médecine/sciences 2000 ; 16 : 519-27

Représentation cérébrale de l'expérience subjective de la douleur chez l'homme

Pierre Rainville
Gary H. Duncan
Mary Catherine Bushnell

Une stimulation nociceptive mobilise une multitude de structures cérébrales. Cette activation cérébrale est à l'origine de l'expérience subjective de la douleur et reflète vraisemblablement ses dimensions sensorielle et affective. Chez l'homme, l'application de stimulations douloureuses produit une augmentation multifocale et stéréotypée du débit sanguin cérébral régional, détectée dans des études d'imagerie cérébrale tomographique par émission de positons. L'activation corticale est observée principalement dans l'hémisphère controlatéral au site de stimulation, dans les aires somatosensorielles primaire et secondaire, dans l'insula et dans le cortex cingulaire antérieur. Des foyers d'activation sous-corticale sont également observés. La réponse des régions corticales est directement proportionnelle à l'expérience subjective de douleur et elle est modifiée par des interventions cognitives altérant la perception de l'intensité ou le désagrément lié à la douleur, par exemple lors de suggestions hypnotiques ou de fixations différentielles de l'attention.

L'exécution de réponses appropriées est indispensable à la survie de tout organisme dont l'intégrité est menacée par des stimulations nociceptives. L'activation des systèmes neurophysiologiques, qui transmettent le message nociceptif de la périphérie jusqu'au cerveau, se traduit normalement par la mise en œuvre d'une vaste gamme de réponses autonomes, hormonales et comportementales. Parallèlement, une « expérience de douleur » s'installe rapidement au centre de la conscience chez l'homme. Cette expérience possède plusieurs dimensions sensorielles, telles la qualité, l'intensité et les caractéristiques spatio-temporelles, mais comporte aussi une dimension affective déterminante. Aristote reconnaissait déjà cet aspect essentiel de la douleur et en faisait un élément distinctif entre la douleur et les cinq sens traditionnels qui ne le possèdent pas de la même façon. Du fait de cette dimension affective, il plaçait la douleur non pas parmi les sens mais parmi les passions de l'âme, les émotions. Les théories contemporaines ne conçoivent pas l'expérience de la douleur comme une émotion, mais elles distinguent toute sa dimension affective (ou affectivo-motivationnelle) de ses dimensions sensorielles (ou perceptivo-sensorielles, sensori-

ADRESSES

P. Rainville : Division of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience Department of Neurology, University of Iowa Hospitals and Clinics 200 Hawkins Dr, 2007 RCP Iowa City, IA 52242-1053, États-Unis. Gary H. Duncan : Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal CP 6128, Succursale Centre Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada. M.C. Bushnell : Department of Anesthesiology, University 687 Pine Avenue, Room F9.16 Montréal (Québec) H3A 1A1 Canada.

discriminatives) [1]. Les méthodes d'imagerie cérébrale fonctionnelle permettent d'étudier les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent ces différentes dimensions de l'expérience de la douleur chez l'homme.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle par TEP

L'activité cérébrale peut être étudiée dans différentes conditions expérimentales grâce à la tomographie par émission de positons (TEP). L'analyse de l'activité cérébrale par TEP repose sur l'évaluation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) par la mesure des émissions radioactives provenant de différentes régions du cerveau, à la suite de l'injection d'un isotope de courte demi-vie (par exemple, $H_2{}^{15}O$) dans la circulation sanguine. Des études réalisées chez l'animal confirment que l'augmentation de l'activité électrique neuronale locale entraîne une augmentation régionale du débit sanguin [2]. La modulation locale de la circulation sanguine cérébrale dépendrait de demandes métaboliques liées à la dépolarisation ou à l'hyperpolarisation membranaire et, par conséquent, le DSCr serait influencé par l'activité synaptique [3]. Notons toutefois que ces phénomènes n'impliquent pas nécessairement le déclenchement de potentiels d'action, et que la nature excitatrice ou inhibitrice de l'activité neuronale ne peut être inférée avec certitude à partir des résultats obtenus par TEP. Cette relation entre la distribution sanguine et l'activité synaptique dépend de processus métaboliques complexes qui demeurent en grande partie inconnus. Malgré ces limites, les mesures de DSCr apparaissent donc comme des indices indirects valables de l'activité neuronale.

La comparaison du DSCr observé dans diverses conditions expérimentales nous renseigne sur les régions cérébrales engagées spécifiquement dans l'une ou l'autre de ces conditions. Au cours des dernières années, plusieurs centres de recherche ont eu recours à la TEP pour évaluer l'activité cérébrale produite par des stimulations nociceptives. Ces études ont généralement comparé le DSCr observé pendant des stimulations expérimentales nociceptives à celui mesuré lors de stimulations non nociceptives. Elles démontrent qu'un vaste réseau de structures cérébrales corticales et sous-corticales est activé pendant l'expérience de la douleur.

Activation corticale et stimulations nociceptives

Des augmentations du DSCr ont été observées chez l'homme dans notre laboratoire dès 1991, pendant des stimulations nociceptives thermiques appliquées sur le bras [4]. Trois sites d'activation ont alors été détectés dans l'hémisphère controlatéral : un premier correspondant au gyrus postcentral du cortex cérébral, vraisemblablement dans l'aire somatosensorielle primaire (S1) *(voir m/s 1991, n° 7, p. 279)*; un second au niveau de la partie ventrale de l'opercule pariétal du cortex cérébral, dans la région de l'aire somatosensorielle secondaire (S2) ; et un troisième dans le cortex cingulaire antérieur (CCA). Des études subséquentes ont ajouté l'insula à la liste des sites corticaux activés et plusieurs études ont confirmé ces résultats à l'aide de stimulations thermiques brèves [5-9] *(Tableau I* et *figure 1)*. Les mêmes régions présentent une activation, enregistrée au cours d'études électrophysiologiques, lors de stimulations nociceptives chez le lapin, le chat, le singe ou l'homme [10, 11].

