est le noyau accumbens, dont le rôle dans l'anticipation émotionnelle, dans l'attente de récompense/punition est connu, qui est le meilleur prédicteur : la connectivité de ce noyau avec le cortex préfrontal médian est accrue dans la chronicisation et la corrélation est forte avec l'évolution défavorable (Odd Ratio 5) ; celle-ci s'accompagne aussi d'une diminution du volume de substance grise corticale (2 %) en particulier dans les zones pariétales SI, motrices (M1) et insulaire droite (-5 %).

COMPRENDRE LA THÉRAPEUTIQUE ANTALGIQUE

Dans les situations où l'on dispose d'une thérapeutique antalgique efficace, on peut comparer l'imagerie cérébrale avant et après cette efficacité pour des patients répondeurs ou non au traitement. Le bloc anesthésique dans les douleurs neuropathiques, la cordotomie dans les douleurs cancéreuses par excès de nociception ou la stimulation du cortex moteur dans les douleurs centrales ont un effet commun : la correction de l'hypodébit thalamique basal. Des corrélations ont été établies entre l'analgésie à la morphine et l'augmentation débitmétrique dans le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula et le cortex temporal, structures à la fois riches en récepteurs opiacés et impliquées dans le contrôle de la douleur. Une diminution de la fixation de diprénorphine dans le thalamus et le gyrus cingulaire antérieur a été mise en évidence lors des poussées de polyarthrite rhumatoïde comparativement à l'état de rémission, ce qui traduit une perte d'efficacité du contrôle endogène lors des poussées douloureuses. Chez les patients avec douleur neuropathique opérés par stimulation du cortex moteur, nous avons observé une réversibilité des anomalies thalamiques [13] et en cas de stimulation efficace une diminution de la fixation de diprénorphine dans les zones contrôlant la douleur (SGPA, cingulaire rostral, préfrontal) ; ce que nous avons interprété comme une plasticité des récepteurs opiacés avec une normalisation de la capture des opiacés endogènes en cas de stimulation efficace [17]. De nombreux travaux ont été consacrés aux effets de l'hypnose [18], montrant que des sujets suggestibles ont des réponses douloureuses modifiées soit dans leur composante sensori-discriminative (aires SI, SII insula) si l'on module cet aspect, soit dans la composante émotionnelle de désagrément (cingulaire). Une étude de Petrovic [9] a abordé l'effet placebo chez des sujets sains soumis à un test très douloureux (*cold pressor test*) : l'effet placebo active, bien qu'à

un moindre degré, les mêmes zones que les opiacés, et il est possible de distinguer clairement les répondeurs au placebo des sujets insensibles en comparant l'activation conjointe du gyrus cingulaire et de la substance grise périaqueducale du tronc cérébral qui lui est couplée. Certaines équipes [10] ont utilisé l'imagerie fonctionnelle en montrant au sujet l'activité des systèmes endorphiniques lors d'une stimulation douloureuse expérimentale démontrant la réalité d'une antalgie auto-contrôlée (forme de biofeedback d'imagerie cérébrale de la douleur, ...) : des sujets normaux et des lombalgiques ont appris à résister à une douleur expérimentale par des techniques d'auto-suggestion, et parallèlement à la diminution de leur douleur ils visualisaient l'augmentation du signal BOLD des régions cingulaires antérieures et périgénales.

CONCLUSION

Les techniques d'imagerie fonctionnelle ont permis de progresser considérablement dans la connaissance du cerveau dans l'intégration et le contrôle de la douleur, et dans la compréhension de certains dysfonctionnements douloureux chroniques. La connaissance de nos thérapeutiques antalgiques pourrait se révéler déterminante, notamment avec l'utilisation des ligands spécifiques des récepteurs autres que les opiacés. Plusieurs facteurs limitent encore l'interprétation : l'activité (synaptique) enregistrée peut être excitatrice ou inhibitrice ; les modifications mesurées peuvent être situées très à distance des phénomènes primitifs et dépendre d'un réseau d'interconnexions complexe ; enfin, des processus autres que ceux purement liés à la nociception interviennent (attention, émotion, mémoire). La zone cingulaire rostrale (partie antérieure de l'aire 24) paraît fondamentale dans la gestion des contrôles endogènes de la douleur, et beaucoup de travaux traquent un dysfonctionnement ou une anomalie structurelle de volume de cette région dans les syndromes douloureux somatoformes. Ce contrôle cortical descendant est complexe, impliquant aussi le cortex moteur dont la stimulation par électrodes ou rTMS est efficace contre les douleurs neuropathiques et même la fibromyalgie ; ce contrôle cortical agit comme un rhéostat qui exerce ses effets facilitateurs ou inhibiteurs au niveau de l'entrée douloureuse dans la moelle, avec une grande précision somatotopique.

Tous ces travaux ruinent définitivement l'idée naïve d'une perception de la douleur mécanique et stéréotypée, à la façon d'un câblage électrique répondant en fonction du stimulus périphérique. La douleur est soumise aux influences de l'attention, de l'anticipation, de l'imagerie mentale, de conditionnements antérieurs... Le fait que des zones frontocingulaires inhibitrices de la douleur soient activées également par les médicaments antalgiques, les neuromodulations cérébrales ou lors d'interventions jouant sur le psychisme comme l'hypnose ou l'effet placebo, réduit définitivement la dichotomie entre les approches pharmacologique et psychologique de la douleur.

