

Cortex cérébral et Intégration nociceptive

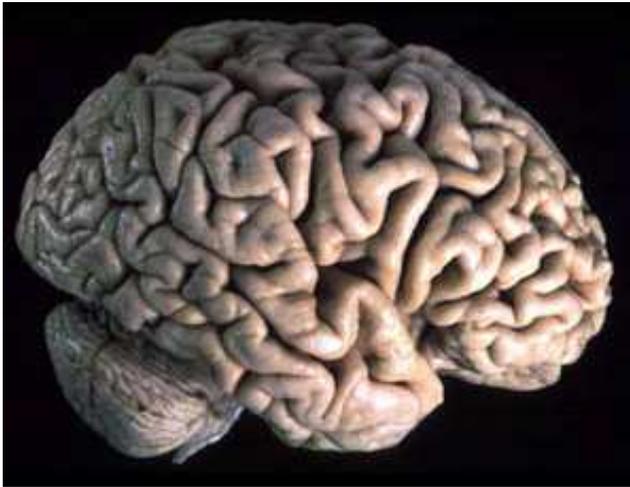
F Mauguère

Rappels & Prolégomènes

La Douleur est-elle une modalité sensorielle 'comme les autres' ?

- Composante 'sensori-discriminative'
 - Codage spatial: Aires SI & SII, Thalamus postéro-latéral
 - Codage de l'intensité: Cortex operculo-insulaire, Thalamus ventral postérieur
- Composante attentionnelle & motrice
 - Gyrus Cingulaire antérieur, thalamus 'médian'
- Composante émotionnelle et comportementale
 - Gyrus Cingulaire antérieur, Cortex mésio-frontal et orbito-frontal
- **Concept de matrice corticale de la Douleur ('Pain Matrix')**

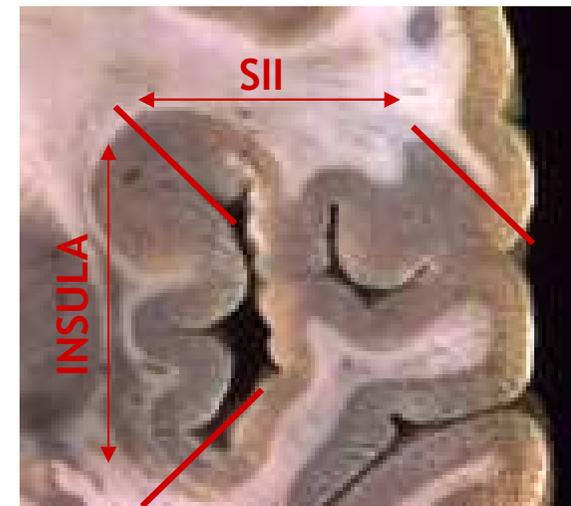
Anatomie de l'aire somesthésique secondaire S2 et de l'insula



Reil, 1905

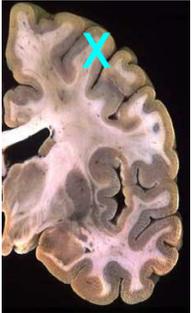
→ Cortex insulaire difficile d'accès, enfoui sous les opercules pariétaux et temporaux

→ Singe et Homme: limite SII / Insula reste floue d'un point de vue anatomique et cytoarchitectonique



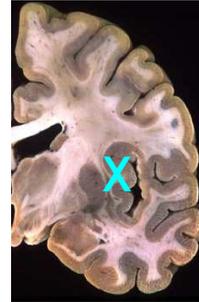
S1, S2 et Insula

Effet des lésions sur la perception douloureuse



S1

→ déficits de la discrimination tactile ou douloureuse
(Kenshalo et al. 91)



Insula

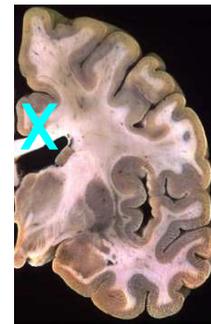
→ diminution du caractère déplaisant de la douleur
(Greenspan et al. 97): *Asymbolie à la douleur*

→ motivation moindre du patient pour éviter le stimulus douloureux
(Berthier et al. 88)



S2

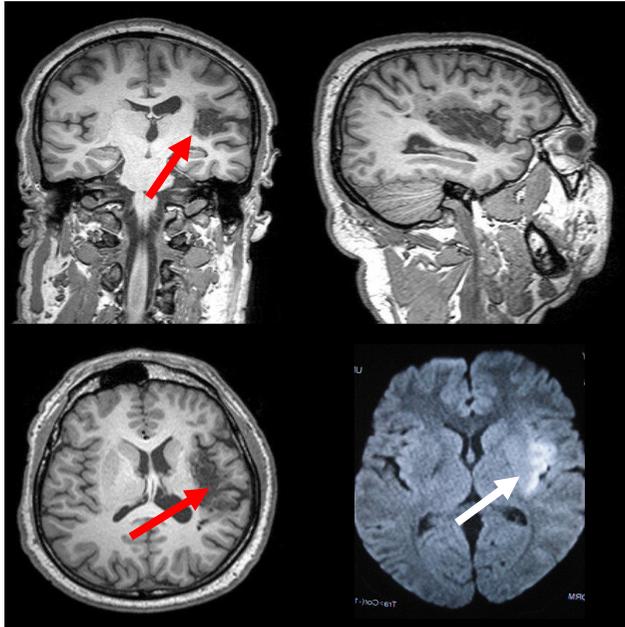
→ perturbation de la discrimination tactile et douloureuse
(Greenspan & Winfield 92)
→ augmentation du seuil douloureux (Greenspan et al. 99)



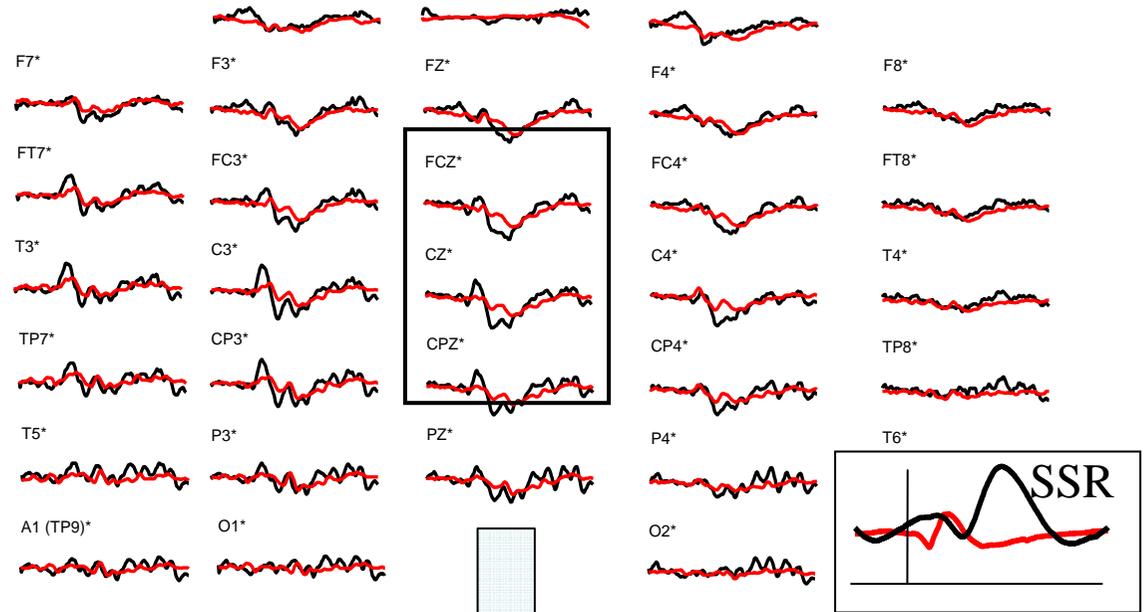
Gyrus cingulaire antérieur

→ Après cingulectomie, les patients ressentent toujours la douleur mais la décrivent comme étant moins gênante, semblent moins en souffrir psychologiquement (Folz et White 62, Hurt et Ballantine 73, Hassenbush et al. 90)

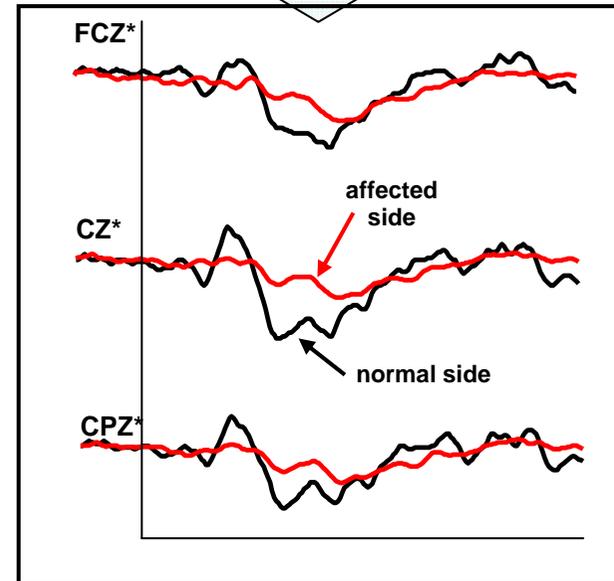
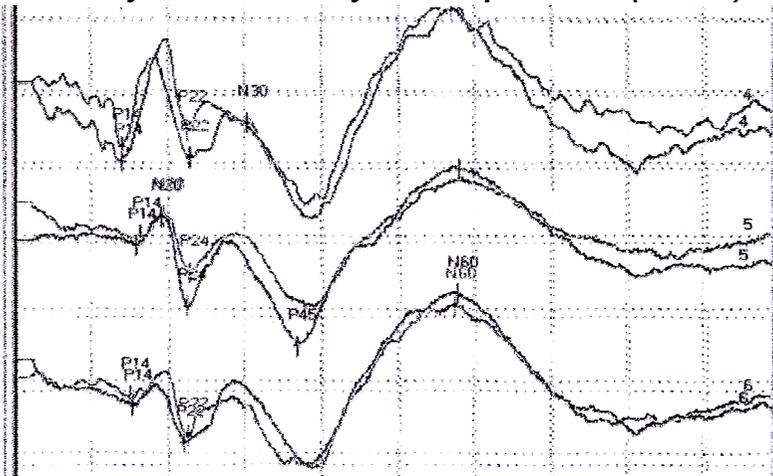
Le concept de Douleur operculo-insulaire



Nociceptive laser-evoked potentials (LEPs)

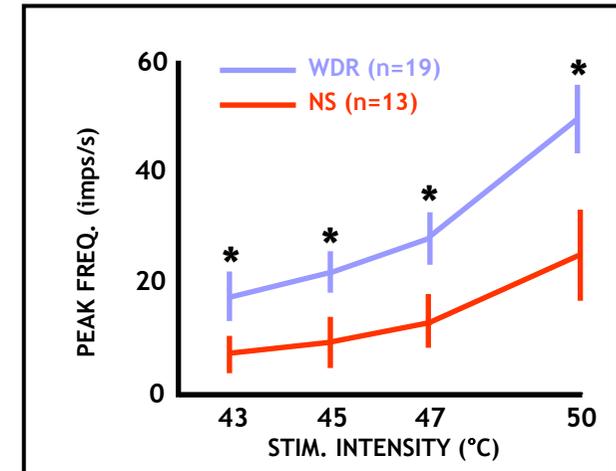
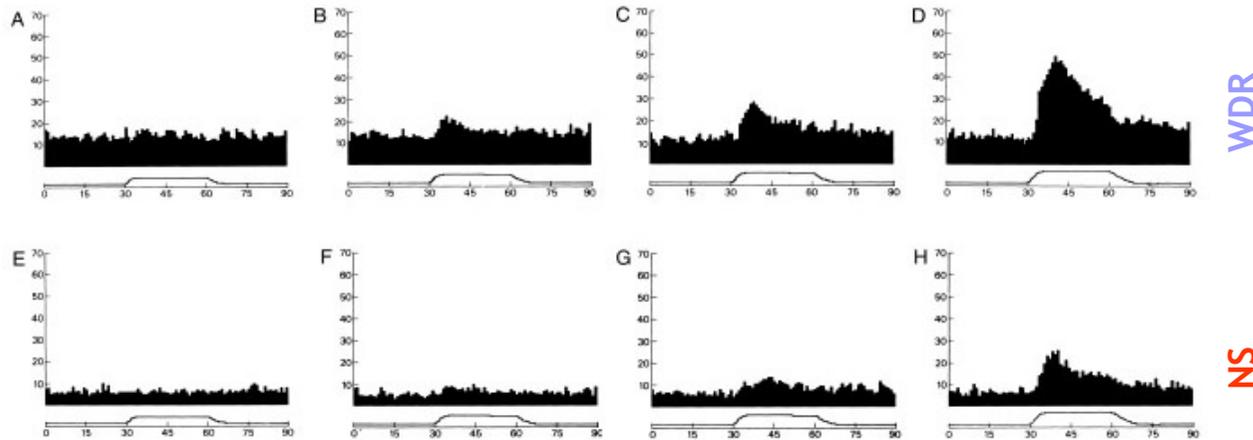


Short-latency somatosensory evoked potentials (SSEPs)



Neurones NS & WDR

↳ Observations chez l'animal



Kenshalo et al. 2000

NS: 'Nociceptive Specific': neurones ne répondant qu'à des stimuli douloureux.

WDR: 'Wide Dynamic Range': neurones répondant graduellement aux variations d'intensité du stimulus,
Du seuil perceptif jusqu'aux intensités douloureuses

Les moyens d'étude chez l'Homme

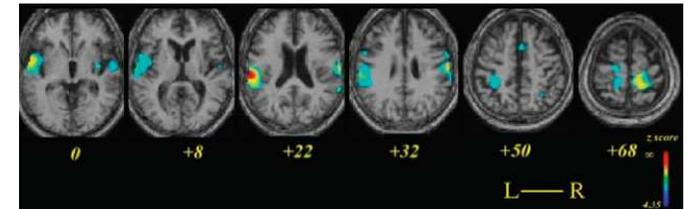
Imagerie fonctionnelle

- Tomographie par émission de positons (TEP)

Mesure la distribution de traceurs radioactifs (glucose, eau, récepteurs...)

- Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Mesure les variations de l'oxygénation sanguine cérébrale et indirectement le DSc



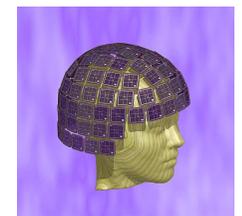
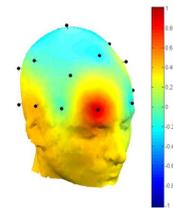
Électrophysiologie non invasive

- Electroencéphalographie et potentiels évoqués (EEG)

Mesure des champs électriques à la surface du scalp et estimation de la localisation des sources intra-cérébrales

- Magnétoencéphalographie (MEG)

Mesure des champs magnétiques à la surface du scalp et estimation de la localisation des sources intra-cérébrales



Électrophysiologie invasive

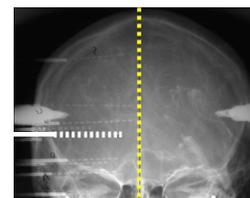
- Enregistrements intra-corticaux chez l'Homme

Par grid



Fig. 1. Skull x-ray showing the typical appearance of the implanted electrodes in group 1 patients.

Par électrodes implantées



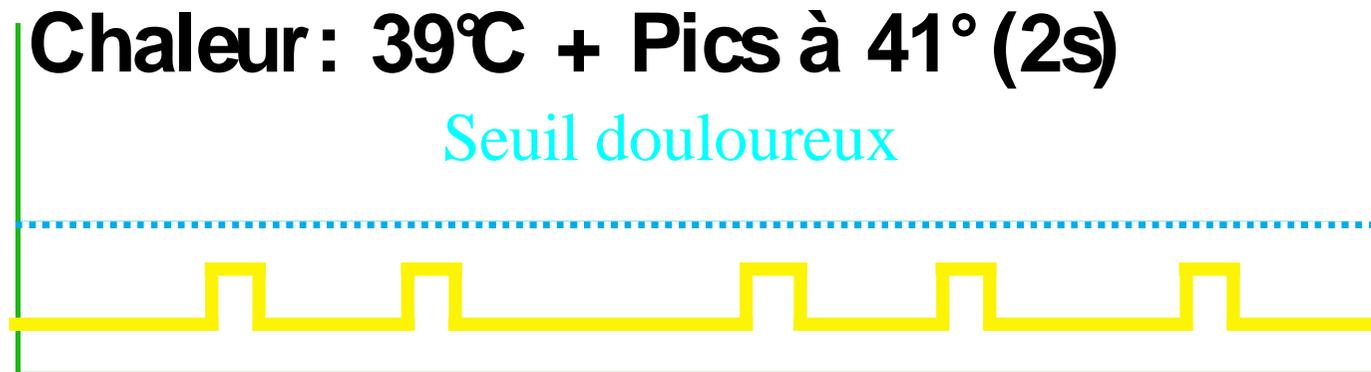
L'imagerie Fonctionnelle de la Douleur

Peyron et al. *Brain*, 1999

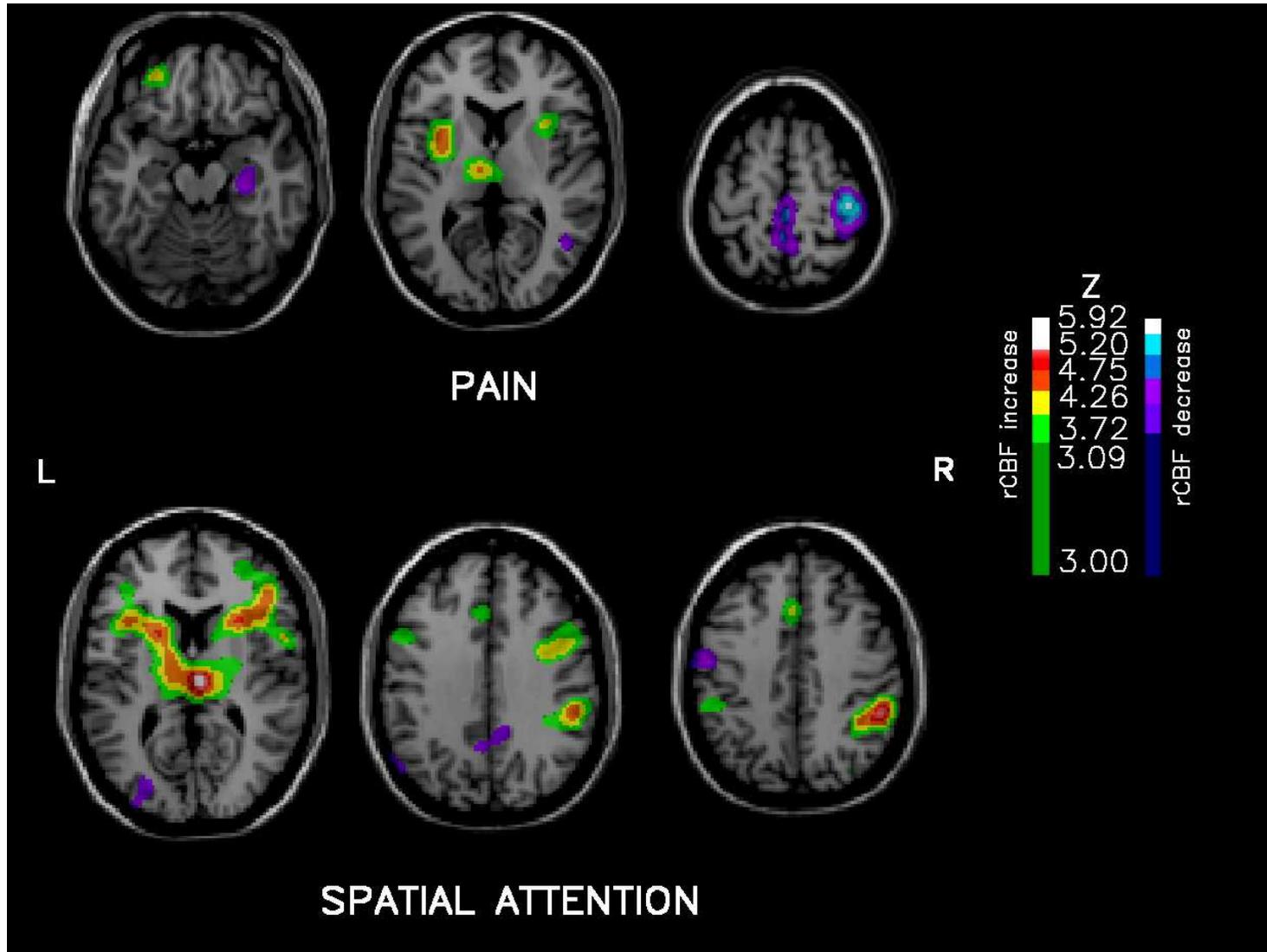
Douleur: 46.6° + Pics à 47.6° (2s)