Plusieurs laboratoires ont confirmé ces observations de façon indépendante dans des études de TEP *(Tableau I)*. Les études recensées rapportent une activation dans S1, S2, l'insula, et le CCA lors de stimulations thermiques prolongées [12-16], électriques [8] et chimiques (injection sous-cutanée d'éthanol ou de capsaïcine) [17-20]. L'activation de S1, de l'insula et du CCA a aussi été observée lors de sensations viscérales douloureuses [21, 22]. Enfin, des études récentes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) *(voir m/s 1996, n° 12 p. 119)* corroborent ces résultats [23, 24]. Toutefois, il convient de noter que la robustesse de l'activation corticale varie selon le site et les conditions expérimentales. L'augmentation du DSCr dans S1 et S2 est généralement moins robuste que dans le CCA. Cette différence pourrait refléter des variations anatomiques inte-individuelles au niveau du gyrus postcentral et de l'opercule pariétal. La méthode de TEP requiert la participation de plusieurs sujets et le calcul de la moyenne des réponses individuelles pour obtenir un volume d'activation cérébral. Quoique cette méthode d'analyse de groupe comporte une transformation des volumes d'activation de chacun des sujets, de façon à les adapter à une représentation commune de l'espace cérébral, suivant la technique définie par l'atlas stéréotaxique de Talairach et Tournoux [25], cette procédure ne compense que partiellement des variations interindividuelles importantes. Ainsi, l'activation observée dans l'analyse de groupe est d'autant plus faible que les variations anatomo-fonctionnelles sont grandes et que l'activation cérébrale est focalisée. Dans plusieurs études, l'absence d'activation significative dans les aires corticales somatosensorielles pourrait s'expliquer par ces limites de la méthode d'analyse. L'analyse des réponses individuelles par IRMf permettra d'évaluer la prévalence de l'activation et la variabilité anatomique interindividuelle des sites d'activation dans ces aires corticales. La dynamique temporelle, l'intensité de la douleur et l'influence modulatrice de processus cognitifs s'ajoutent aux facteurs qui peuvent influencer l'observation d'une activation dans les aires somatosensorielles du cortex cérébral. Les études dans lesquelles le pic initial de la sensation de douleur est synchronisé à la période de sensibilité maximale de la méthode tomographique [26] détectent généralement l'activation dans S1 et S2 (*voir* par exemple [5]). Cela suggère que l'activité de S1 est plus marquée au début de la sensation. Le recours à des méthodes ayant une meilleure résolution temporelle, telle que l'IRMf, permettra d'évaluer différentes hypothèses sur la dynamique de l'activation des différentes structures impliquées dans la douleur. La détection d'une activation dans les aires somatosensorielles corticales requiert aussi, probablement, la production d'une douleur intense ou la stimulation d'une surface suffisamment importante du corps. Enfin, l'activation de S1 est sensible à

Tableau I

SITES D'AUGMENTATION DU DSCR MESURÉ PAR TEP
PENDANT DES STIMULATIONS NOCICEPTIVES EXPÉRIMENTALES

Référence	Stimulation – Localisation	Gyrus post-central (S1)	Opercule pariétal (S2)	Insula de Reil	Gyrus cingulaire antérieur	Autres sites
Stimulations thermiques cutanées						
[4]	Chaud B – Avant-bras D	Contro	Contro	–	–	
[30]	Chaud B – Avant-bras D	–	–	–	Contro	Thalamus, noyaux lenticulaires
[5]	Chaud B – Avant-bras G	Contro	Contro	Bilatérale	Médian	Cortex préfrontal, gyrus frontal supérieur (aire motrice supplé-mentaire), thalamus, putamen
[6]	Chaud B – Avant-bras G	Contro	Bilatéral	Contro	Contro	Thalamus, cervelet, tronc cérébral dorso-médian
[7]	Chaud B– Dos de la main D	–	–	Contro	Bilatéral	Pole frontal, lobule pariétal inférieur, thalamus, noyaux lenticulaires, tronc cérébral dorso-médian
[12]	Chaud B – Avant-bras G	Contro (ns)	Contro	Contro	Contro	Gyrus précentral, noyaux lenticulaires, thalamus, cervelet, tronc cérébral dorso-médian
	Froid P – Main G	Contro	–	Bilatérale	Contro	Cortex préfrontal, gyrus précentral, noyaux lenticulaires, thalamus, cervelet
[28]	Chaud B – Main G	–	–	Bilatérale	Contro	Cortex préfrontal, thalamus, gyrus temporal supérieur
[13]	Chaud P – Main D	Contro	Contro	Contro	Contro	Non évalué
	Froid P – Main D	Contro (ns)	Contro	Contro	Contro	Non évalué
	Illusion – Main D	Contro (ns)	Contro	Contro	Contro	Non évalué
[8]	Chaud B – Avant-bras G	Contro (ns)	Contro	Contro	Médian (ns)	Cortex préfrontal, gyrus précentral, lobule pariétal inférieur, thalamus, cervelet
[14]	Chaud P – Main/Pied G	–	Contro	Bilatérale	Contro	Cortex préfrontal, gyrus précentral, lobule pariétal inférieur, noyaux lenticulaires, thalamus, cervelet
[15]	Chaud P – Main G	Contro	Contro	Contro	Médian	Non évalué
[32]	Chaud B – Dos de la main D	Contro	–	Contro	Ipsilatéral	Cortex préfrontal, lobule pariétal inférieur, thalamus, noyaux lenticulaires, hippocampe
[16]	Chaud P – Main D	–	Contro	Bilatérale	Médian	Cortex préfrontal, thalamus, noyaux lenticulaires, cervelet
[9]	Chaud B – Bras G	Contro	–	Bilatérale	Contro	Cortex préfrontal, gyrus précentral (prémoteur), noyaux lenticulaires, thalamus, cervelet

