

## Douleur : à la recherche du centre perdu

Les neurochirurgiens depuis le début du siècle, les neurobiologistes depuis quelques dizaines d'années, cherchent à définir les régions du cortex cérébral dans lesquelles sont intégrées les informations induites par les stimulations périphériques — cutanées, musculaires ou viscérales — qui provoquent une sensation douloureuse. L'enjeu essentiel de cette recherche est la définition de cibles sur lesquelles agir pour limiter ces sensations, par des moyens pharmacologiques ou par excision chirurgicale. On possède déjà, avec les morphiniques notamment, des moyens hypoalgésiants puissants dont les cibles sont situées, pour l'essentiel, dans la moelle épinière et le tronc cérébral. Certaines douleurs résistent cependant à ces traitements, en particulier celles liées à un dysfonctionnement du système nerveux central lui-même, comme dans l'hyperalgésie-hyperpathie d'origine centrale que Déjérine a appelée le « syndrome thalamique » [1], mais dont on sait aujourd'hui qu'elle peut être provoquée par des lésions d'autres territoires cérébraux.

La définition d'une région corticale impliquée dans les mécanismes de la sensation douloureuse s'est heurtée à l'absence de lésions corticales spécifiques induisant une analgésie. Alors que la lésion de l'aire calcarine provoque une hémianopsie et celle de l'aire pariétale ascendante une insensibilité tactile de l'hémicorps correspondant (voir *m/s* n° 3, vol. 7, p. 279), peu de neurologues ont rapporté des lésions corticales provoquant une atteinte sélective de la sensation douloureuse [2]. Parallèlement, il n'existe que très peu d'exemples convaincants de crises d'épilepsie se traduisant par une sensation de douleur périphérique localisée (en dehors de la peu spécifique sensation épigastrique dont l'origine est vraisemblablement amygdalienne), alors que de nombreuses crises commencent par

des sensations traduisant un dysfonctionnement ponctuel de régions corticales impliquées dans la somesthésie, la vision ou l'ouïe [3]. Cela avait conduit Head et Holmes, en 1911, à conclure que le « centre de la douleur » était sous-cortical, et que l'on devait considérer la douleur non pas parmi les phénomènes sensoriels mais parmi les émotions [4]. Les travaux de cartographie du cortex cérébral réalisés par l'équipe de Penfield [3], à l'aide de stimulations locales du cortex lors d'interventions chez des patients épileptiques, n'avaient pas plus permis de localiser une région particulière.

Depuis une dizaine d'années, les enregistrements électrophysiologiques réalisés chez le rat, le chat ou le singe ont cependant démontré que les informations nées de stimulations nociceptives parviennent jusqu'au cortex cérébral, notamment aux neurones situés dans l'aire corticale somesthésique primaire [5]. Les études neuroanatomiques ont permis, de leur côté, de tracer plusieurs voies dont la mise en jeu pourrait conduire les mêmes informations jusqu'à différentes régions de cortex, sinon simultanément du moins dans un laps de temps très bref (voir *m/s* n° 4, vol. 6, p. 404). Le problème d'une localisation de neurones corticaux spécifiquement impliqués dans le traitement de la sensation de douleur est donc de nouveau posé.

Gary Duncan et son équipe de neurophysiologistes de la douleur de l'Université de Montréal se sont associés avec le *Brain Imaging Center* du *Montreal Neurological Institute* pour essayer de résoudre ce problème à l'aide de la tomographie à émission de positons (PET-scan) [6]. Le principe de la technique dite de « soustraction » est sans doute bien connue à présent des lecteurs de *m/s* ; en bref, il s'agit de cartographier les régions actives du cerveau au cours

d'une tâche, puis de répéter l'analyse au cours d'une autre tâche presque semblable sauf pour la caractéristique que l'on cherche à étudier. Le traceur utilisé est le fluoro-désoxyglucose (FDG) que les neurones captent en même temps que le glucose qui est leur source énergétique principale, le FDG s'accumulant temporairement dans les cellules qui sont incapables de le métaboliser. On obtient ainsi la répartition topographique des sites de fixation du FDG au cours des tests et leur quantification précise, la « soustraction » entre les résultats obtenus pendant la tâche test et la tâche contrôle donnant alors une image que l'on peut associer strictement à ce qui les différencie. Dans l'expérience rapportée ici, la tâche test était l'application sur un avant-bras d'une stimulation thermique nociceptive (48-49 °C en impulsions de 5 secondes), la tâche contrôle étant l'application d'une stimulation thermique non nociceptive (41-42 °C) dans les mêmes conditions.

La soustraction des deux types d'image obtenue permet de cerner trois zones plus fortement mises en jeu lors des stimulations induisant une sensation douloureuse : la région de l'aire somesthésique primaire correspondant à l'avant-bras concerné, une partie de l'aire somesthésique secondaire, dans laquelle existe une seconde représentation corporelle, et surtout une partie du cortex limbique, la région cingulaire antérieure. L'ensemble de ces zones est située dans l'hémisphère opposé à l'hémicorps stimulé.