Chaleur: 39°C + Pics à 41° (2s)



Peyron et al. *Brain*, 1999



Peyron et al. *Brain*, 1999

Douleur

- Augmentation du DSC bilatérale dans SII + Insula
- Augmentation du DSC dans le thalamus controlatéral
- Diminution du DSC dans SI, cortex pariétal et hippocampe du côté stimulé

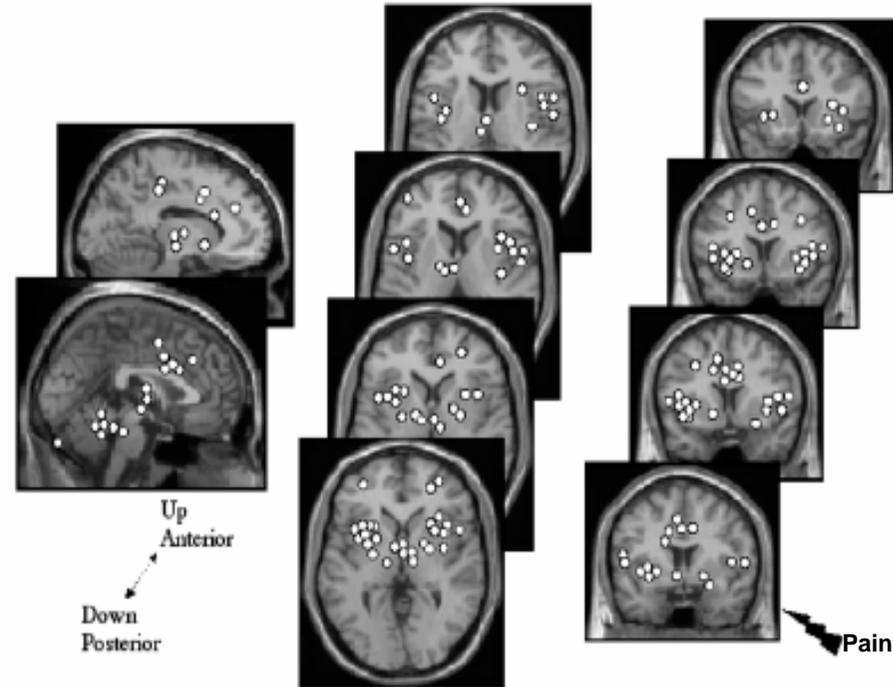
Attention

- Augmentation bilatérale du DSC :
 - thalamus,
 - cortex préfrontal et pariétal (D > G)
 - cortex cingulaire

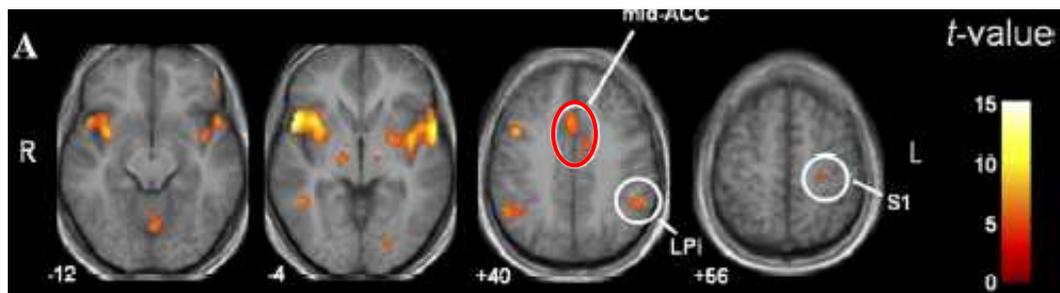
La 'Pain Matrix' vue par l'Imagerie Fonctionnelle

□ Activation

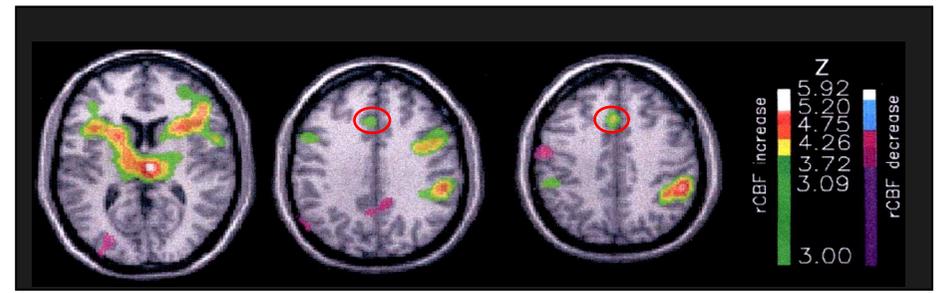
- Thalamus surtout controlatéral
- SII + Insula
- Cortex cingulaire
- Cortex préfrontal (D > G)
- Cortex pariétal



Peyron et al. 2000

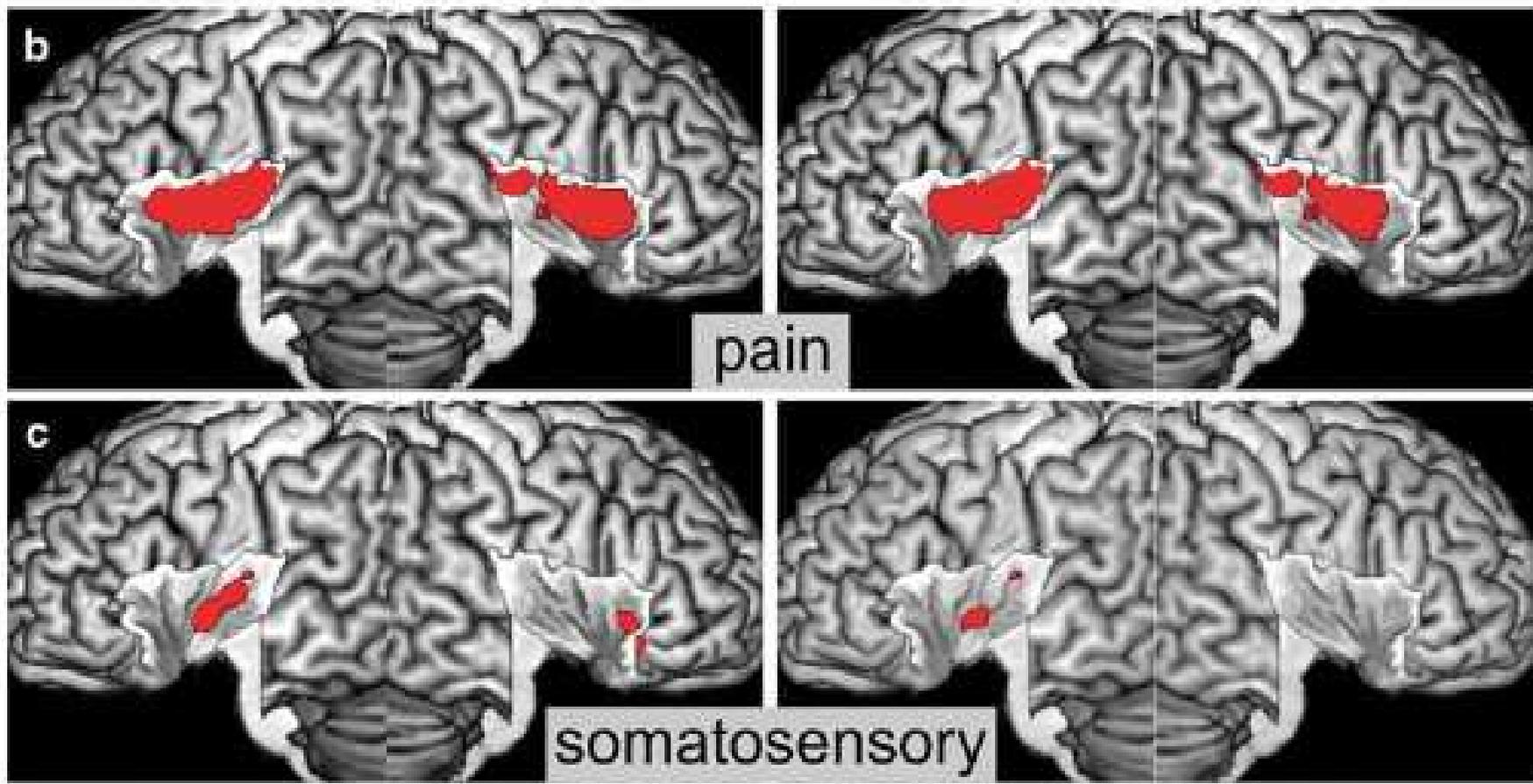


Valet et al. 2004

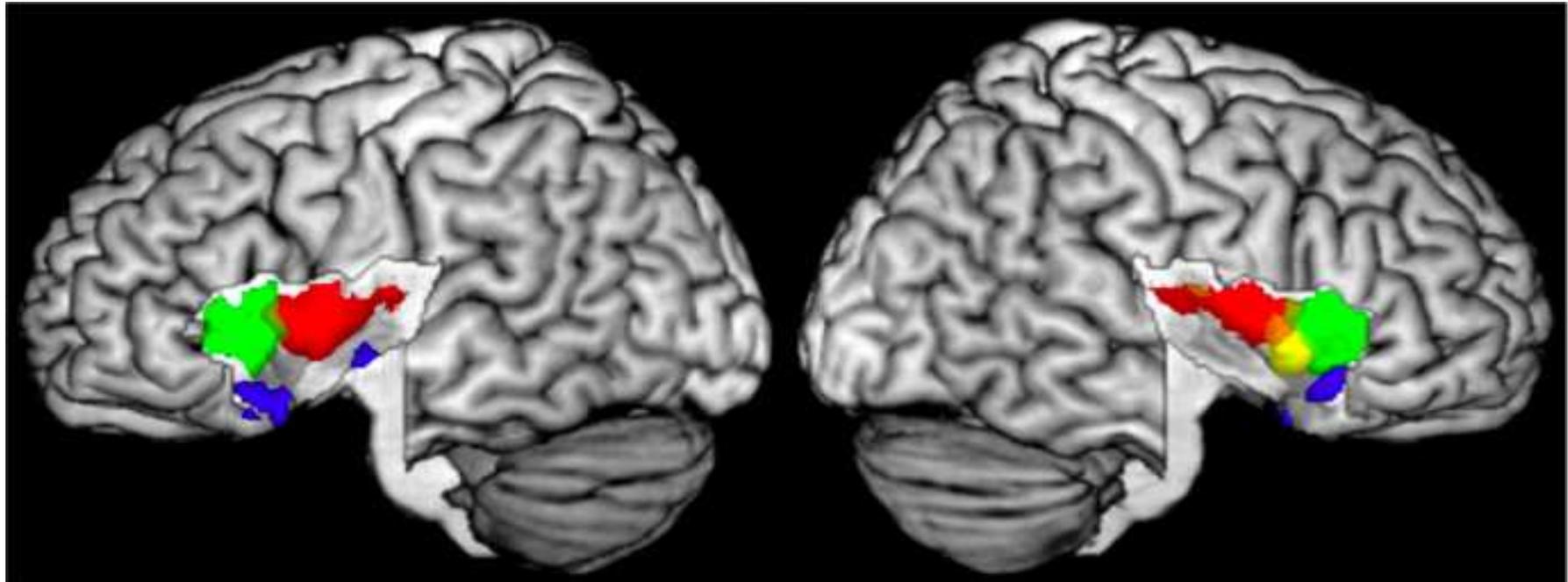


Peyron et al. 1999

Toutes les études d'imagerie montrent une activation bilatérale de l'Insula par la douleur



L'IRM Fonctionnelle de l'insula



Sensations somatiques et douleur



Cognition : attention, langage, mémoire

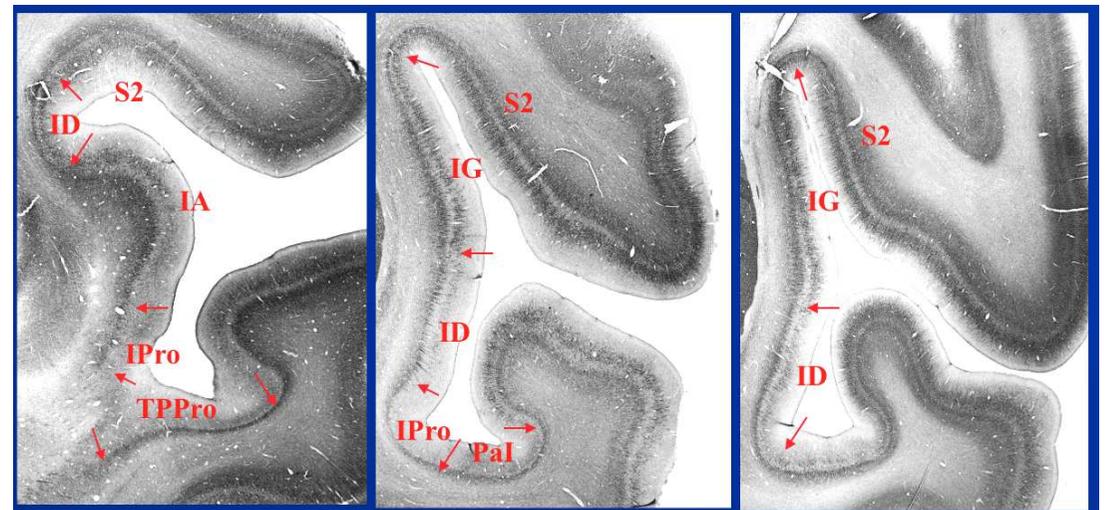
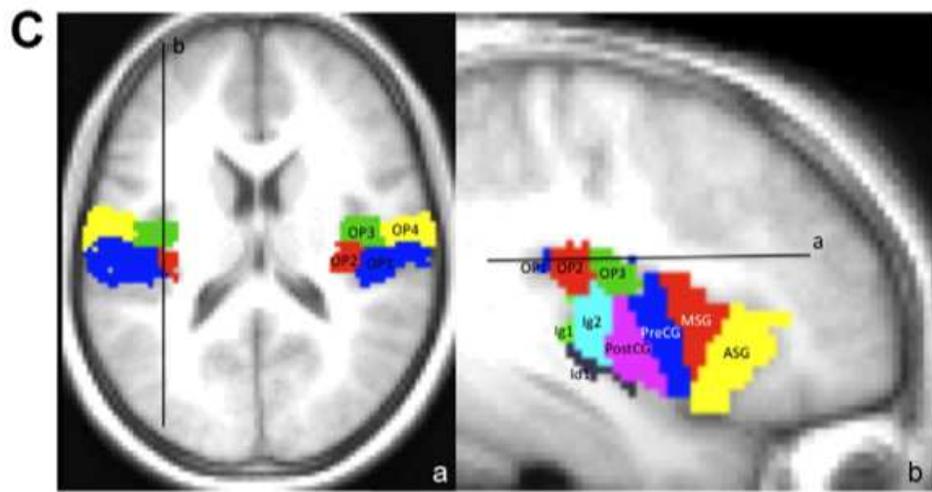


Émotions

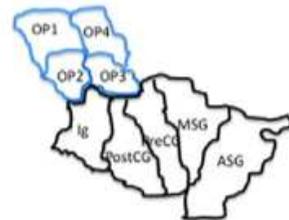


Olfaction, Gustation

Première carte probabiliste de l'insula (2010)