Tableau I (suite)						
Référence	**Stimulation – Localisation**	**Gyrus post-central (S1)**	**Opercule pariétal (S2)**	**Insula de Reil**	**Gyrus cingulaire antérieur**	**Autres sites**
Stimulations électriques						
[8]	Chocs intra-musculaires – Avant-bras G	–	Contro	Contro (ns)	Médian	Lobule pariétal inférieur, thalamus, cervelet, noyaux lenticulaires
Stimulations chimiques cutanées (injections intracutanées, sous-cutanées)						
[17]	Éthanol – Bras D	Contro	–	Bilatérale	Médian	Cortex préfrontal, gyrus précentral, lobule pariétal inférieur, noyaux lenticulaires, hypothalamus, cervelet, tronc cérébral dorso-médian
[18]	Capsaicine – Main/pied D	Contro	Contro	Bilatérale	Contro – Médian	Cortex préfrontal, gyrus précentral
[19]	Capsaicine – Front D	–	–	Bilatérale	Ipsi	Thalamus, cervelet
[20]	Capsaicine – Avant-bras G	Contro	Contro	Bilatérale	Bilatéral	Gyrus frontal supérieur, précunéus, lobule paracentral, thalamus, noyaux lenticulaires, cervelet, tronc cérébral dorso-médian
Stimulations viscérales						
[21]	Distension – Œsophage	G	–	D ant.	D	Gyrus frontal supérieur (aire motrice supplémentaire)
[22]	Distension – Rectum	–	–	–	Bilatéral	Cortex préfrontal

B : stimulation brève (5-10 secondes) ; P : stimulation prolongée (1-2 minutes) ; G : gauche ; D : droite ; Contro : controlatéral à la stimulation ; Ipsi : ipsilatéral à la stimulation ; ant. : antérieur ; sup. : supérieur ; inf. : inférieur ; – : aucun site d'augmentation du DSCr rapporté ; ns : augmentation non significative rapportée ; Médian : le pic d'augmentation du DSCr se situe à proximité de la ligne sagittale médiane et la latéralisation de l'activation ne peut pas être inférée avec certitude.

l'influence modulatrice de processus cognitifs tels que l'attention, qui varient sans doute d'une étude à l'autre [27]. Par comparaison, l'activation du CCA semble beaucoup moins dépendante de ces variations méthodologiques *(voir Tableau I)*. L'ensemble de ces observations soulève des questions fondamentales quant aux déterminants sensoriels et cognitifs de l'activation mesurée dans les différentes régions. Ces facteurs contribuent peut-être aussi à l'observation occasionnelle de foyers d'activation dans d'autres régions corticales.

Les études d'imagerie cérébrale décrivent fréquemment des augmentations du DSCr dans les cortex préfrontal [12, 17], moteur, prémoteur et dans l'aire motrice supplémentaire [5]. D'autres études rapportent une augmentation du DSCr dans le cortex pariétal postérieur [8, 17, 21]. De plus, des diminutions du DSCr sont parfois notées dans les cortex occipital, temporal, pariétal, médian et préfrontal [8, 16, 21, 28]. Or, ces observations sont sporadiques et les changements ne sont pas retrouvés systématiquement dans les mêmes régions. Il est probable que la participation du cortex cérébral à la douleur ne se limite pas à SI, SII, l'insula et le CCA, et que ces autres régions contribuent à divers aspects de la perception et des réponses à la douleur. Toutefois, à ce stade des recherches, le rôle de ces structures dans la douleur demeure inconnu.

Activation sous-corticale

Plusieurs régions sous-corticales sont activées pendant la douleur dans les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle. C'est au niveau du thalamus qu'une augmentation du DSCr est le plus fréquemment observée *(Tableau I* et *figure 1A)*. Cette augmentation témoigne vraisemblablement de l'activité de nombreux noyaux thalamiques qui reçoivent l'information nociceptive spinale et la transmettent jusqu'à différentes régions du cortex cérébral [10, 11]. De même, une activité nociceptive a été détectée dans quelques études d'imagerie cérébrale dans certains noyaux de l'hypothalamus et du tronc cérébral (substance grise périacqueducale, noyau parabrachial, etc.)