Mais il ne faut pas tomber dans la naïveté de penser que l'imagerie cérébrale est une fenêtre limpide sur le psychisme et la genèse douloureuse : les activations corticales

sont précises pour les douleurs expérimentales au niveau des zones « élémentaires » somato-sensitives qui gèrent l'entrée des messages sensoriels et les réponses élémentaires adaptées. Elles se complexifient très rapidement dès que l'on explore les champs émotionnels et cognitifs avec des réseaux étendus et variables d'un individu à l'autre et redondants d'une activité sensorielle à l'autre dès que l'on atteint le niveau le plus intégré ; que nous dit une image « anormale » fronto-cingulaire sur l'intentionnalité d'un sujet, sur sa conceptualisation de la douleur ou son histoire personnelle en terme de souffrance ? On analyse une réponse débitmétrique et métabolique localisée dans un système largement interconnecté de 100 milliards de neurones. Suivre en imagerie cérébrale le déplacement mental d'un individu dans son environnement active les zones motrices et spatiales mais ne nous informe pas sur sa pensée intérieure, ses croyances, ses vécus émotionnels et l'histoire de ses acquisitions... Pour longtemps l'analyse clinique et psychologique du douloureux chronique sera plus riche que la visualisation de son cerveau en train de souffrir ; l'imagerie cérébrale ne doit pas devenir un nouveau leurre phrénologique et seul le discours du malade tient lieu de vérité pour le médecin.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MAZZOLA L., ISNARD J., PEYRON R., MAUGUIÈRE F. — Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, 2012, 135, 631-40.
- [2] ISNARD J., MAGNIN M., JUNG J., *et al.* — Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, 2011, 152(4), 946-51.
- [3] MOURAUX A., DIUKOVA A., LEE M.C., *et al.* — A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, 2011, 54(3), 2237-49.
- [4] MAARRAWI J., PEYRON R., MERTENS P., *et al.* — Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, 2007, 69, 827-834.
- [5] TRACEY I., PLOGHAUS A., GATI J.S., *et al.* — Imaging attentional modulation of pain in the periaqueducal gray in humans. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 2748-2752.
- [6] BINGEL U., SCHOELL E., HERKEN W., *et al.* — Habituation to painful stimulation involves the anti-nociceptive system. *Pain*, 2007, 131, 21-30.
- [7] DERBYSHIRE S.W., WHALLEY M.G., STENGER V.A., *et al.* — Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage*, 2000, 23(1), 392-401.
- [8] SINGER T., SEYMOUR B., O'DOHERTY J., *et al.* — Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 2004, 303, 1157-1162.
- [9] PETROVIC P., KALSO E., PETERSSON K.M., *et al.* — Placebo and opioid analgesia : imaging a shared neuronal network. *Science*, 2002, 295, 1737-1740.
- [10] DE CHARMS R.C., MAEDA F., GLOVER G.H., *et al.* — Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 18626-18631.
- [11] GRANT J.A., COURTEMANCHE J., RAINVILLE P. — A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain*, 2011, 152(1), 150-6.

- [12] LLOYD D., FINDLAY G., ROBERTS N., *et al.* — Differences in low back pain behavior are reflected in the cerebral response to tactile stimulation of the lower back. *Spine*, 2008, 33, 1372-1377.
- [13] PEYRON R., GARCIA LARREA L., DEIBER M.P., *et al.* — Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain ; Electrophysiological and PET study. *Pain*, 1995, 62, 275-286.
- [14] VALET M., GÜNDEL H., SPRENGER T., *et al.* — Gray-matter loss in pain processing brain structures in somatoform pain disorder. *Pain*, 2008, 137, 413-421.
- [15] BUCKALEW N., HAUT M.W., MORROW L., *et al.* — Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults : preliminary evidence. *Pain Med.*, 2008, 9, 240-248.
- [16] BALIKI M.N., PETRE B., TORBEY S., *et al.* — Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat. Neurosci.*, 201, 15(8), 1117-9.
- [17] MAARRAWI J., PEYRON R., MERTENS P., *et al.* — Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2007, 127, 183-194.
- [18] FAYMONVILLE M.E. — Cerebral mechanisms of hypnosis. *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.*, 2004, 159(7-9), 447-60.

DISCUSSION

M. Jacques PHILIPPON

Quelle est la place des interventions de neurostimulation au niveau des noyaux gris de la base dans le traitement de certaines douleurs chroniques ?

Je me suis centré sur le cortex donc je n'ai pas abordé le rôle des noyaux gris de la base dans la modulation de la douleur et la possibilité d'une neuromodulation chirurgicale dans certaines douleurs chroniques : on sait l'histoire des neurostimulations thalamiques dans les douleurs neuropathiques avec la grosse expérience parisienne de Mazars il y a 40 ans. Actuellement la stimulation du cortex moteur a remplacé ces approches. Beaucoup de travaux d'imagerie montre que les noyaux gris centraux en particulier le striatum limbique interviennent dans le comportement à la douleur (placebo, nocebo, empathie) et aux dépendances aux médicaments surtout opiacés.