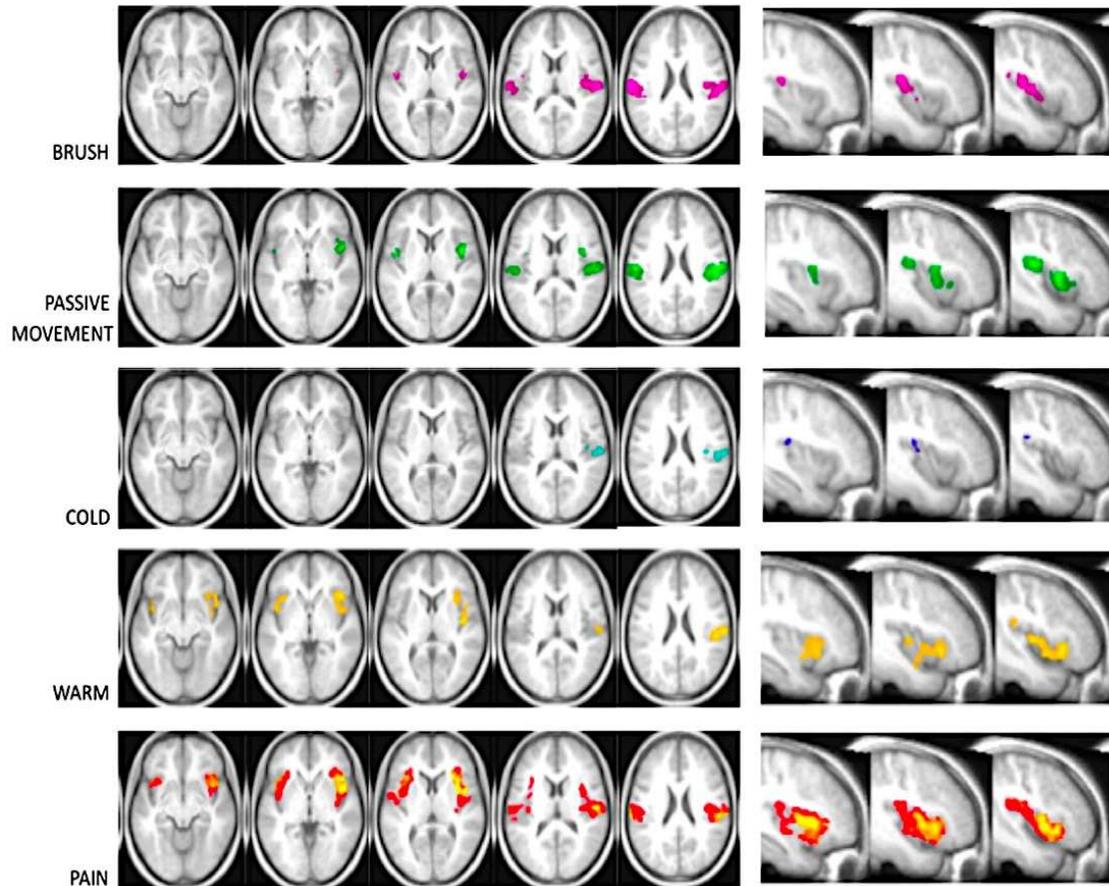
c



d

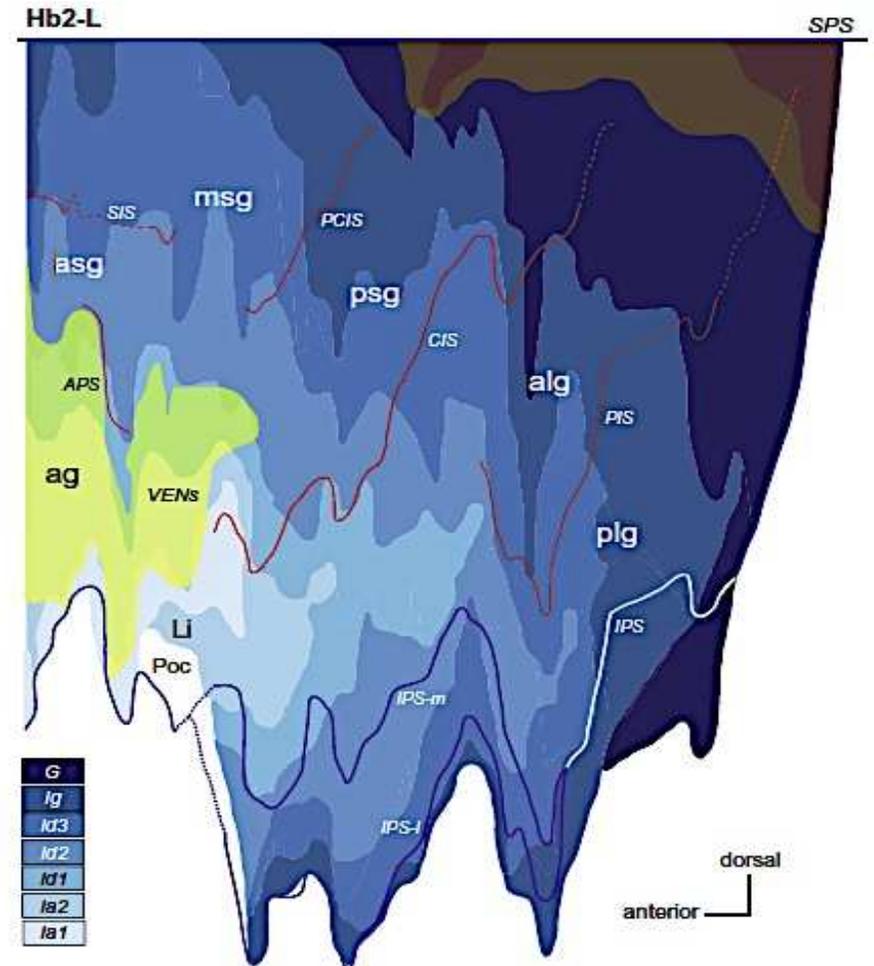
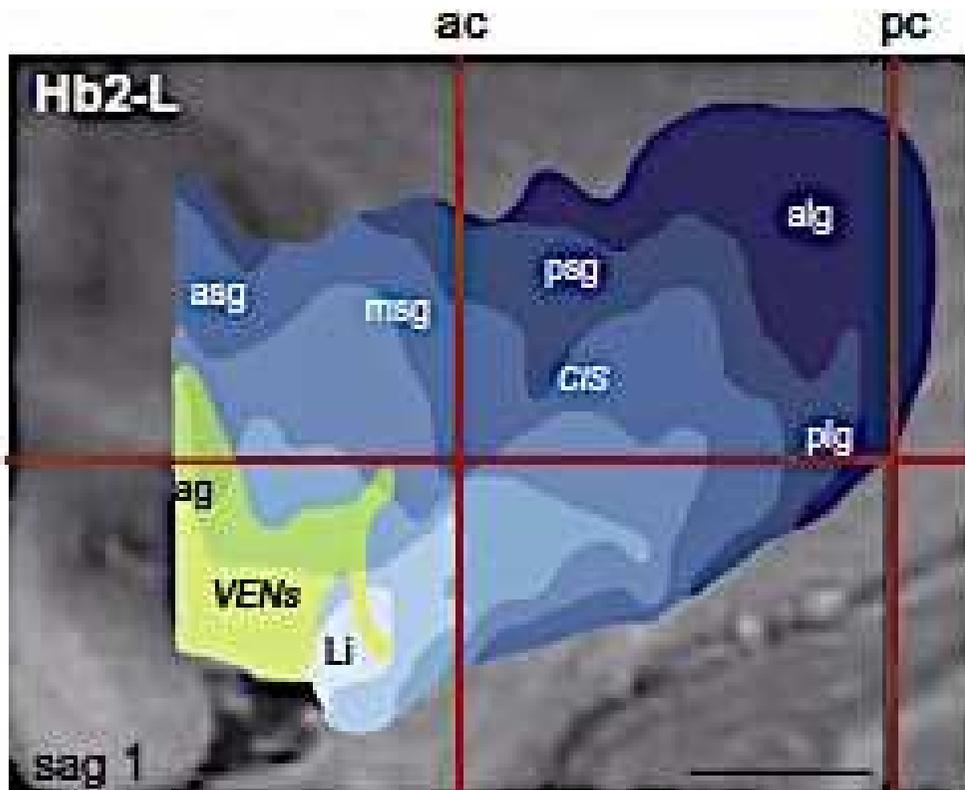
Kurth et al. 2010

Représentations multiples somatosensorielles dans l'insula



	CONTRALATERAL SII/INSULA		IPSILATERAL SII/INSULA	
BRUSH		OP1, OP2, OP3, PreCG		OP1
PASSIVE MOVEMENT		OP1, PreCG, MSG		OP1
COLD		OP1, OP2, PostCG		No activation
WARM		OP1, PostCG, PreCG, MSG, ASG		PreCG, MSG
PAIN		OP1, OP3, OP4 lg, PostCG, PreCG, MSG, ASG		OP1, OP4, PreCG, MSG, ASG

La première carte cytoarchitectonique globale de l'insula fusionnée à l'IRM (Mars 2013).



Alg: Ant. Long Gyrus ; plg: Post. Long Gyrus
 CIS: Central Insular Sulcus; psg : Post. Short Gyrus
 Msg: Middle Short Gyrus; asg: Ant. Short Gyrus
 Ag: Accessory gyrus; VENs: Von Economo neurons
 Li: limen insulae

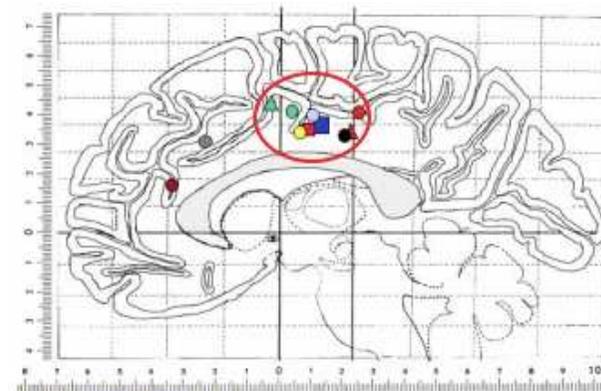
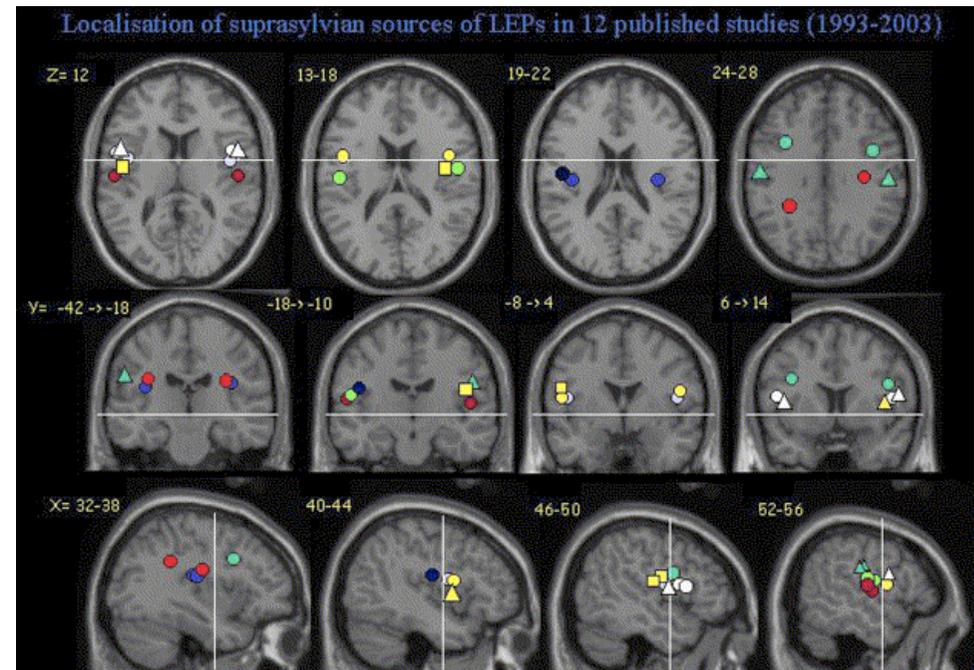
Morel et al. Neuroscience 2013

La 'Pain Matrix' vue par l'Électrophysiologie de Surface

Modélisation des sources des Réponses à la Douleur

□ Sources

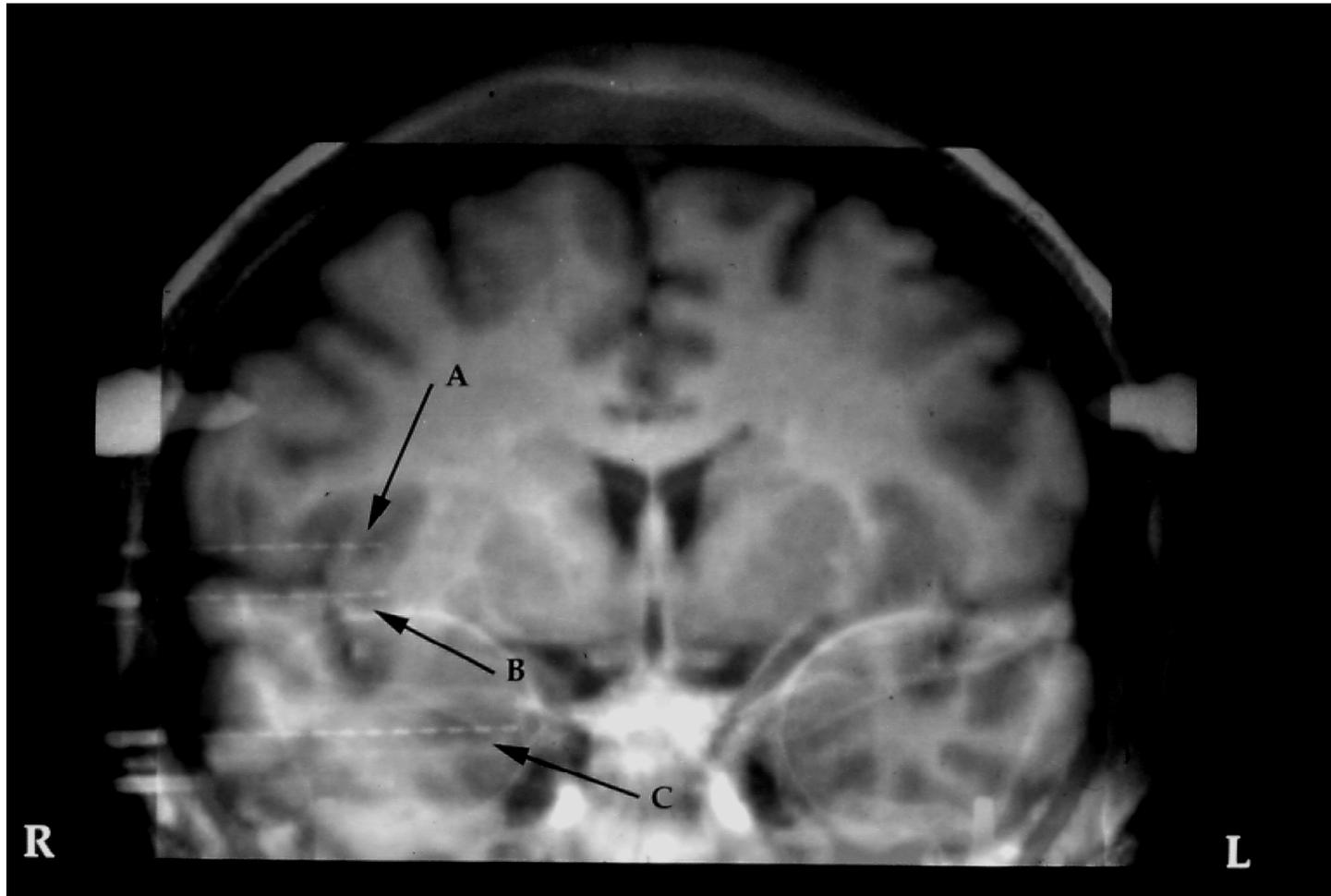
- Actives 100-220 ms post-stimulus
- Bilatérales dans SII et Insula
- Cortex cingulaire
 - partie postérieure du gyrus cingulaire antérieur (Aire 24)



- ▲ Tarkka & Treede 93
- Bromm & Chen 95
- Valeriani et al. 96
- Valeriani et al. 00
- Valeriani et al. 02
- ▲ Lenz et al. 98
- Schlereth et al. 03
- Cruccu et al. 03
- Ploner et al. 02

Garcia-Larrea et al. 03

Stéréo-Électro-Encéphalographie



Les crises épileptiques douloureuses

La séquence symptomatique des crises insulaires

(Isnard et al. Epilepsia 2004)