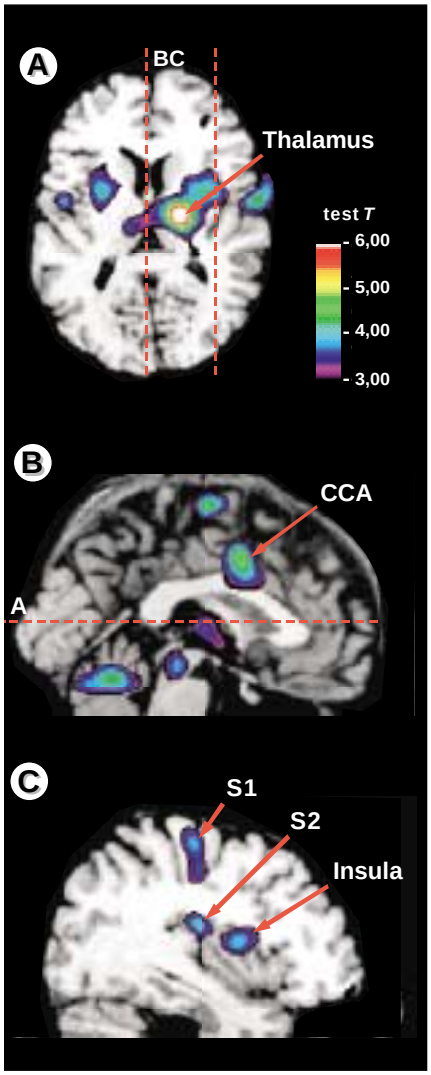

Figure 1. ***Augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) observée lors de stimulations thermiques douloureuses.*** *Les principaux sites d'activation sont détectés dans l'hémisphère controlatéral ; dans le thalamus* ***(A)****, le cortex cingulaire antérieur (****B****: CCA), les cortex somatosensoriels primaire (****C****: S1) et secondaire (****C****: S2), et le cortex de l'insula (C: insula). Des pics d'augmentation sont aussi observés dans les noyaux lenticulaires* ***(A)****, ainsi que dans l'aire motrice supplémentaire, le tronc cérébral et le cervelet* ***(B)****. Pour l'analyse des données, chacune des scanographies est d'abord transposée dans un espace standard [25]. Puis, la réponse évoquée par la douleur (ici lors de l'immersion de la main gauche dans l'eau chaude) est obtenue par la soustraction du DSCr mesuré par TEP dans une condition neutre (35 °C) de celui obtenu lors de stimulations douloureuses (47 °C). Les couleurs représentent les résultats des tests t évaluant statistiquement cette différence (douleur – neutre). Le volume statistique contenant les valeurs de t-test superposées, en registre, à l'image anatomique du cerveau de l'un des sujets pour localiser anatomiquement les foyers d'activation [15].*

(figure 1B) [6, 7, 12, 17]. On peut noter, par ailleurs, que le tronc cérébral est hors du champ du scanner dans certaines études (par exemple *voir* [5]). Chacun de ces noyaux contribue probablement différemment aux multiples dimensions de l'expérience et des réponses à la douleur. Toutefois, la faible résolution spatiale de la méthode de TEP ne permet pas de localiser précisément l'activité, ce qui limite considérablement la discussion du rôle fonctionnel de ces sites d'activation sous-corticale.

Les noyaux gris centraux contiennent aussi des neurones activés par des stimulations nociceptives [29] et plusieurs études de TEP y ont observé une augmentation du DSCr pendant la douleur [30]. Cette augmentation n'est toutefois pas localisée systématiquement dans une structure donnée et des foyers d'activation ont été observés dans le putamen, le globus pallidus ou le claustrum, ipsi- ou controlatéral. Une large région d'augmentation du DSCr couvrant l'insula, les noyaux lenticulaires et le thalamus est aussi fréquemment observée [12] *(figure 1A)*. Cette augmentation d'activité dans les noyaux gris centraux a été liée, *a posteriori*, à une composante préparatoire de la réponse motrice associée au mouvement de retrait et à l'inhibition de ce mouvement pendant la stimulation [30], ou à l'évaluation de la sensation et au rapport verbal de cette évaluation par le sujet [12]. L'activation observée de façon sporadique dans le cervelet *(Tableau I* et *figure 1B)* pourrait refléter des processus similaires.

Activité cérébrale et perception de la douleur

L'observation d'une activation systématique du cortex cérébral en présence d'une stimulation nociceptive, a immédiatement motivé l'investigation de la relation entre le niveau d'activation observé et l'intensité subjective de la douleur. Cette relation a d'abord été évaluée en réponse à des stimulations thermiques d'intensité croissante (35-49 °C) [31, 33]. L'augmentation du DSCr dans chacune des régions corticales, S1, S2, insula et CCA, est proportionnelle à l'intensité de la stimulation thermique. L'augmentation relative du DSCr témoigne sans doute d'une augmentation de l'activité neuronale, ou du recrutement d'une plus grande population de neurones, qui se traduisent par l'expérience d'une douleur plus intense. Toutefois, le DSCr a présenté une corrélation plus forte avec les évaluations subjectives de la douleur qu'avec la température, ce qui indique que l'activité corticale reflète davantage la perception de la douleur que l'intensité physique de la stimulation. L'observation d'un vaste réseau de structures cérébrales présentant cette relation significative entre le DSCr et la perception subjective de la douleur indique que plusieurs régions sont en mesure de contribuer à la représentation de l'intensité de la douleur [33].