M. Jacques BATTIN

Il existe plusieurs syndromes génétiques d'indifférence à la douleur dommageables pour ces personnes car la douleur est aussi « protectrice ». Que sait-on à ce sujet ?

L'indifférence congénitale à la douleur est liée à une anomalie des canaux ioniques indispensables au fonctionnement des petites fibres C de la douleur ; les sujets n'ont jamais connu la douleur mais en apprennent le danger en particulier pour repérer un risque (brûlure, maladie...) ; on a pu avec Nicolas Danziger étudier ces patients en IRMf et montrer que si il n'y a pas de réponse de la matrice douleur à une stimulation physique nocive, il y a une réponse normale des régions insulaires à la vision d'une scène douloureuse.

M. Emmanuel-Alain CABANIS

Même ayant échappé à Penfield, l'insula est strictement organisée en cinq circonvolutions de II à I5. N'existe-t-il aucune somatotopie ou équivalent haut-bas au DR-G de représentation corporelle ?

Nous avons étudié la somatotopie dans l'insula en analysant les réponses corporelles provoquées par les électrodes de stimulation : on n'observe pas du tout la précision des stimulations de S1, avec dans l'insula postérieure des réponses qui peuvent être unilatérales ou bilatérales, localisées ou diffuses ; dans une étude récente (Mazzola et al. Neuroimage 2012) en IRMf nous avons essayé de différencier les réponses pour différents types de stimulations (brosse, mouvements passifs, chaleur, froid, laser douloureux...) : il y a beaucoup de superposition et globalement des réponses plus postérieures et plus diffuses pour la douleur que pour les autres stimulations ; la seule séparation nette se situe entre l'insula postérieure plus « somatique » et antérieure « plus émotionnelle » (dégoût, angoisse, stress...).

M. Alain PRIVAT

Vous n'avez pas évoqué l'étage « spinal » du contrôle de la nociception, en particulier par la sérotonine. Avez-vous été amené à étudier l'activation des noyaux du raphé lors de phénomènes douloureux ?

Nous n'avons pas étudié spécifiquement les noyaux du raphé lors de la douleur expérimentale ; on voit souvent dans une situation de douleur expérimentale vécue ou anticipée une activation des noyaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle descendant de la douleur : substance grise périaqueducule et noyaux du raphé ; dans certaines de nos études en TEP O2 ou diprénorphine marquée (analyse du mécanisme de la neuromodulation du cortex moteur) on peut montrer le couplage entre l'activation des zones périgénales et orbitofrontales et celles du tronc cérébral, prouvant ainsi le mécanisme top-down à partir des sites corticaux et plus généralement l'influence du psychisme sur ces contrôles.

M. Bernard SALLE

Que sait-on de la maturation de la sensation de la douleur (fœtus, nouveau-né et nourrisson) ?

La maturation de la sensation de douleur chez le fœtus et le nourrisson est beaucoup mieux connue et beaucoup d'erreurs conceptuelles ont été corrigées (absence de douleur par défaut de myélinisation des fibres ou de maturation corticale...). Une grande masse de travaux cliniques montre que les événements douloureux périnataux (circoncision, gestes en réanimation...) laissent des marques durables dans le comportement douloureux y compris plusieurs années plus tard (voir l'étude prospective EPIPAIN d'enfants prématurés en réanimation). Les travaux expérimentaux animaux (M.Fitzgerald) montrent également la vulnérabilité forte à la douleur dans cette période pré et périnatale en particulier chez le prématuré : les systèmes de contrôle (sérotonine, GABA opioïdes) ne fonctionnent pas encore ou à contresens... et les facteurs de croissance (NGF) créent une hyperinnervation en fibres C pour les zones stimulées par la douleur qui conservent donc une mémoire des stimuli initiaux par ce phénomène de plasticité perverse.

M. François-Bernard MICHEL

Où sont passés dans les thèmes de cet après-midi le thalamus et l'hypothalamus ?

Le thalamus et l'hypothalamus restent des acteurs essentiels de l'intégration et la modulation douloureuse ; notre groupe travaille sur le contrôle et l'intégration du cortex mieux visible par les techniques d'imagerie fonctionnelle ; l'hypothalamus est actuellement l'objet d'un grand intérêt dans l'algie vasculaire de la face chronique puisque l'on a trouvé une zone hypothalamique postérieure qui s'active anormalement dans les crises et que la stimulation inhibitrice par électrodes profondes semble efficace. Pour le thalamus, relai de la sensibilité nocive et proprioceptive, en lien réciproque permanent avec le cortex, on voit son activation dans toute stimulation nocive et également lors de la neuromodulation du cortex moteur qui active les noyaux moteurs du thalamus ; par ailleurs dans toute douleur neuropathique on observe une hypoactivité thalamique controlatérale ce qui atteste de son rôle clé dans la régulation douloureuse.