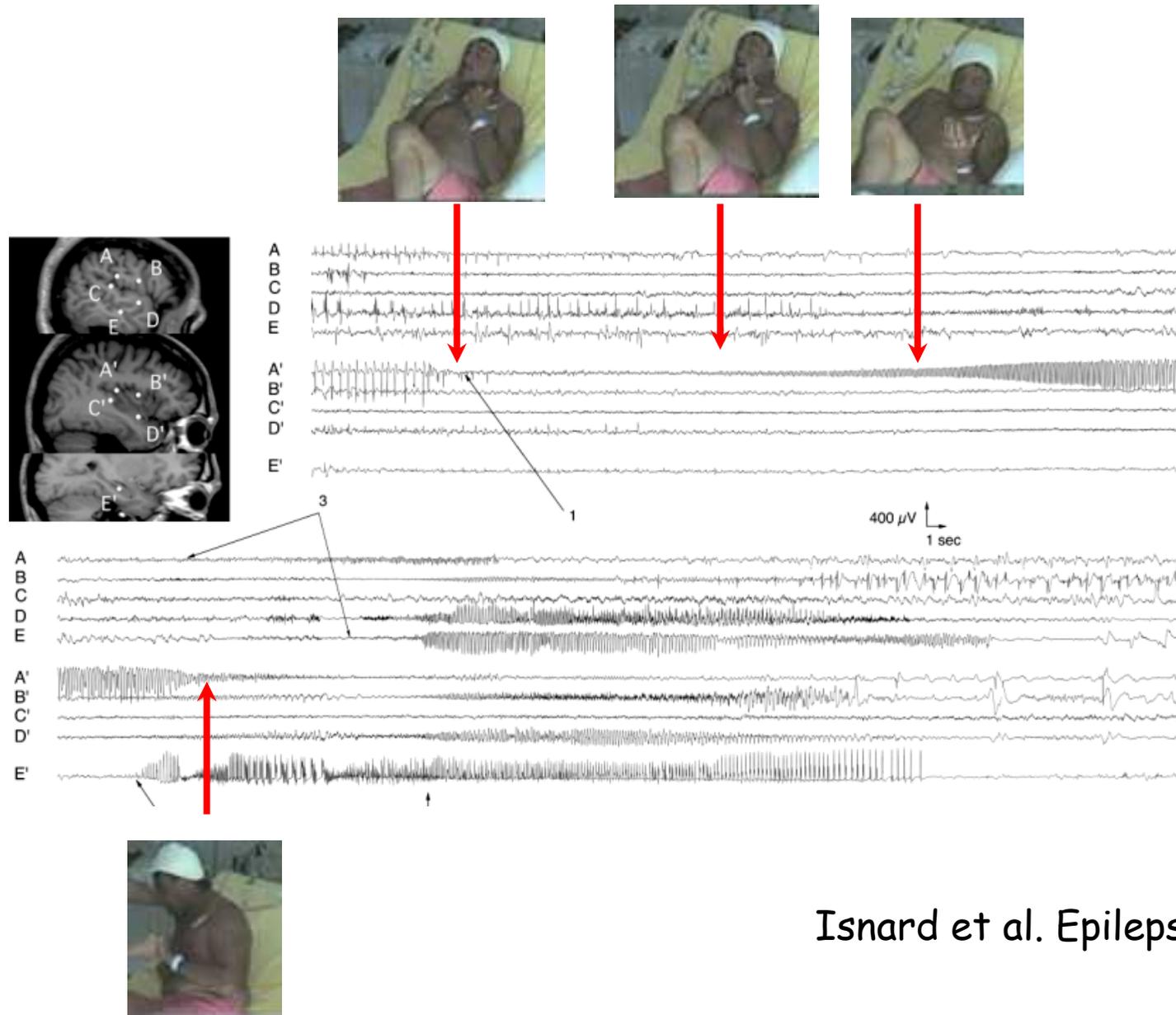


La séquence symptomatique des crises insulaires

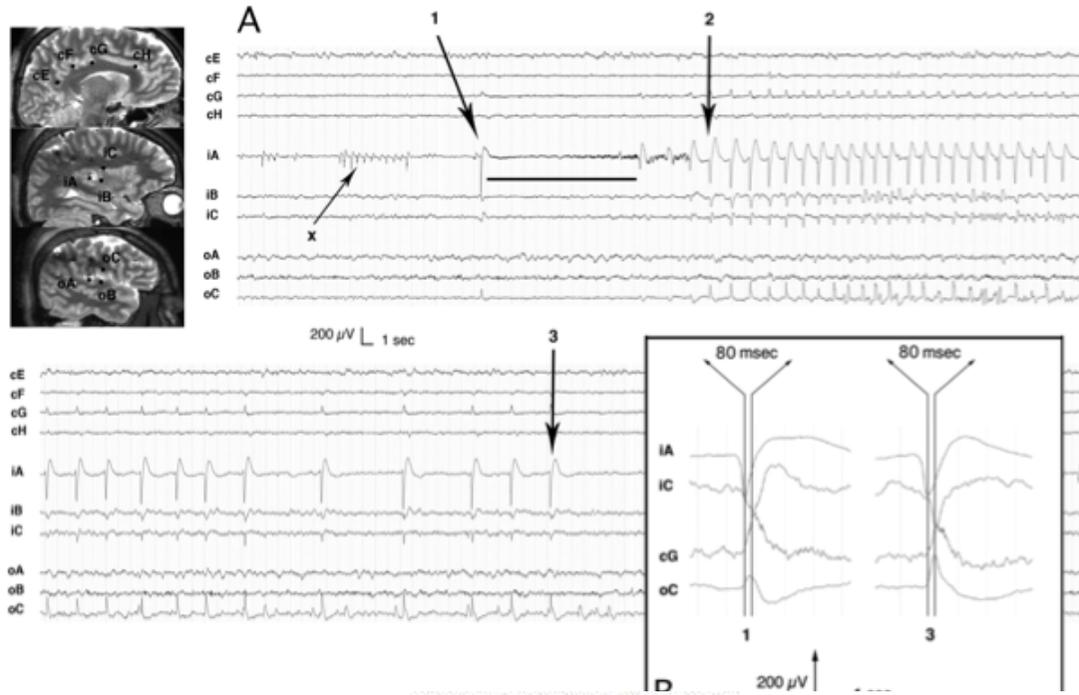
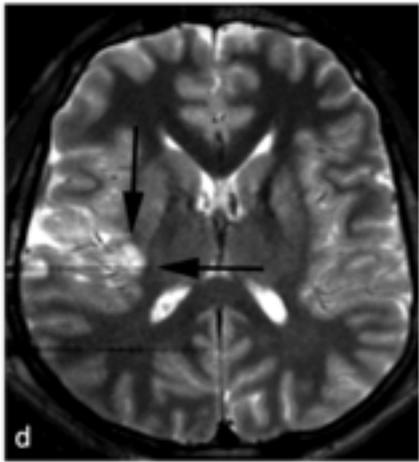
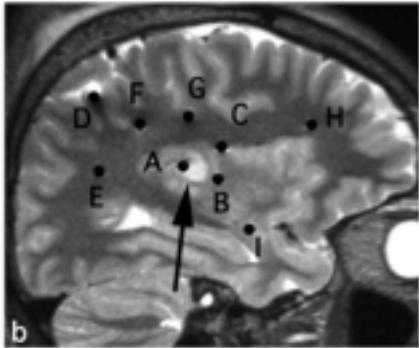
(Isnard et al. Epilepsia 2004)



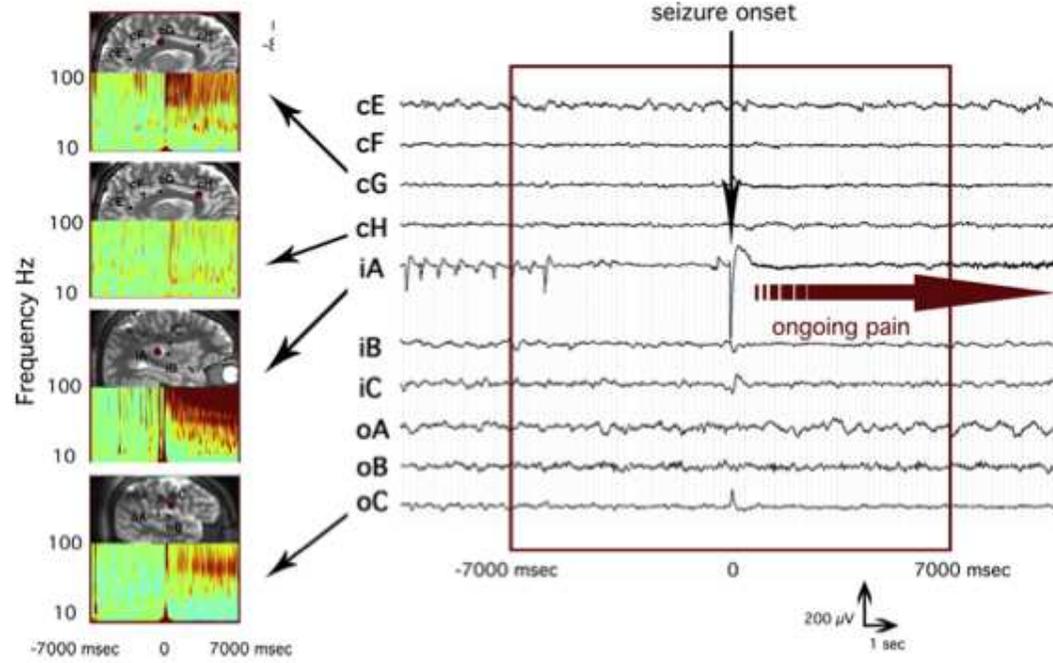
La 'Pain Matrix' vue par la S EEG



Isnard et al. Epilepsia 2004



J. Isnard et al. / PAIN 152 (2011) 946-951



Isnard et al 2010

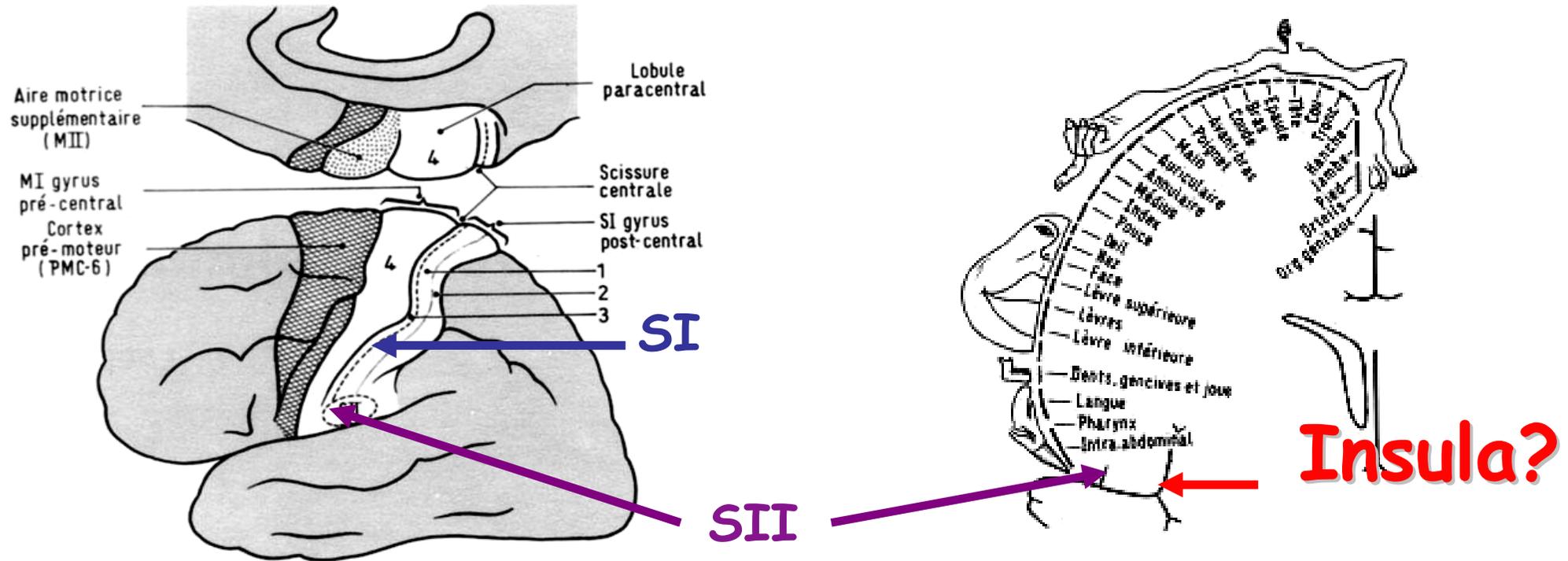
Certaines crises operculo-insulaires sont vraiment douloureuses



La stimulation corticale

La 'Pain Matrix' vue par la Stimulation Corticale de Surface

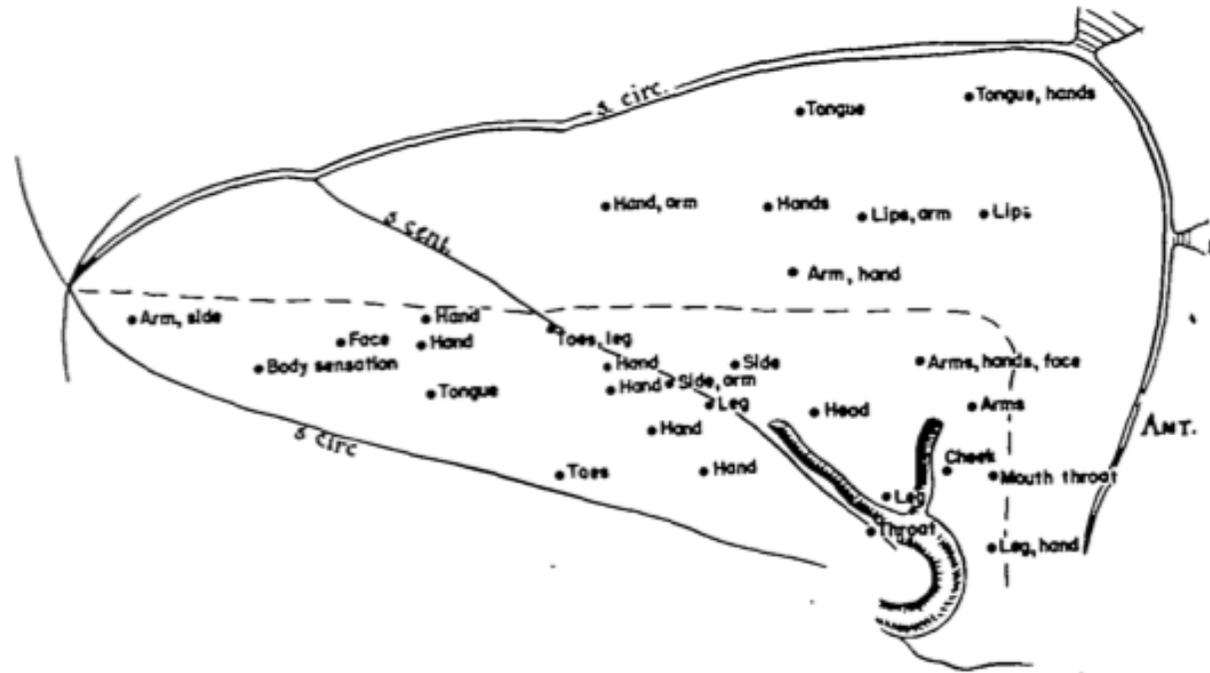
L' 'aire de la douleur' reste introuvable



• Penfield & Jasper (1954)

« The degree of pain is so slight as to cause one to wonder if the use of the term is not a misnomer »

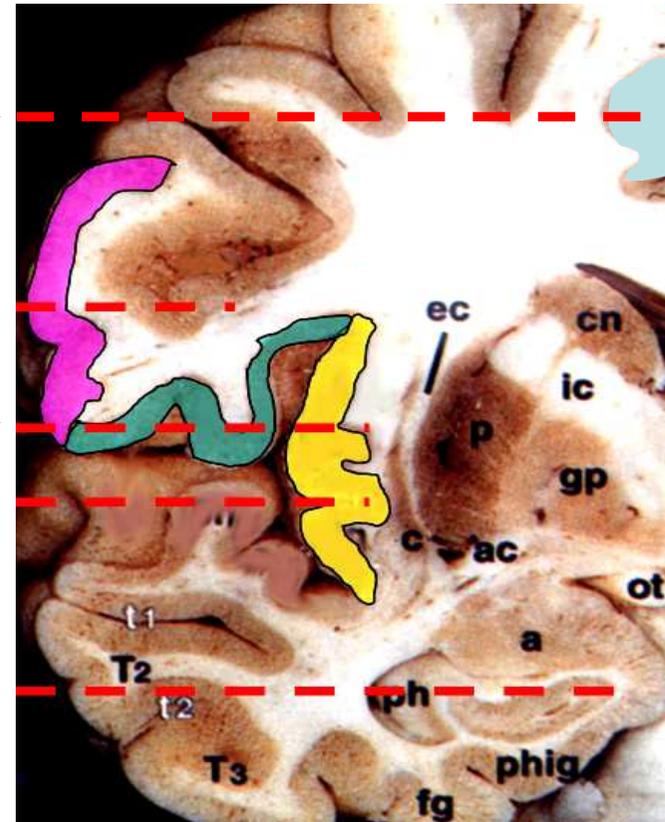
Somatic sensation evoked by insular stimulation



Somatic sensation.—The sensations produced by stimulation of the insula were variously described by the patients as "tingling," "warmth," "numbness," "tightness," "vibration," "shock," and simply as "sensation." These sensations were usually contralateral, but were on occasion ipsilateral or bilateral.

La 'Pain Matrix' vue par la SEEG

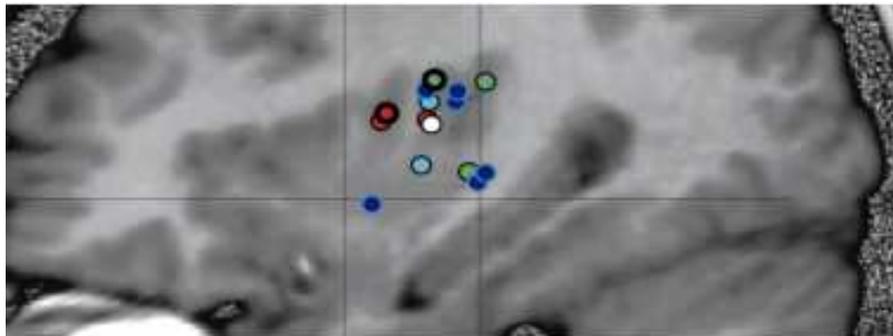
- Implantation perpendiculaire au plan sagittal
- Orientation des électrodes perpendiculaire à la surface des cortex insulaire et cingulaire
- Enregistrements simultanés des réponses évoquées dans SII et l'Insula
- Stimulation bipolaire de SII et de l'Insula
 - Trains 5 sec, durée stimulus 0.5 ms, 50 Hz
 - $1,8 \pm 1$ mA dans SI
 - $1,6 \pm 0,9$ mA dans SII
 - $1,9 \pm 1$ mA dans l'Insula
- Exploration limitée de l'Insula antérieure



- Gyrus Cingulaire
- SI
- SII
- Insula

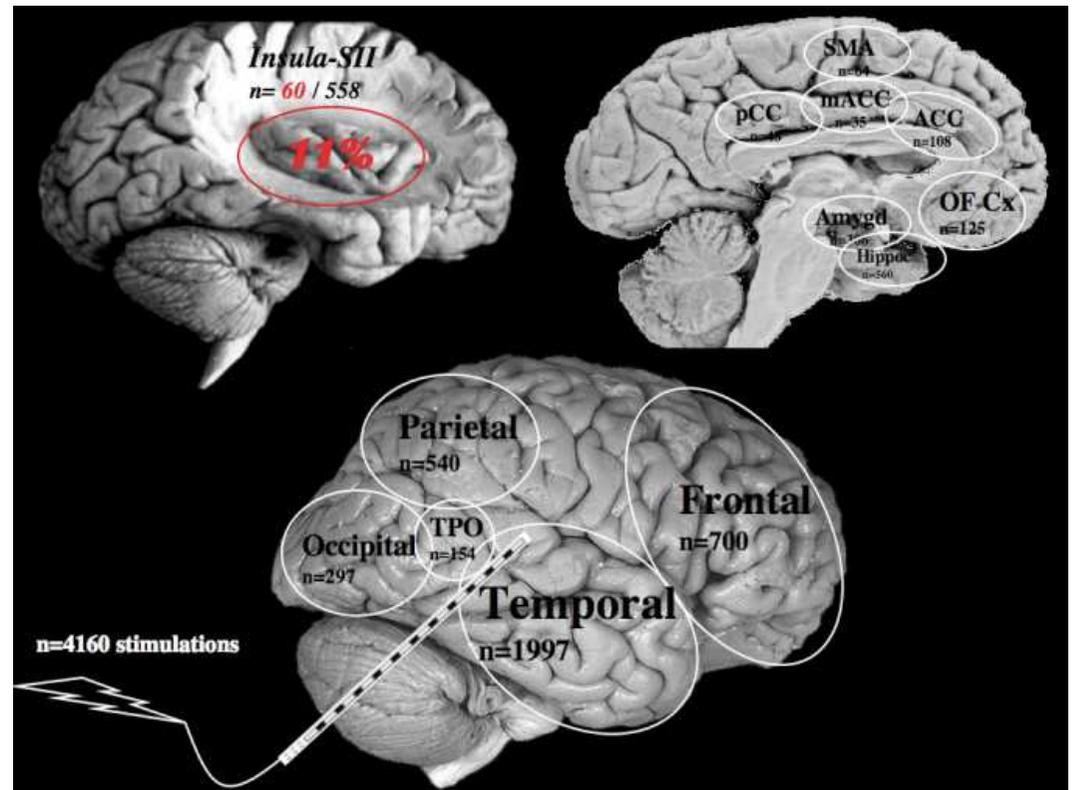
Stimulation corticales SEEG

- Seule la stimulation du cortex operculo-insulaire peut être douloureuse
- 11% des stimulations de SII ou de l'Insula