Cette relation entre l'expérience subjective de la douleur et l'activité corticale est illustrée d'une façon exceptionnelle dans une étude d'imagerie par TEP évaluant les changements de DSCr pendant une illusion de la douleur [13] *(voir m/s 1997, n° 5, p. 705)*. L'application uniforme sur la peau de températures modérées, chaude (40 °C) ou froide (20 °C), produit des sensations non douloureuses. Or, une illusion perceptive de douleur est produite dans certaines conditions lorsque ces stimulations chaudes et froides sont appliquées simultanément sur la peau. L'illusion de la douleur s'accompagne d'un profil d'activation corticale comparable à celui observé en réponse à des stimulations douloureuses chaudes (47 °C) ou froides (5 °C) *(Tableau I)*. L'application uniforme de stimulations thermiques non noci-

ceptives provoque une réponse comparable dans l'insula, et généralement moins intense dans S1 et S2. Ces résultats suggèrent une représentation de l'information thermique dans l'insula et appuient l'hypothèse d'un rôle des cortex somatosensoriels primaire et associatif dans la perception de la température et de la douleur. En revanche, l'activation du CCA est observée uniquement lors des stimulations douloureuses, chaudes et froides, et pendant l'illusion de la douleur. Ainsi, le CCA pourrait jouer un rôle essentiel dans la représentation de la douleur.

Dissociation fonctionnelle des dimensions sensorielle et affective

La valence négative intrinsèque de la douleur, l'aspect désagréable associé à l'expérience sensorielle, constitue une caractéristique distinctive de la douleur. Cette dimension affective s'ajoute aux aspects sensoriels (intensité, qualité et dynamique spatio-temporelle) de la douleur. Les théories classiques suggèrent que les différentes voies de transmission nociceptives jouent un rôle distinct dans l'expérience de la douleur. Ainsi, les voies se terminant dans les cortex somatosensoriels contribueraient à la dimension sensorielle de la douleur et celles se terminant dans les cortex limbiques frontaux seraient impliquées dans sa dimension affective [1]. Des études récentes sur l'effet de la modulation de la douleur témoignent d'une spécialisation fonctionnelle au moins partielle des régions corticales activées pendant la douleur.

L'hypnose nous a permis de dissocier les dimensions sensorielle et affective de la douleur par le biais de suggestions dirigées spécifiquement vers l'une ou l'autre de ces dimensions. Dans une série d'études psychophysiques, des suggestions hypnotiques ont d'abord été élaborées pour moduler la perception de la douleur produite par l'immersion de la main dans l'eau chaude [34]. Des suggestions visant à diminuer ou à augmenter la « valence affective » négative de la douleur ont entraîné une modulation correspondante du désagrément de la douleur évalué par les sujets. Par ailleurs, des suggestions visant à diminuer ou à augmenter « l'intensité sensorielle » de la douleur ont produit principalement une modulation de l'intensité perçue. Ces conditions de modulation de la douleur s'accompagnent de modifications spécifiques de l'activation corticale.

La modification de l'activation corticale observée dépend de la dimension de la douleur ciblée par les suggestions hypnotiques. La modulation du désagrément de la douleur s'accompagne d'une modification spécifique du DSCr dans le CCA alors que la réponse dans S1 demeure inchangée [15]. En effet, la réponse corticale observée dans le CCA est plus grande lorsque les suggestions augmentent le désagrément de la douleur que lorsqu'elles l'atténuent *(figure 2A)*. De plus, une corrélation positive est observée entre le DSCr dans le CCA et les évaluations subjectives du désagrément *(figure 3)*. En revanche, la modulation de l'intensité de la douleur produit des changements de la réponse corticale particulièrement visibles dans