Ces résultats appellent plusieurs remarques. Tout d'abord, cette activation localisée démontre en effet que plusieurs régions du cortex cérébral sont impliquées dans le traitement d'informations liées à la sensation douloureuse. Il est intéressant de constater qu'il s'agit — comme c'est

## ■■■ BRÈVE ■■■

le cas pour les autres modalités sensorielles — d'une représentation strictement latéralisée et controlatérale. Cela est particulièrement intéressant en ce qui concerne la mise en jeu du cortex limbique. On considère en effet que cette région du cortex est, globalement, impliquée dans le contrôle des émotions, et rien ne permettrait jusqu'alors de définir une latéralisation particulière de ces fonctions supérieures de l'encéphale. On ne peut sans doute pas conclure à une latéralisation de l'ensemble des fonctions cérébrales liées au contrôle des émotions sur la base de résultats incidents d'une seule expérience qui n'était pas programmée pour l'étudier, mais il s'agit d'un point à approfondir. En dehors de cette latéralisation, rien de particulier n'apparaît dans cette mise en jeu du cortex limbique. La même région est, en effet, impliquée dans toutes les réponses à une tâche provoquant le déclenchement d'une émotion.

Second résultat fondamental de cette étude, il semble que les aires somesthésiques soient directement impliquées dans la reconnaissance du caractère nociceptif d'une stimulation thermique. Une stimulation cutanée provoque, évidemment, une mise en jeu des aires somesthésiques primaire et, chez l'homme comme chez le singe, secondaire ; les neurones liés à la sensibilité tactile intègrent ainsi de nombreux paramètres de la stimulation telles la localisation, la durée, etc. L'étude en PET-scan démontre que, en plus de ces paramètres — communs aux tâches test et contrôle —, les mêmes régions des aires somesthésiques participent à l'identification du *stimulus* comme nociceptif. Les neurones du cortex somesthésique semblent ainsi répondre à l'« intensité » de la stimulation, comme s'il n'existait pas de différence majeure de perception, c'est-à-dire sans faire de démarcation nette entre ce qui est chaud et ce qui est douloureux. Les aires corticales de la somesthésie sont donc impliquées dans l'identification du caractère nociceptif d'un message, et (en dehors du cortex limbique) elles semblent être les seules dans les limites de détection du PET-scan.

La conclusion à laquelle semble con-

duire cette observation est qu'il n'existe pas d'aire corticale spécifiquement mise en jeu par une stimulation provoquant une sensation de douleur. Il existe, au contraire, une activation plus importante et concomitante de plusieurs régions impliquées dans la somesthésie d'une part, le contrôle des émotions d'autre part. L'interprétation de ces résultats paraît donc renvoyer dos à dos l'hypothèse d'une intégration sous-corticale (impliquant l'absence d'une représentation corticale) et celle d'un « centre cortical de la douleur ». Une voie moyenne pourrait éventuellement être proposée, qui associerait l'activation de neurones des aires somesthésiques — soit par hyperactivation de neurones répondant suivant un continuum à des températures croissantes, soit par la mise en jeu de neurones spécifiquement liés aux températures nociceptives mais mélangés avec les autres dans les aires concernées — et celle de neurones impliqués dans le contrôle des émotions. Plutôt qu'à un damier, c'est peut-être à un échangeur autoroutier que l'on devrait comparer le cortex.

M. P.

■■■ Le cortex cérébral analyserait séparément le proche et le lointain, ou du moins serait-il capable de les négliger sélectivement [1]. La négligence est un symptôme que les lecteurs de *m/s* ont déjà eu l'occasion de rencontrer (*voir m/s n° 9, vol. 6, p. 922*) malgré sa relative rareté en tant que trouble isolé. Schématiquement, on peut le définir comme un manque d'attention porté sélectivement par le malade sur une partie de son corps ou de son environnement, en l'absence d'un trouble visuel, sensitif ou moteur primaire. Dans le cas de la négligence visuo-spatiale, le trouble est lié à des atteintes corticales localisées, essentiellement, dans la région frontale de l'hémisphère opposé au côté négligé. L'observation rapportée par Halligan et Marshall [1] (Oxford, GB) suggère que des régions corticales distinctes joueraient des rôles spécifiques dans l'analyse des environnements proche et lointain. Le patient qu'ils ont observé, atteint d'une lésion vasculaire droite, était en effet capable d'indiquer exactement le point médian de lignes lorsque celles-ci étaient présentées à 2,44 mètres de lui alors qu'il déviait systématiquement, et très nettement, vers la droite (négligence gauche) lorsqu'elles étaient présentées à 0,45 mètre. La négligence visuelle dans l'espace « péri-personnel » apparaît donc ici indépendante d'une négligence dans l'espace « extra-personnel ». Il serait prématuré, cependant, de conclure à l'existence de centres corticaux différents, alors que des contrôles essentiels — celui de l'oculo-motricité au cours des tâches, par exemple — n'ont pas été effectués. Il semble toutefois possible de dire que des lésions corticales peuvent affecter de façon différentielle la perception d'espaces définis comme « proche » ou « lointain » chez l'homme... comme cela avait été décrit lors d'études expérimentales chez le singe [2].

[1. Halligan PW, Marshall JC. *Nature* 1991 ; 350 : 498-500.]

[2. Rizzolatti G, et al. *Brain* 1983 ; 106 : 655-73.]

1. Déjérine J, Roussy C. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906 ; 14 : 521-32.

2. Déjérine J, Mouzon J. Deux cas de syndrome sensitif cortical. *Rev Neurol* 1915 ; 28 : 1265-7.

3. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston : Little Brown, 1954 : 1147.

4. Head H, Holmes G. *Sensory disturbances from cerebral lesions*. *Brain* 1991 ; 34 : 102-271.

5. Guilbaud G, Peschanski M, Besson JM. Experimental data related to nociception and pain at the supraspinal level. In : Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. London : Longman, 1990 : 141-53.

6. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991 ; 251 : 1355-8.