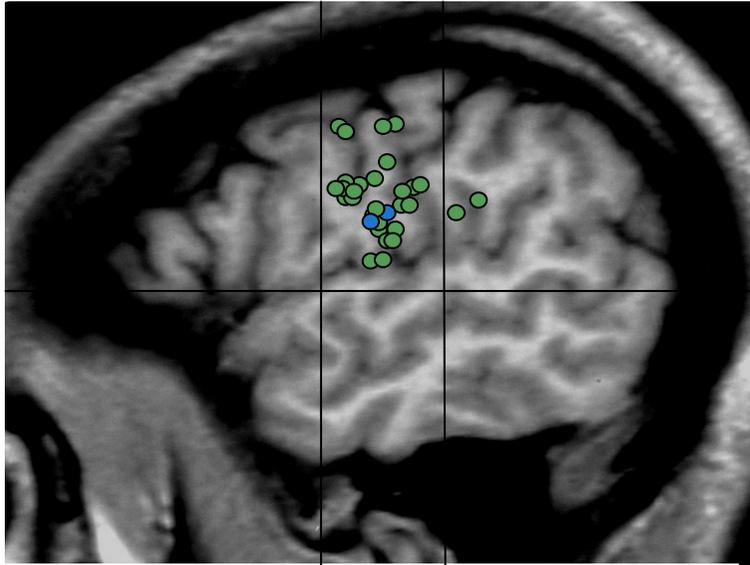
■ Face ■ Membre supérieur ■ Main
■ Hémicorps □ Abdomen

Ostrowsky et al. 2002



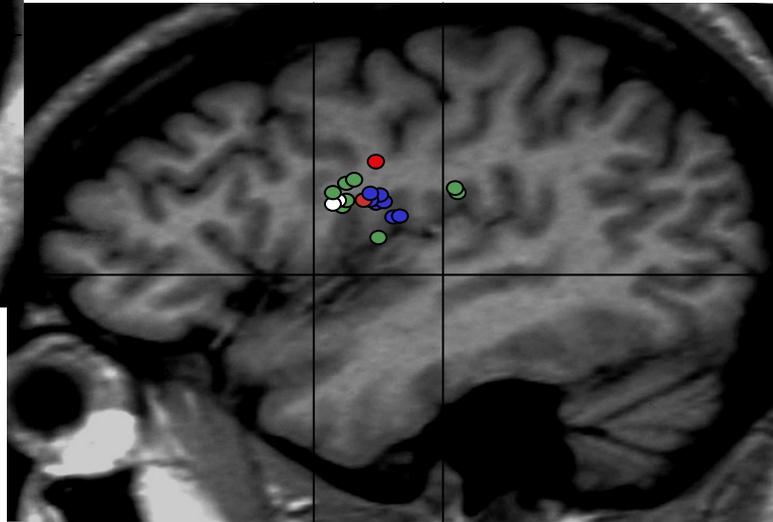
Mazzola et al. 2008

SI

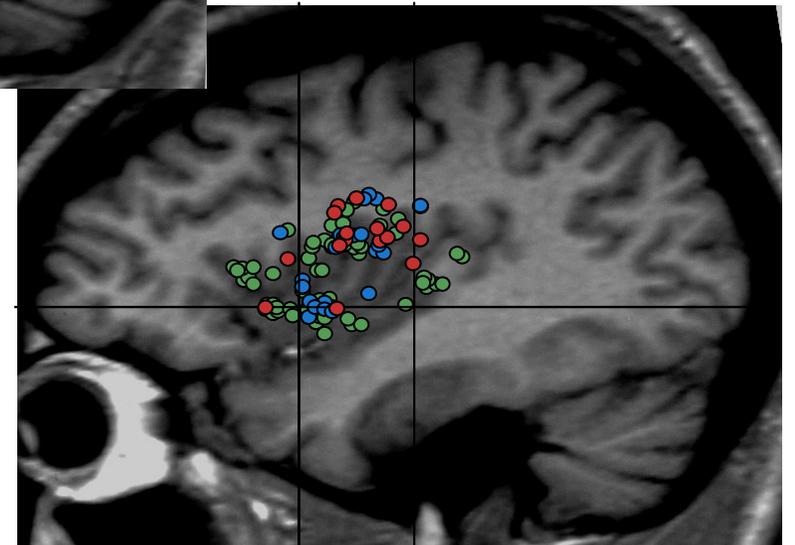


Mazzola et al. *Cereb. Cortex* 2006

SII



Insula



- Paresthesias
- Temperature
- Douleur

La surface de projection cutanée
des paresthésies et des douleurs
augmente :

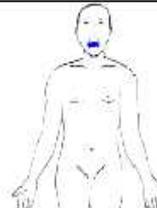
de SI

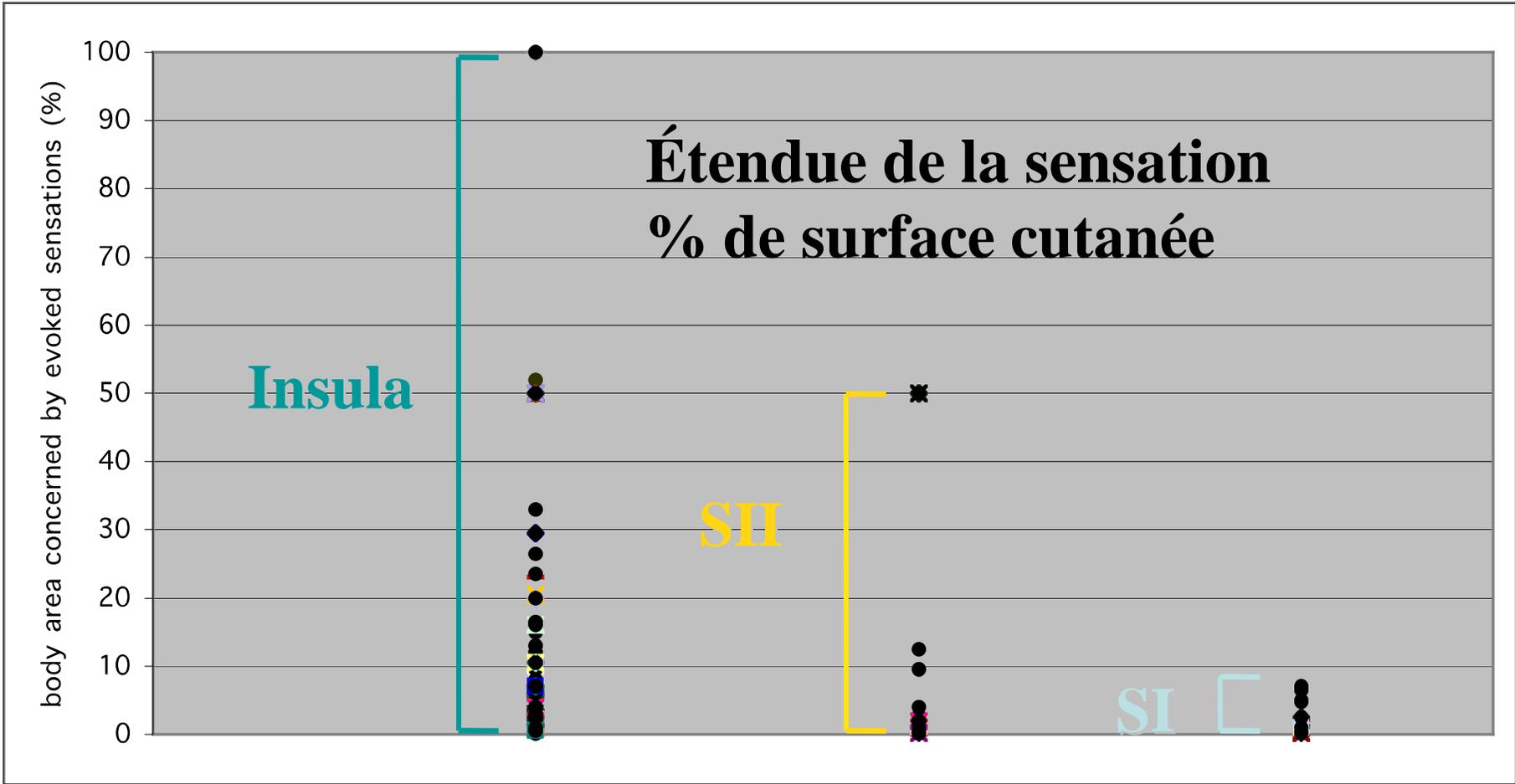
à SII

et de SII

à l'Insula.

<u>SI</u>	<u>SII</u>	<u>INSULA</u>
		
		
		

<u>SI</u>	<u>SII</u>	<u>INSULA</u>
		
		
		
		

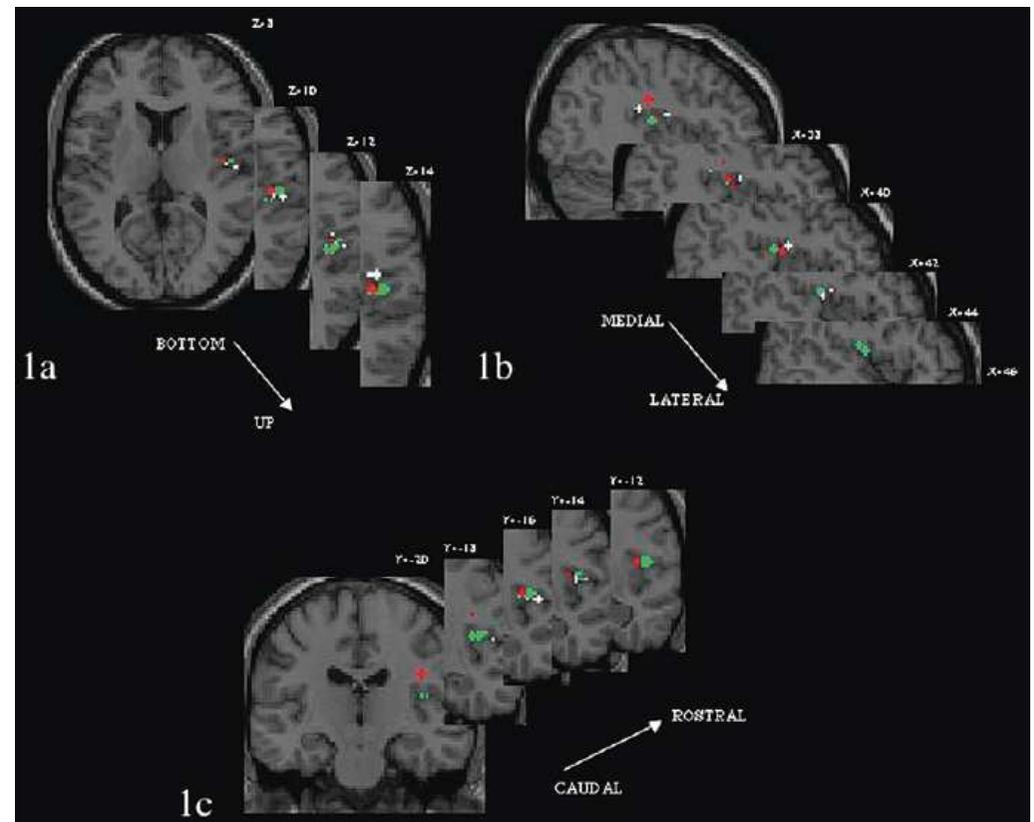


Stimulation corticales SEEG

La Douleur dans SII

(Mazzola et al. Cereb Cortex 2006)

- Stimulation Dt 73%, G 27%
- Type de douleur
 - Paresthésies désagréables
 - Courant électrique
 - Crampes
- Intensité de la douleur non liée à celle du stimulus
- Intensité de la douleur
 - moyenne 7/10 (5-9) Échelle VA
- Latéralisation
 - Contralatérales /stimulus (64%)
 - Bilatérales (Face, tronc 36%)
- Réponses exclusivement somesthésiques



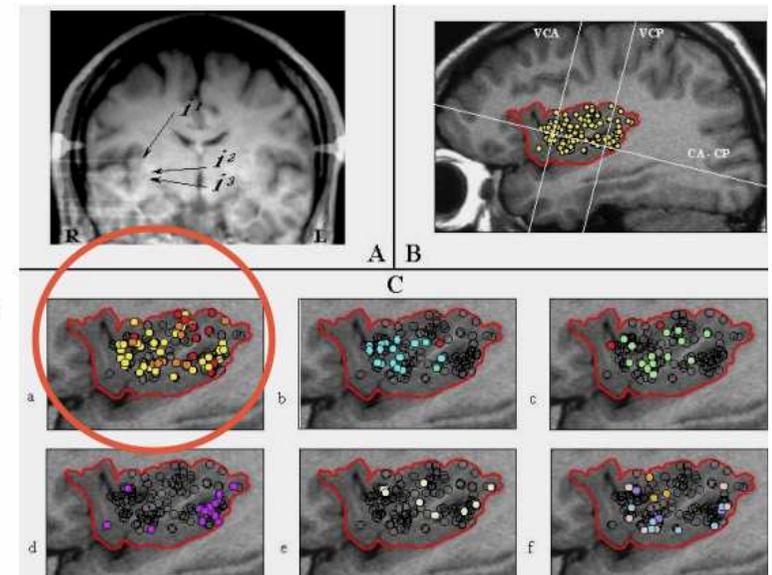
■ Douleur ■ Température □ Paresthésies

Stimulation corticales SEEG

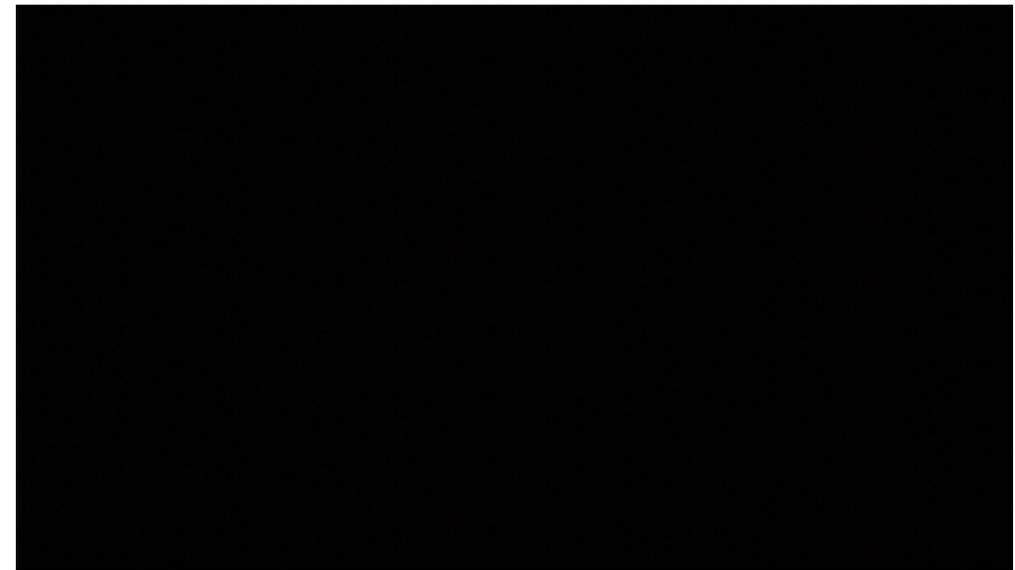
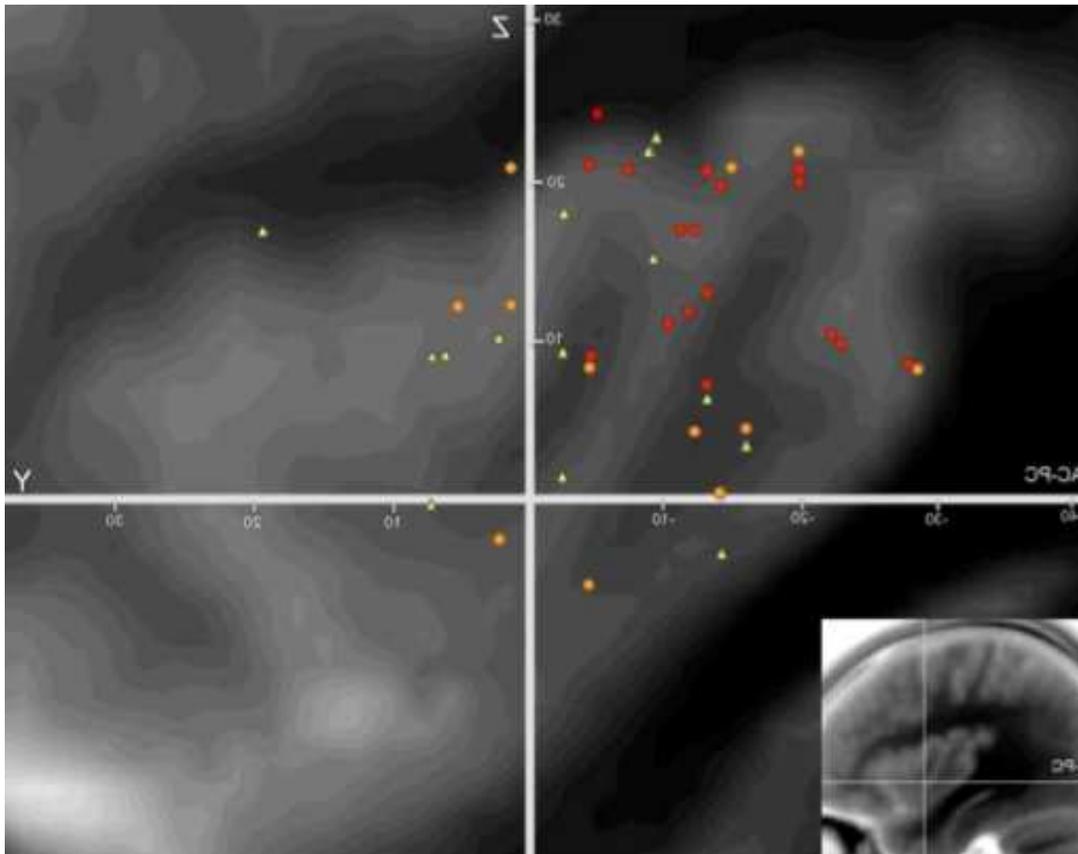
La Douleur dans l'Insula