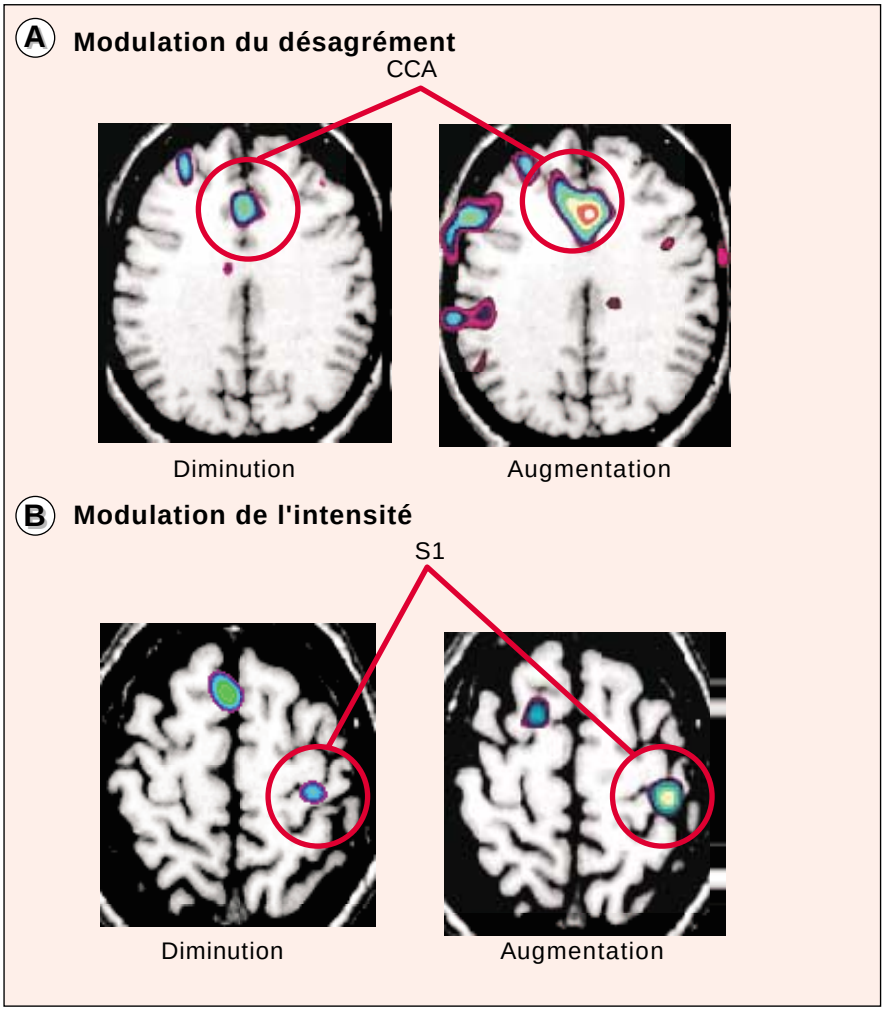

Figure 2. ***L'activité du cortex cingulaire antérieur (CCA) et de S1 est influencée par des suggestions hypnotiques qui modifient respectivement le désagrément (A) ou l'intensité de la douleur (B).*** *Des suggestions visant à augmenter ou à diminuer le désagrément ou l'intensité de la douleur étaient données avant les scanographies et les stimulations (immersion de la main gauche dans l'eau chaude à 47 °C). L'activité mesurée dans le CCA* ***(A)*** *était plus grande dans la situation d'augmentation que dans celle de diminution du désagrément [15]. Parallèlement, l'activité dans S1* ***(B)*** *était plus grande dans la situation d'augmentation que dans celle de diminution de l'intensité perçue de la douleur [35].*

l'aire S1 [35] dans laquelle la réponse est plus grande lorsque l'intensité perçue de la douleur est amplifiée que lorsqu'elle est atténuée par les suggestions *(figure 2B)*. Ces résultats confirment l'hypothèse d'une participation du CCA à la dimension affective de la douleur et suggèrent que S1 participe principalement à sa dimension sensorielle.

La participation du cortex S1 à l'appréciation des aspects sensoriels de la douleur est confirmée dans une étude de TEP sur la discrimination et l'attention [27]. La douleur produite par des stimulations thermiques nociceptives dépend de l'attention portée à ces stimulations [36]. Dans une étude récente, des stimulations thermiques et auditives ont été présentées de façon concurrente, pour évaluer l'effet de l'attention sur les réponses cérébrales à la douleur. Au cours de scanographies successives, les sujets devaient détecter des changements dans l'intensité des stimulations thermiques ou dans la fréquence tonale des stimulations auditives. Dans ces conditions, l'intensité perçue de la douleur était plus ou moins élevée selon que l'attention des sujets était dirigée, respectivement, vers la stimulation thermique ou vers la stimulation auditive. L'activation corticale typique de S1 a été confirmée pendant la tâche de discrimination thermique, mais elle n'a pas été observée lorsque les sujets avaient pour instruction d'ignorer la stimulation thermique pendant la tâche de discrimination auditive. De plus, l'intensité de la douleur rapportée par les sujets dans ces conditions était directement proportionnelle à l'activité mesurée dans S1. Ces résultats indiquent que la modulation de la perception de la douleur par l'attention s'accompagne d'une modulation correspondante de l'activité corticale et que le cortex S1 participe sans doute à l'appréciation et à la discrimination de l'intensité de la douleur.

Localisation fonctionnelle et réseaux distribués

L'interprétation selon laquelle les aires corticales activées pendant des stimulations nociceptives participent à l'expérience de la douleur est compatible avec les observations impliquant ces régions dans d'autres fonctions. La participation des cortex S1 et S2 à la perception somesthésique n'est évidemment pas restreinte aux stimulations nociceptives. Par exemple, le rôle attribué à S1 dans la discrimination de la douleur est semblable à celui joué plus généralement par la même région du cortex cérébral dans la perception tactile. Cependant, les populations de neurones activés par différents types de stimulations somesthésiques sont au moins partiellement ségrégées dans S1 [37]. De façon similaire, le CCA a été impliqué dans plusieurs fonctions telles que l'attention, le contrôle moteur et autonome, et les émotions [38, 39]. Toutefois, il est possible que les régions précises impliquées dans ces différentes fonctions se distinguent d'un point de vue anatomo-fonctionnel. L'IRMf offre une meilleure résolution spatiale que la TEP et une étude utilisant cette méthode appuie l'hypothèse d'une distinction entre les sites activés par la douleur et ceux activés par l'attention [40]. Quoi qu'il en soit, l'attribution d'un rôle au CCA dans la dimension affective de la douleur est compatible avec une contribution à ces différentes fonctions. En effet, l'attention et la production de réponses motrices, autonomes et émotives sont assurément dépendantes de la valence affective des stimulus qui en sont l'objet ou la cible.

La douleur signale normalement la présence d'un agent nociceptif. L'activation cérébrale qui accompagne cette menace reflète la vaste gamme des ressources perceptives, cognitives, comportementales, autonomes et hormonales, mobilisées pour préserver l'intégrité de l'organisme. Dans cette perspective, la dimension affective de la douleur apparaît essentielle puisqu'elle traduit la signification du message nociceptif selon l'impact réel ou potentiel de la stimulation sur l'organisme. Il fait peu de doute que la dimension affective de la douleur dépende non seulement de l'activité du CCA mais aussi de l'activité de plusieurs autres structures corticales et sous-corticales. Évidemment, cela s'applique également à la dimension sensorielle de la douleur à laquelle d'autres structures, en plus de S1, sont assurément en mesure de contribuer [33]. Ainsi, chacune des composantes des réseaux de neurones activés par des stimulations nociceptives est probablement en mesure de contribuer et d'influencer, directement ou indirectement, les différents aspects de l'expérience subjective de la douleur. La sollicitation d'un large éventail de fonctions cérébrales et la mobilisation de réponses aussi diversifiées témoignent sans doute de l'importance biologique fondamentale du message de la douleur.

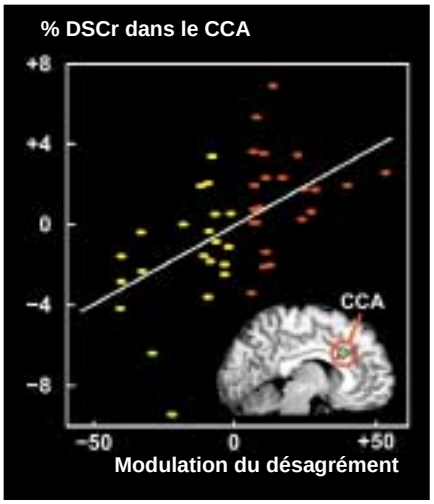

Figure 3. ***L'activité du cortex cingulaire antérieur est directement proportionnelle au désagrément de la douleur.*** *Une corrélation positive est observée entre le DSCr mesuré dans le CCA et le désagrément de la douleur, dans les conditions de diminution (jaune) et d'augmentation (rouge) de l'impact affectif de la douleur par l'hypnose (r de Pearson = 0,55, p = 0,001). L'image du cerveau en coupe sagittale médiane représente l'analyse de régression effectuée sur chacun des voxels inclus dans le volume cérébral. Le modèle linéaire d'analyse utilisé inclut deux paramètres de correction (ANCOVA) qui tiennent compte des variations dans l'intensité perçue de la douleur et des différences interindividuelles dans l'activation cérébrale. Le site de régression maximale dans le CCA correspond aux sites d'activation par la douleur illustrés en coupe horizontale sur la* figure 2A.

Conclusions

Plusieurs régions cérébrales activées en présence de stimulations nociceptives contribuent vraisemblablement à l'expérience subjective de la douleur. L'observation d'une augmentation du DSCr dans les régions S1 et S2, dans l'insula et dans le CCA, lors de l'application de différents types de stimulations nociceptives, suggère l'existence d'un réseau d'activation cérébrale caractéristique de la douleur. La corrélation positive entre les évaluations subjectives de la douleur et l'activité observée dans plusieurs régions appuie l'hypothèse d'une participation des structures sous-jacentes à la représentation mentale de la douleur. A ce titre, l'activation du CCA est observée systématiquement dans les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle et pourrait constituer une composante essentielle de l'activité qui sous-tend l'expérience normale de la douleur. En outre, la dimension affective de la douleur est primordiale et se reflète dans l'activité du CCA. Par ailleurs, le cortex S1 semble impliqué principalement dans la dimension sensorielle de la douleur et il contribue probablement à la discrimination de son intensité. Il va de soi que ces multiples aspects de l'expérience de la douleur sont intimement liés et qu'ils dépendent d'un vaste réseau cérébral. Néanmoins, nos résultats suggèrent une ségrégation partielle des structures corticales impliquées plus spécifiquement dans les dimensions sensorielle et affective de la douleur ■

Remerciements

Les auteurs remerçient Francine Bélanger, Lucille Gendron, Diane Jeannotte et Louise et Luc Rainville pour leurs précieux commentaires lors de la révision du manuscrit. Nos travaux ont été effectués avec le soutien financier du Conseil de recherches médicales du Canada.

RÉFÉRENCES

1. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain : a new conceptual model. In : Kenshalo D, ed. *The skin senses.* Springfield : Thomas, 1968 : 423-43.

2. Malonek D, Grinvald A. Interaction between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy : implications for functional brain mapping. *Science* 1996 ; 272 : 551-4.

3. Gjedde A. The relation between brain function and cerebral blood, flow and metabolism. In : Hunt Batjer H, ed. *Cerebrovascular disease.* Philadelphia : Lippincott-Raven Press ; 1997 : 23-40.

4. Talbot JD, Marret TS, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991 ; 251 : 1355-8.

5. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, *et al.* Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 4095-108.

6. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomography analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994 ; 71 : 802-7.

7. Derbyshire SWG, Jones AKP, Devani P, *et al.* Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994 ; 57 : 1166-72.

8. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997 ; 78 : 450-60.

9. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998 ; 76 : 223-9.

10. Craig AD. An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Prog Brain Res* 1996 ; 107 : 225-42.

11. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997 ; 14 : 2-31.

12. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996 ; 76 : 571-81.

13. Craig AD, Reiman EM, Evans AC, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996 ; 384 : 258-60.

14. Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, *et al.* Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *NeuroReport* 1997 ; 8 : 555-9.

15. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997 ; 277 : 968-71.

16. Derbyshire SWG, Jones AKP. Cerebral response to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998 ; 76 : 127-35.

17. Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray : a positron emission tomography study. *Pain* 1995 ; 64 : 303-14.

18. Andersson JLR, Lilja A, Hartvig P, *et al.* Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1997 ; 117 : 192-9.

19. May A, Kaube H, Buchel C, *et al.* Experimental cranial pain elicited by capsaicine : a pet study. *Pain* 1998 ; 74 : 61-6.

20. Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, *et al.* Neural activation during acute capsaicine-evoked pain and allodynia assessed with pet. *Brain* 1998 ; 121 : 931-47.

21. Aziz Q, Anderson JL, Valind S, *et al.* Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 50-9.

22. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 64-72.

23. Ha B, Chen JI, Pike BP, Duncan GH, Bushnell MC. Functional imaging of pain in single subjects using fMRI. *NeuroI mage* 1998 ; 7 : S424.

24. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol* 1998 ; 80 : 3312-20.

25. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.* New York, Thieme, 1988.

26. Volkow ND, Mullani N, Gould LK, Adler SS, Gatley SJ. Sensitivity of measurements of regional brain activation with oxygen-15-water and PET to time of stimulation and period of image reconstruction. *J Nucl Med* 1991 ; 32 : 58-61.

27. Carrier B, Rainville P, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC. Attentional modulation of pain-related activity in human cerebral cortex. *Soc Neurosci Abstr* 1998 ; 24 : 1135.

28. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered pet and mr imaging. *Eur J Neurosci* 1996 ; 8 : 1461-73.

29. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995 ; 60 : 3-38.

30. Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RSJ. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Roy Soc Lond* 1991 ; 244 : 39-44.

31. Duncan GH, Morin C, Coghill RC, Evans AC, Worsley KJ, Bushnell MC. Using psychophysical ratings to map the human brain : regression of rCBF to tonic pain perception. *Soc Neurosci Abstr* 1994 ; 20 : 1672.

RÉFÉRENCES

32. Derbyshire SWG, Jones AKP, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997 ; 73 : 431-45.

33. Coghill RC, Sang CN, Maisog JMA, Iadorola MJ. Pain intensity processing within the human brain : a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 2000 (sous presse).

34. Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH. Dissociation of pain sensory and affective dimensions using hypnotic modulation. *Pain* 1999 ; 82 : 159-71.

35. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell M. Cognitive modulation of pain sensation alters activity in human cerebral cortex. *Soc Neurosci Abstr* 1998 ; 24 : 1135.

36. Miron D, Duncan GH, Bushnell MC. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 1989 ; 39 : 345-52.

37. Kenshalo DRJ, Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983 ; 50 : 1479-96.

38. Devinski O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995 ; 118 : 279-306.

39. Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex : a review of 107 PET activation studies. *Neuro Report* 1998 ; 9 : R37-47.

40. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997 ; 77 : 3370-80.

Summary

Cerebral representation of the subjective experience of pain in humans

A threat to the integrity of the organism by nociceptive stimulation activates multiple cerebral structures. The cerebral activation gives rise to a subjective experience of pain that comprises a sensory dimension (*e.g.* intensity) and an affective dimension (*e.g.* unpleasantness). Brain imaging studies using positron emission tomography (PET) in humans demonstrate a multifocal and stereotyped pattern of activation in response to painful stimulation applied to the skin, muscle or viscera. The cortical activation is observed mainly in the contralateral hemisphere, in primary and secondary somatosensory areas (S1 and S2), in the Insula of Reil, and in the anterior cingulate cortex (ACC). Subcortical foci of activation are found in brain stem, thalamus, hypothalamus, lenticular nuclei, and cerebellum. The activity measured in cortical areas is proportional to the subjective experience of pain, and the modulation of the sensory or affective dimensions of pain by cognitive interventions produces characteristic changes in cortical activity. Activity in ACC is larger following hypnotic suggestions to increase pain affect than following suggestions to decrease pain affect. Similarly, activity in S1 is larger following hypnotic suggestions to increase pain intensity than following suggestions to decrease pain intensity. Moreover, cerebral activity particularly in S1 and the perception of pain intensity, increase in parallel when attention is directed to the painful stimuli during a task of intensity discrimination, and decrease when attention is directed toward concurrent auditory stimulation. Pain is subserved by a vast network of cortical structures, each of which participates differently in the multiple aspects of the experience. Results of our studies suggest at least a partial functional segregation of regions involved in the sensory and affective dimensions of pain.

TIRÉS À PART

G.H. Duncan.

9e Forum « Peau humaine et Société »
Lyon le 17 mai 2000

Le Forum est une interface de rencontres et d'échanges entre les partenaires professionnels concernés par la peau humaine.
Il se veut une ouverture entre les sciences biologiques et médicales et les sciences sociales.
Les thèmes qui sont envisagés dans cette réunion sont multiples : historique, géographique, économique, sociologique, psychologique et culturel. C'est avant tout une ouverture sur la connaissance de l'homme.

Programme du Forum 2000

- Histoire du préservatif (J. Chevallier)
- Les cosmétiques du temps de l'Égypte pharaonique (Ph. Walter, J.-L. Lévêque)
- Histoire et problèmes actuels de l'Évolution (L. David)
- 1970-2000 : 30 ans de recherche dermatologique en France (D. Schmitt, V. Noly)
- La grande brûlure : approche historique et psychologique (J.-L. Foyatier)
- L'hypnose en dermatologie (P. Gengoux)
- Soleil et crèmes solaires : controverses et réalités (J.-F. Doré)

Pour plus de renseignements contacter :
Valérie Noly, Inserm Unité 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot,
69437 Lyon Cedex 03, France.
Téléphone : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90 – E-mail : u346@lyon151.inserm.fr