- Stimulation Dt 51%, G 49%
- Type de douleur = SII
- Intensité de la douleur non liée à celle du stimulus
- Intensité de la douleur
 - moyenne 6.4/10 (4-9) Échelle VA
- Latéralisation
 - Controlatérales /stimulus (56%)
 - Bilatérales (Face, tronc 30%)
 - Ipsilatérales (Face, tronc 14%)
- Réponses polymodales

- Paresthésies
- Chaleur
- Douleur
- Sensation viscérale
- Striction laryngée
- Illusion auditive
- Dysarthrie

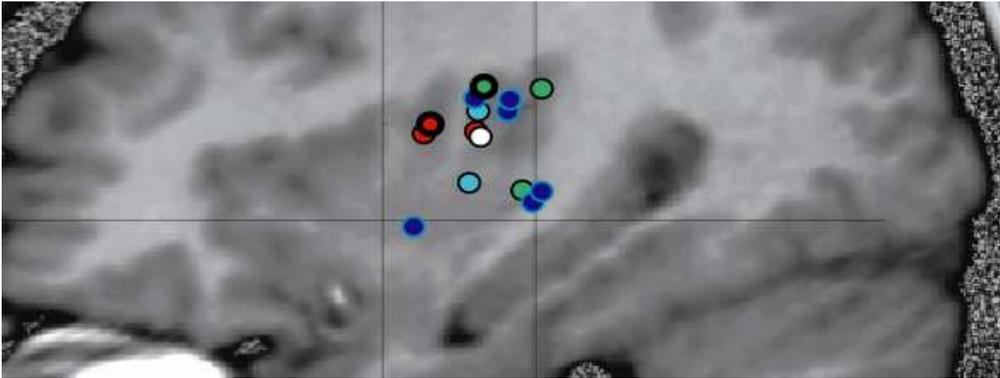


La stimulation de l'Insula provoque de la Douleur



Stimulation du cortex insulaire

(Ostrowsky et al. 2002)



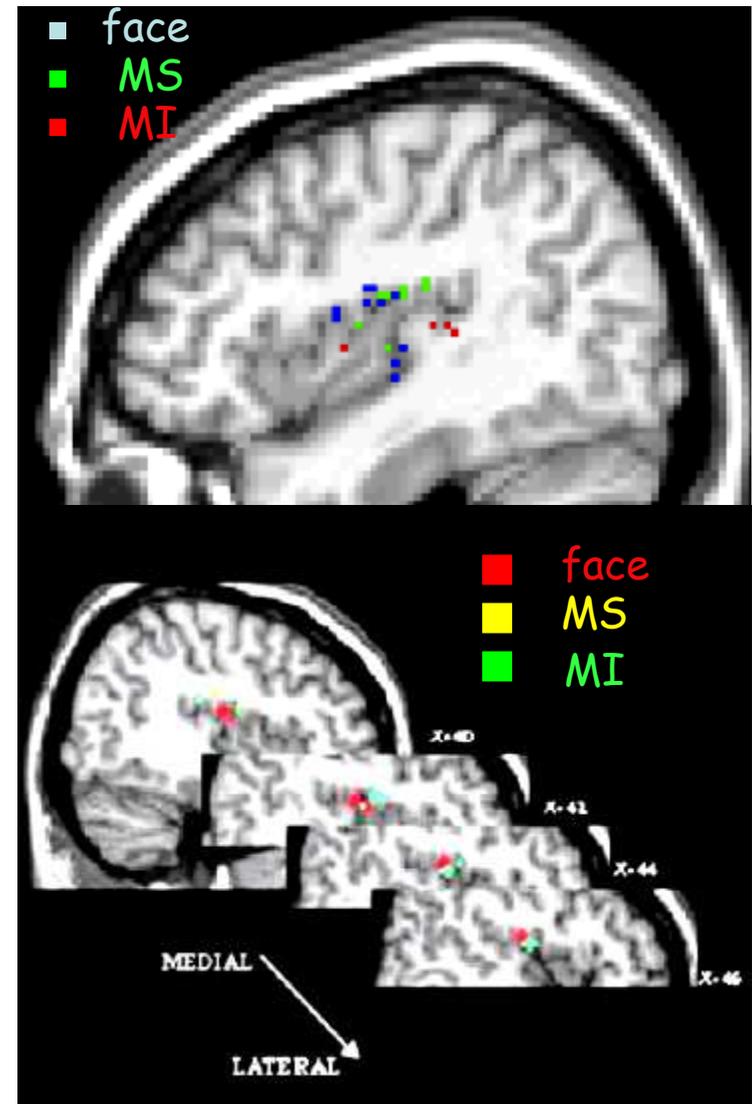
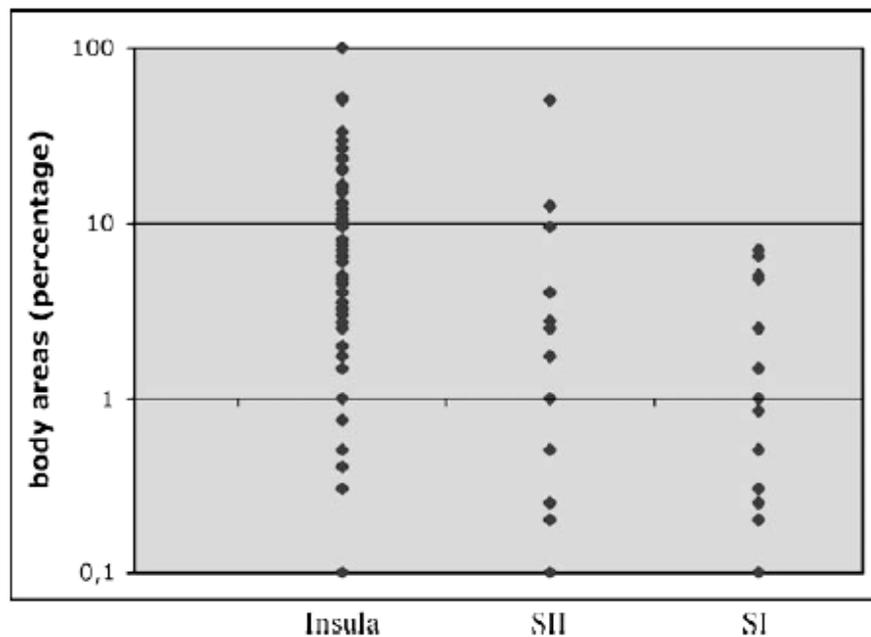
- Face
- Membre supérieur
- Main
- Hémicorps
- Abdomen



Stimulations corticales SEEG

La question de la Somatotopie dans SII et l'Insula

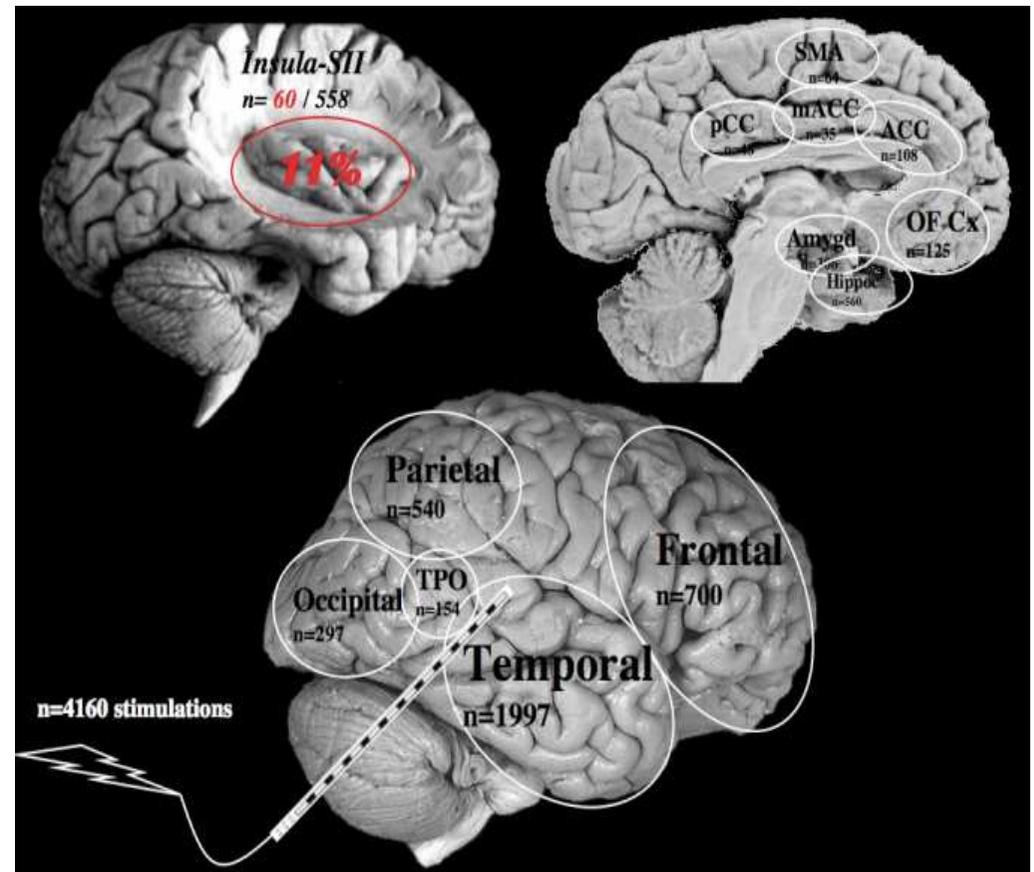
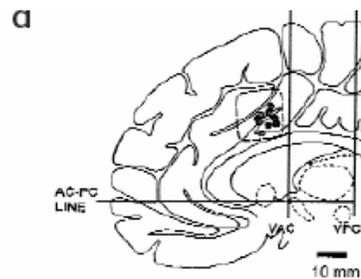
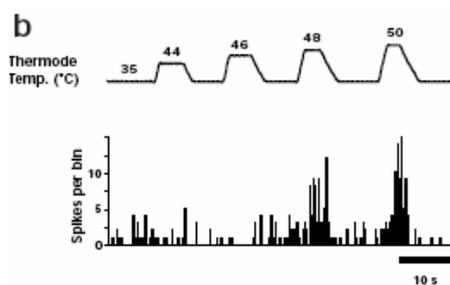
- Surfaces de projection étendues
- Somatotopie démontrée dans SII pour les réponses somesthésiques (Mazzola et al. Cereb. Cortex 2006)
- Deux études publiées dans l'insula (Ostrowsky et al. Cereb Cortex 2002, Mazzola et al. Pain 2009)



Stimulation corticales SEEG

Les Grands Absents SI et le Gyrus Cingulaire

- SI
 - Penfield & Jasper (1954): ' The degree of pain is so slight as to cause one to wonder if the use of the term is not a misnomer '
- Gyrus Cingulaire
 - Hutchinson et al. 1999 : 'Surprisingly, electrical stimulation even with high currents failed to elicit painful or unpleasant sensations at sites in the ACC where we recorded pain-sensitive neurons.'



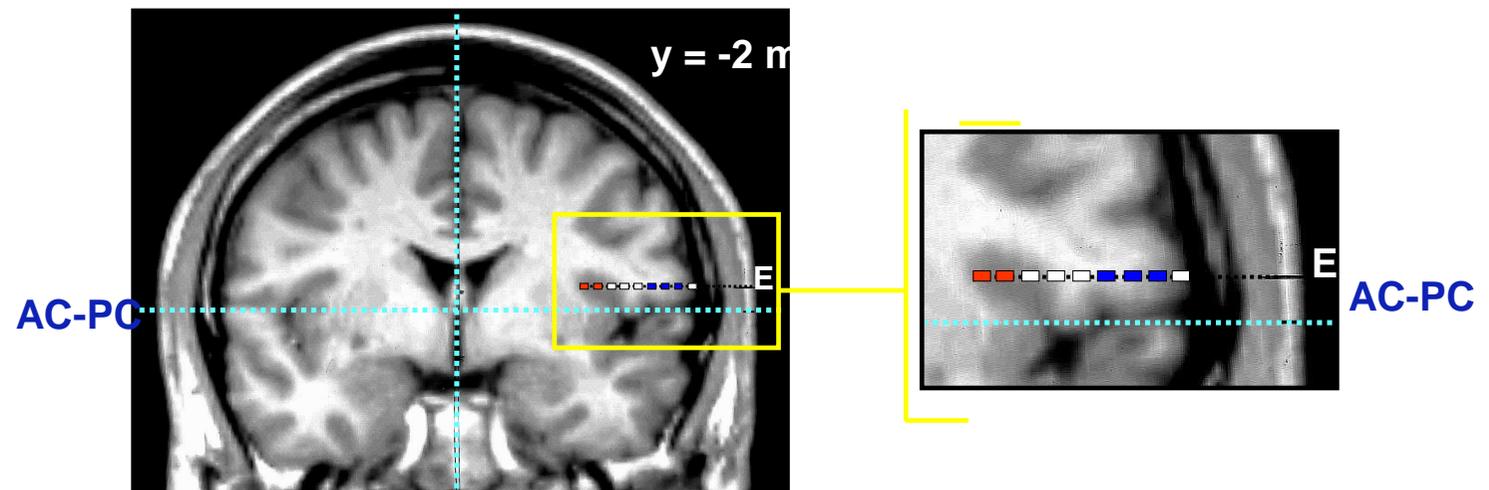
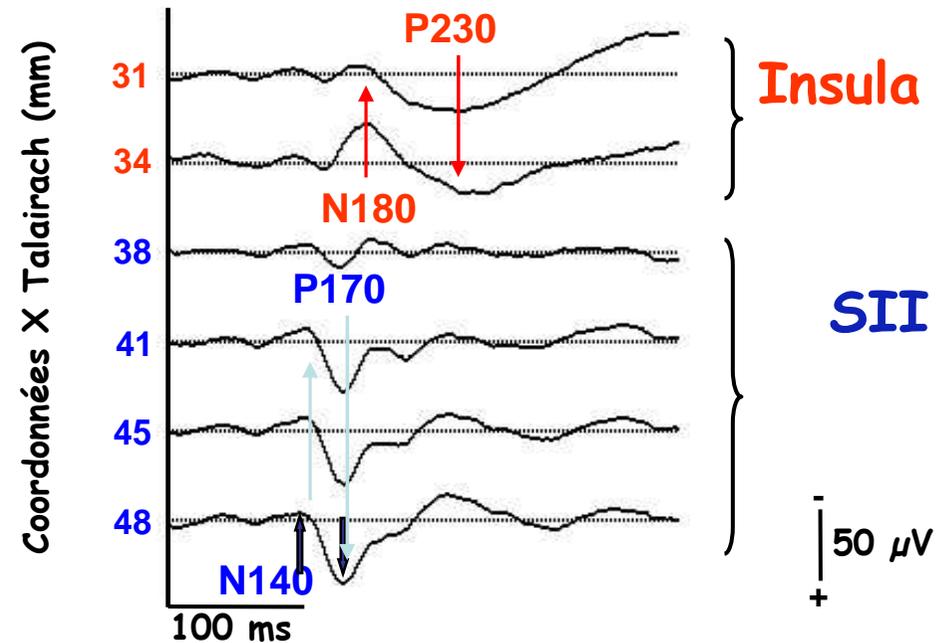
Les réponses corticales aux stimulations douloureuses

Enregistrement SEEG des Potentiels Évoqués par la douleur: La stimulation cutanée par Laser

- Stimulation sélective des fibres A delta ou des fibres C
- La sensation perçue à la stimulation des fibres A delta s'apparente à celle d'une piqûre sans douleur post-stimulus
- Intensité 20% au dessus du seuil douloureux (50-80 mJ/mm²)
- Niveau de douleur 5 ± 0.9 sur une échelle Visuelle Analogique de 1 à 10 avec seuil douloureux fixé au niveau 4
- Moyenne de 12 réponses
- La plupart des sujets n'identifient pas cette sensation comme comparable à une expérience antérieure de la douleur
- La stimulation Laser est adaptée pour étudier le codage de l'intensité de la douleur mais n'est pas optimale pour l'étude de la réaction émotionnelle à la douleur.

Enregistrement SEEG des Potentiels Évoqués par la Douleur: Réponses Operculo-Insulaires (Frot & Mauguière Brain 2003)

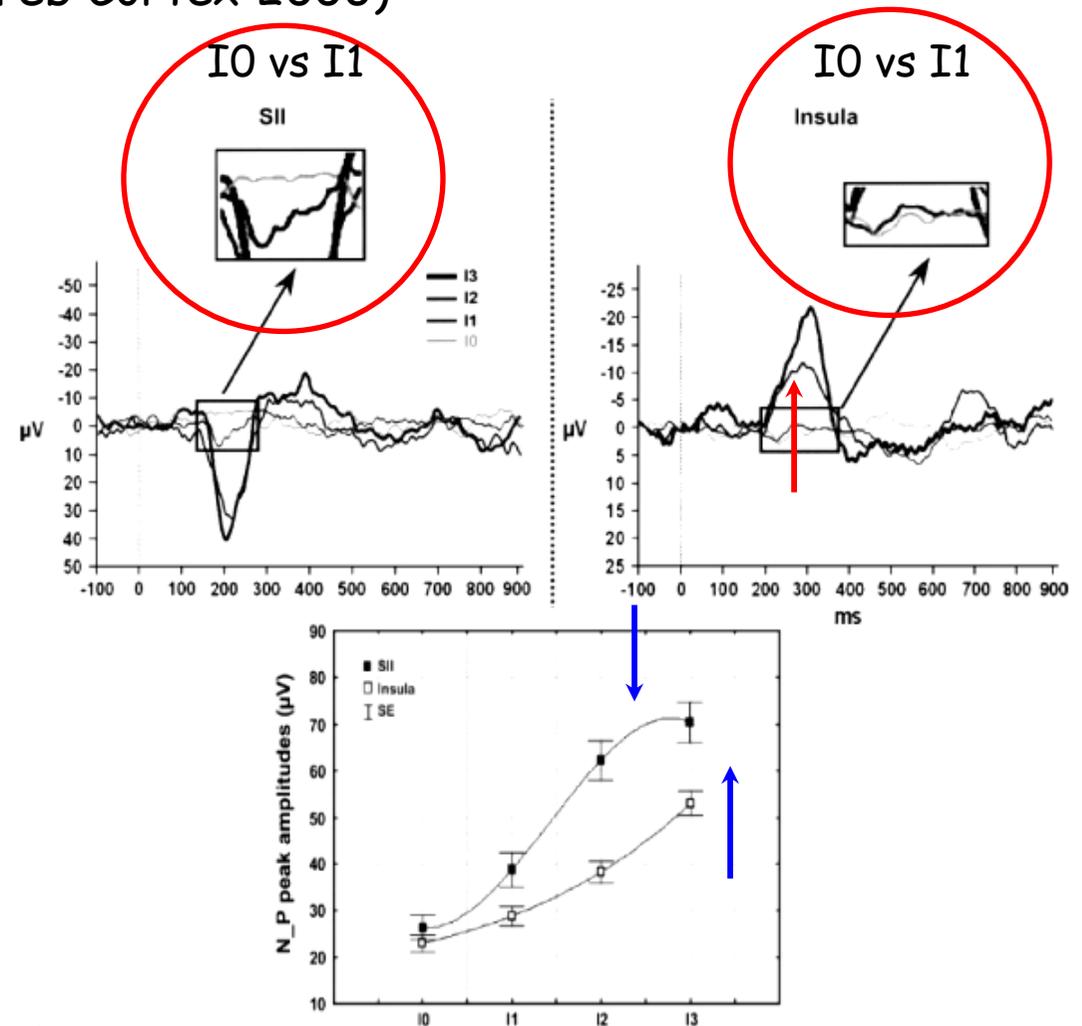
- Réponses bilatérales et indépendantes dans SII et l'Insula
- Délai 10-15 ms entre réponses contro - et ipsi-latérales à la stimulation
- Délai : 40 ms entre réponses SII et insulaires

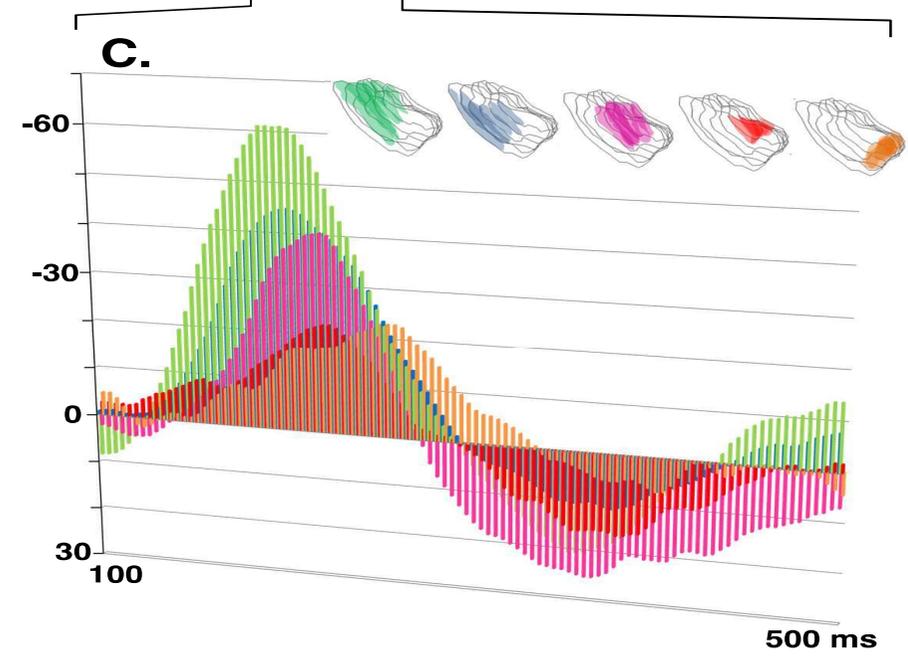
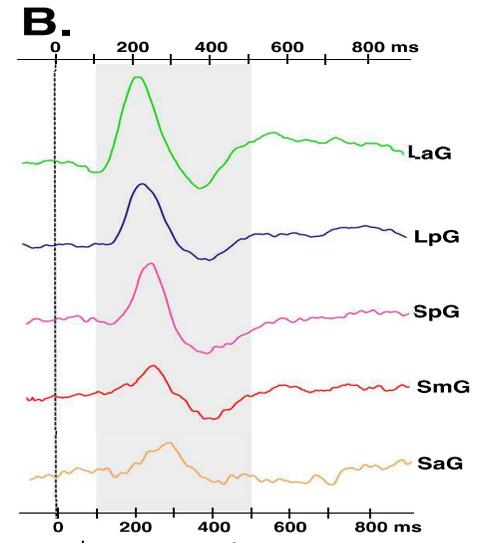
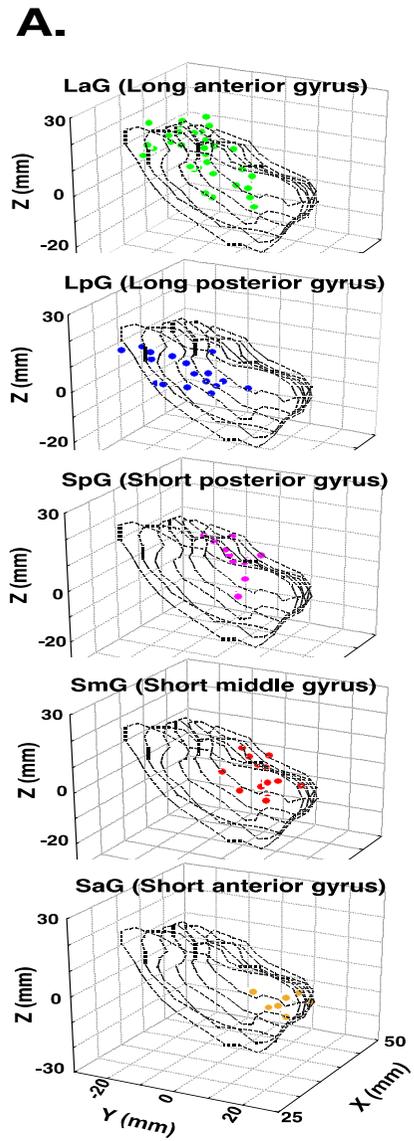


Enregistrement SEEG des Potentiels Évoqués par la Douleur: Pourquoi deux représentations distinctes dans SII et l'Insula ?

(Frot et al. Cereb Cortex 2006)

- Intensité croissante du stimulus
 - I0 < Seuil sensation
 - I1 : Seuil sensation non douloureuse
 - I2 : Seuil sensation douloureuse
 - I3 : 20% > Seuil sensation douloureuse
- Seuil des réponses
 - Sensation non douloureuse SII
 - Sensation douloureuse Insula
- Saturation des réponses
 - 20% > seuil douloureux dans SII
 - Inconnu dans l'insula



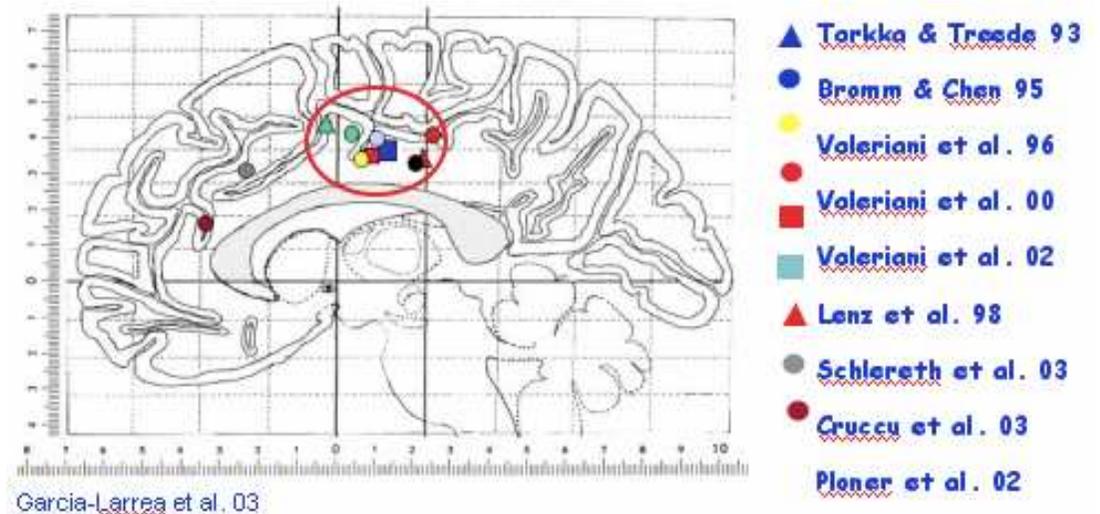


Frot et al. In progress

Potentiels Évoqués par la Douleur: Modélisation des sources des Réponses Cingulaires

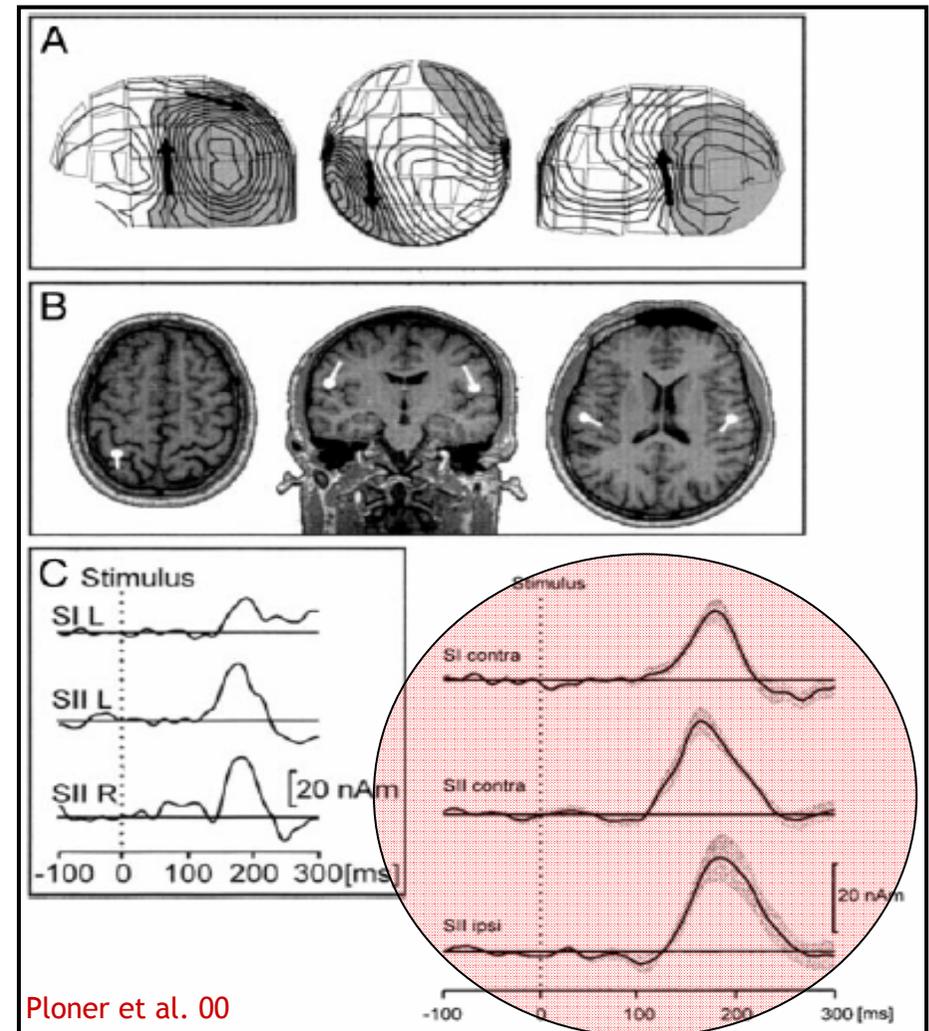
(Frot et al. J. Neuroscience 2008)

- Réponses bilatérales dans le gyrus cingulaire moyen postérieur (Motor CC chez le singe)
- Délai 16-18 ms entre réponses contro- & ipsilatérales
- Latences identiques à celles des réponses de SII (120 ms)



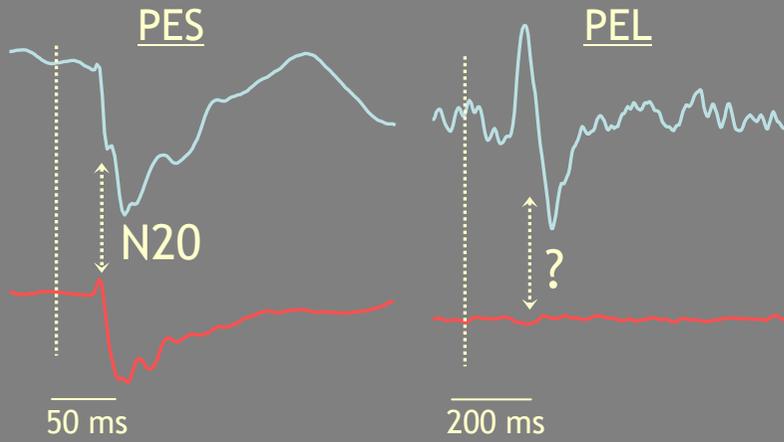
Enregistrement SEEG des Potentiels Évoqués par la Douleur: Et l'aire SI

- Peu de données
- Réponses controlatérales à la stimulation
- Latences identiques à celles des réponses de SII et du Gyrus Cingulaire (120 -180 ms)

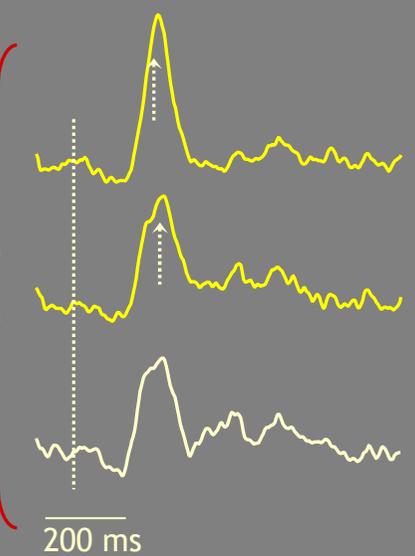
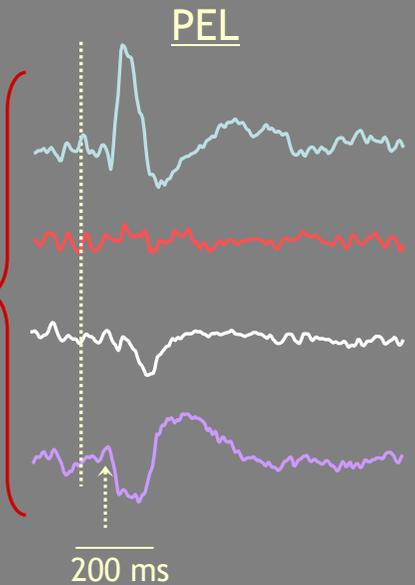
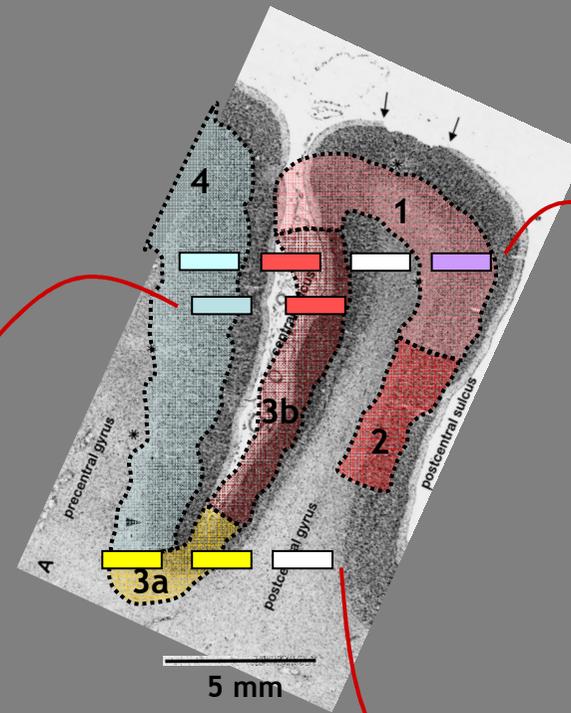
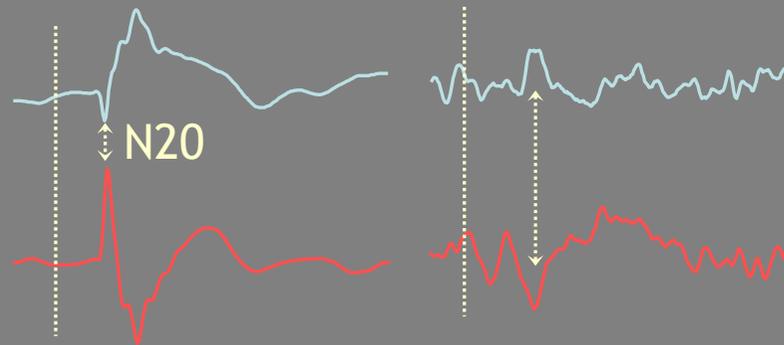


L'aire somesthésique primaire S1

↳ Enregistrements intra-cérébraux par électrodes implantées



OU

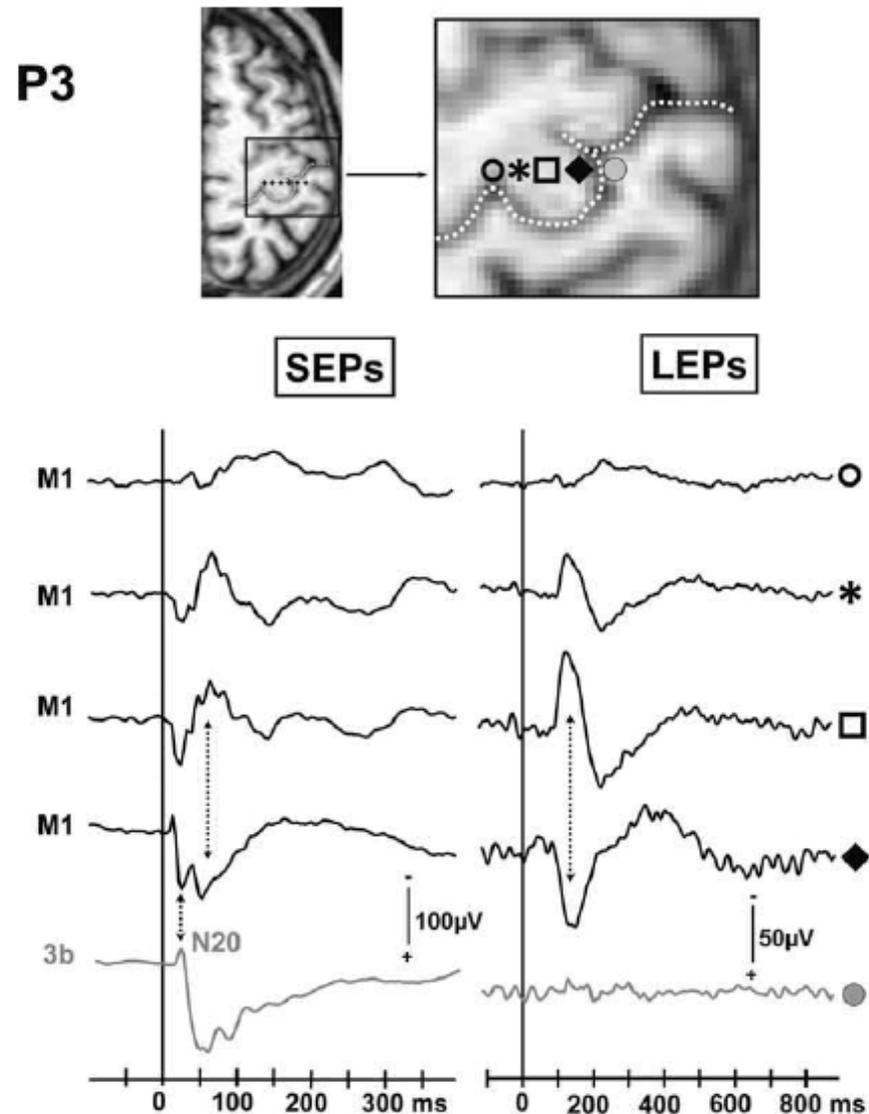


Enregistrement SEEG des Potentiels Évoqués par la Douleur: l'aire SI et le cortex moteur ?

Pas de réponse dans
l'aire 3b de Brodmann

Aires 1 et 2 de
Brodmann

Aire motrice (aire 4 de
Brodmann)



Frot et al. 2012

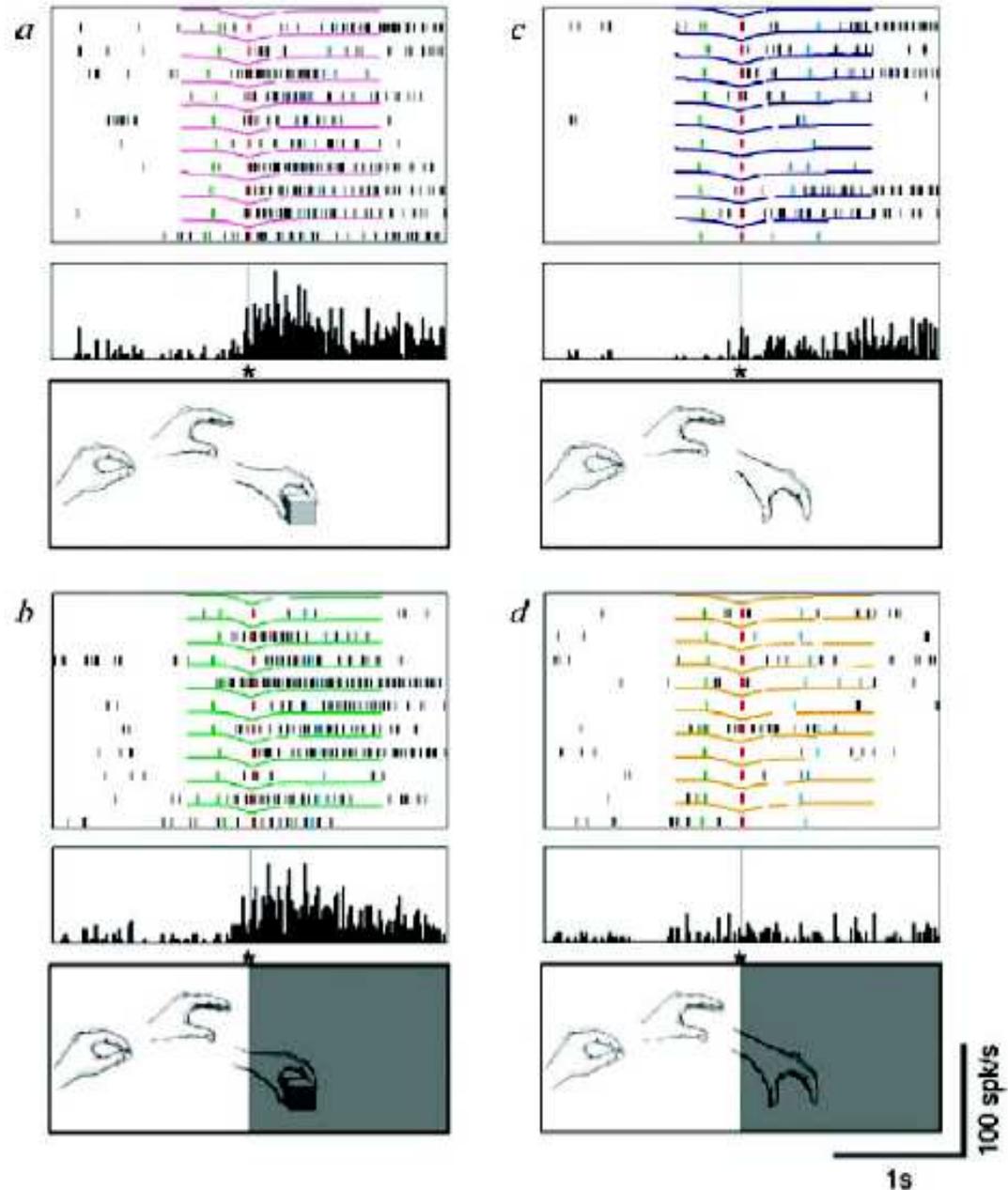
De la douleur à l'empathie
La question des réponses de
notre cortex à la douleur de
l'autre

Le système neuronal 'en miroir'

Rizzolatti et Craighero Annu. Rev of Neurosci. 2004

- Capable à la fois :
 - De programmer des actions et
 - De répondre à la vision des mêmes actions réalisées par autrui
- Transforme l'information visuelle en connaissance
- Sous-tend l'apprentissage par imitation, et l'acquisition du langage (développement de l'aire de Broca chez l'Homme)

Gastaut et Bert 1954 :
La désynchronisation
du rythme μ se produit
lors de l'exécution d'un
mouvement et lors de
l'observation du même
mouvement exécuté
par autrui.



Le cortex operculo-insulaire appartient au système neuronal 'en miroir'

- Capable à la fois :
 - De produire des sensations et/ou des émotions en réponse à une stimulation sensorielle
 - Et de répondre à la vision de ces mêmes expériences sensorielles ou émotionnelles vécues par autrui.
- Sous-tend l'intelligence 'sociale'

Spinoza Éthique proposition 27

« Si nous imaginons qu'une chose semblable à nous et à l'égard de laquelle nous n'éprouvons aucun affect d'aucune sorte éprouve quelque affect nous éprouvons par cela même un affect semblable »

Le simple fait que nous nous représentions qu'autrui éprouve un sentiment suffit à engendrer ce sentiment en nous.

L'aptitude à la compassion

Jean-Jacques Rousseau.

Discours sur l'origine et les fondements de l'inégalité parmi les hommes

« Méditant sur les simples opérations de l'âme humaine, j'y crois apercevoir deux principes antérieurs à la raison, dont l'un nous intéresse ardemment à notre bien-être et à la conservation de nous-mêmes, et l'autre nous inspire une répugnance naturelle à voir périr ou souffrir tout être sensible et principalement nos semblables. »

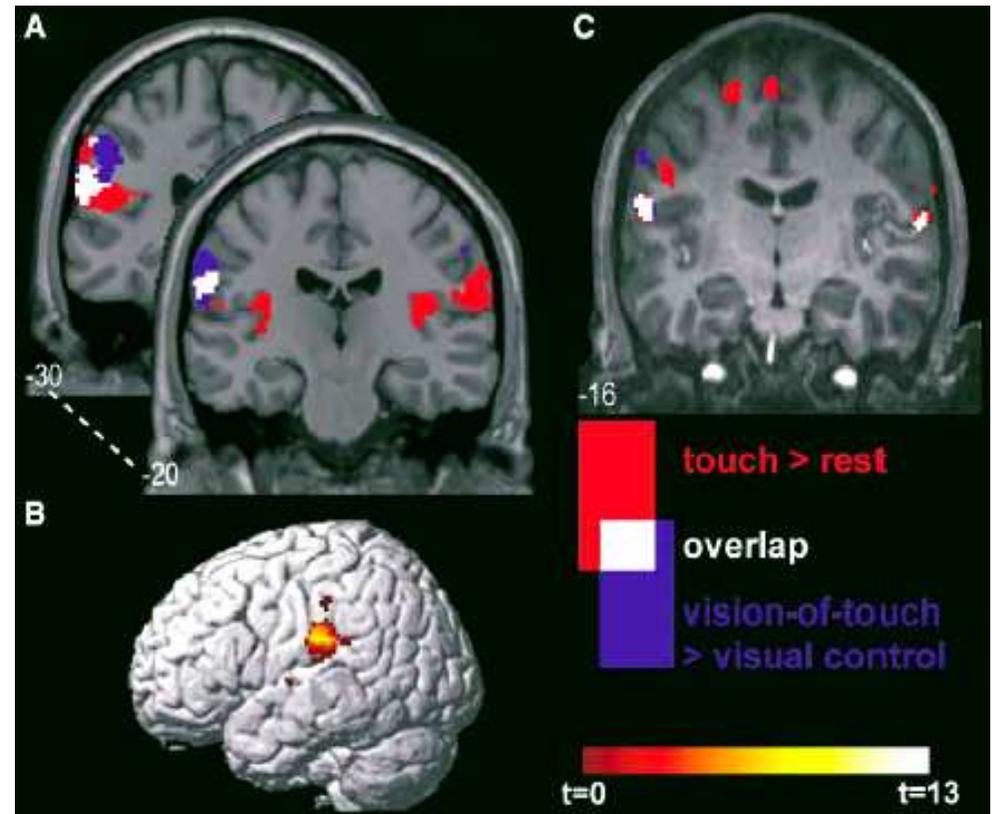
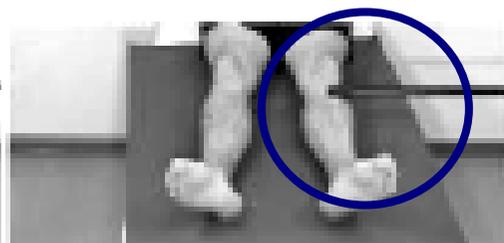
La vision du toucher

Keysers et al. Neuron 2004

Toucher

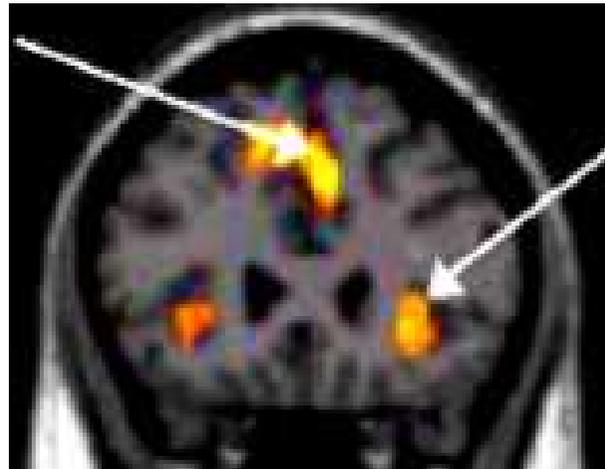


Vision du toucher

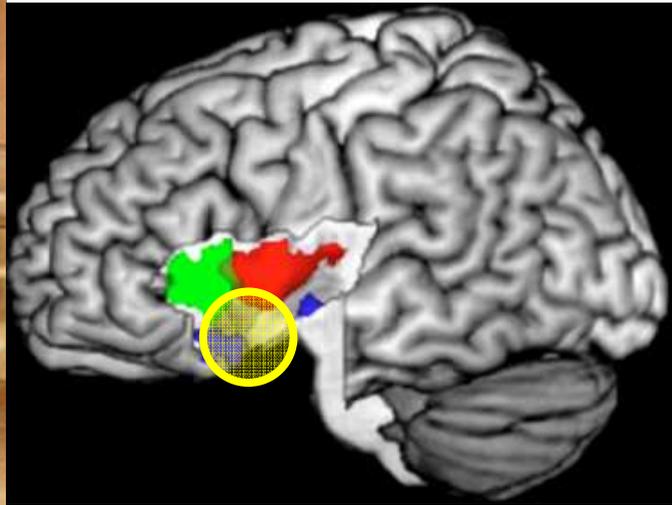


L'empathie à la douleur d'autrui

Jackson et al. Neuroimage 2005



L'empathie à la douleur d'autrui



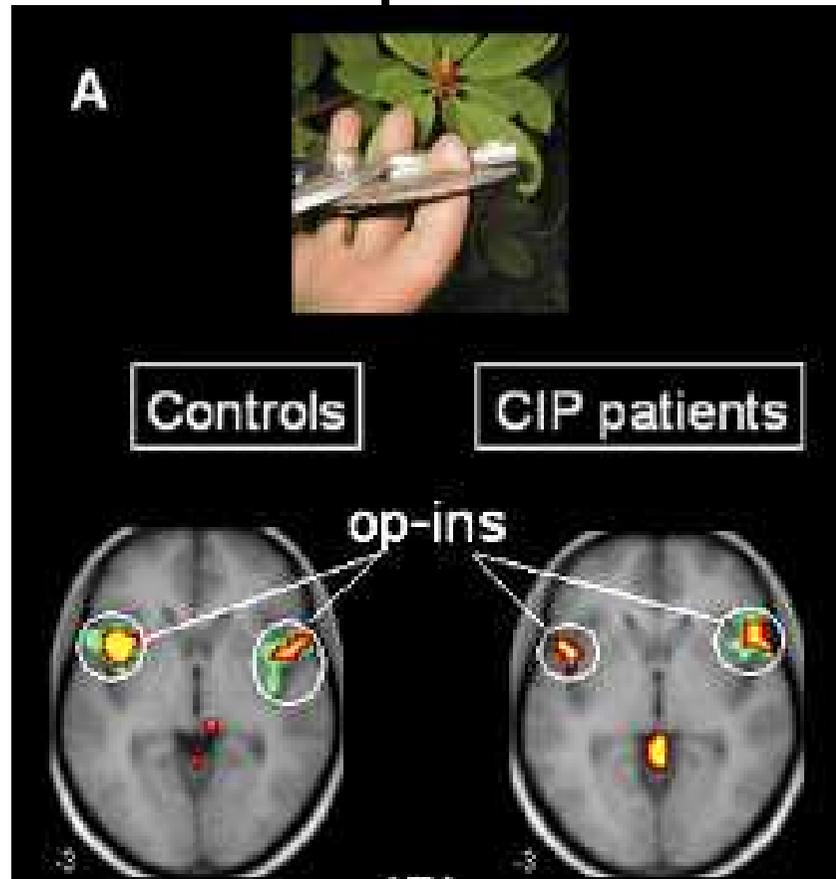
Jackson et Decéty (2005)

L'activation de l'insula est plus marquée si nous avons un lien affectif avec celui qui souffre

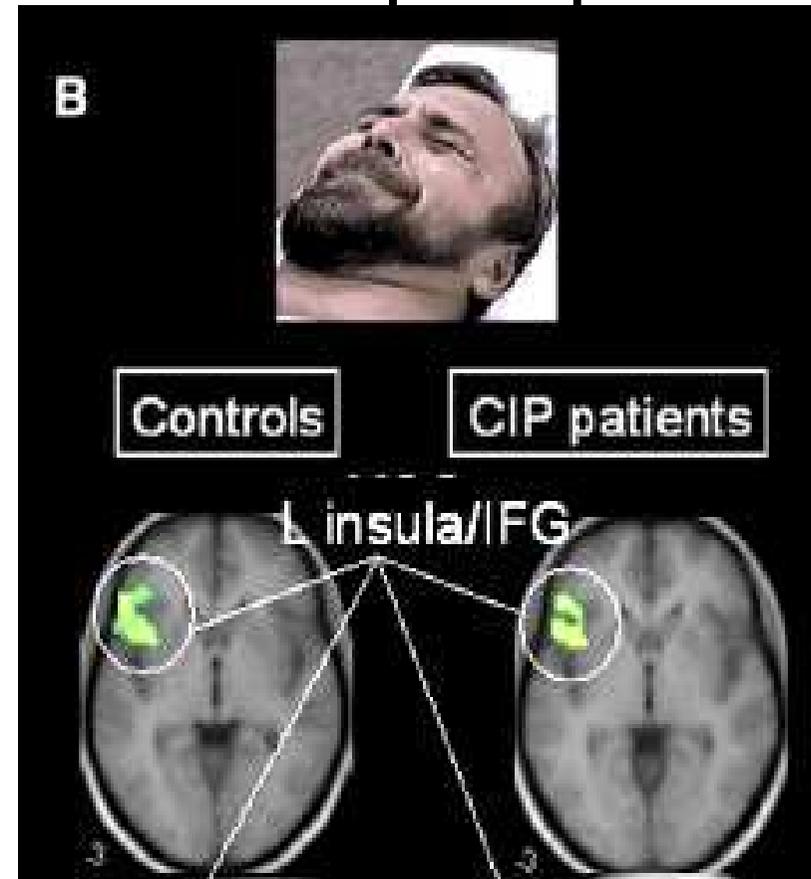
L'insensibilité congénitale à la Douleur

Danzinger et al. 2009

Score d'empathie diminué

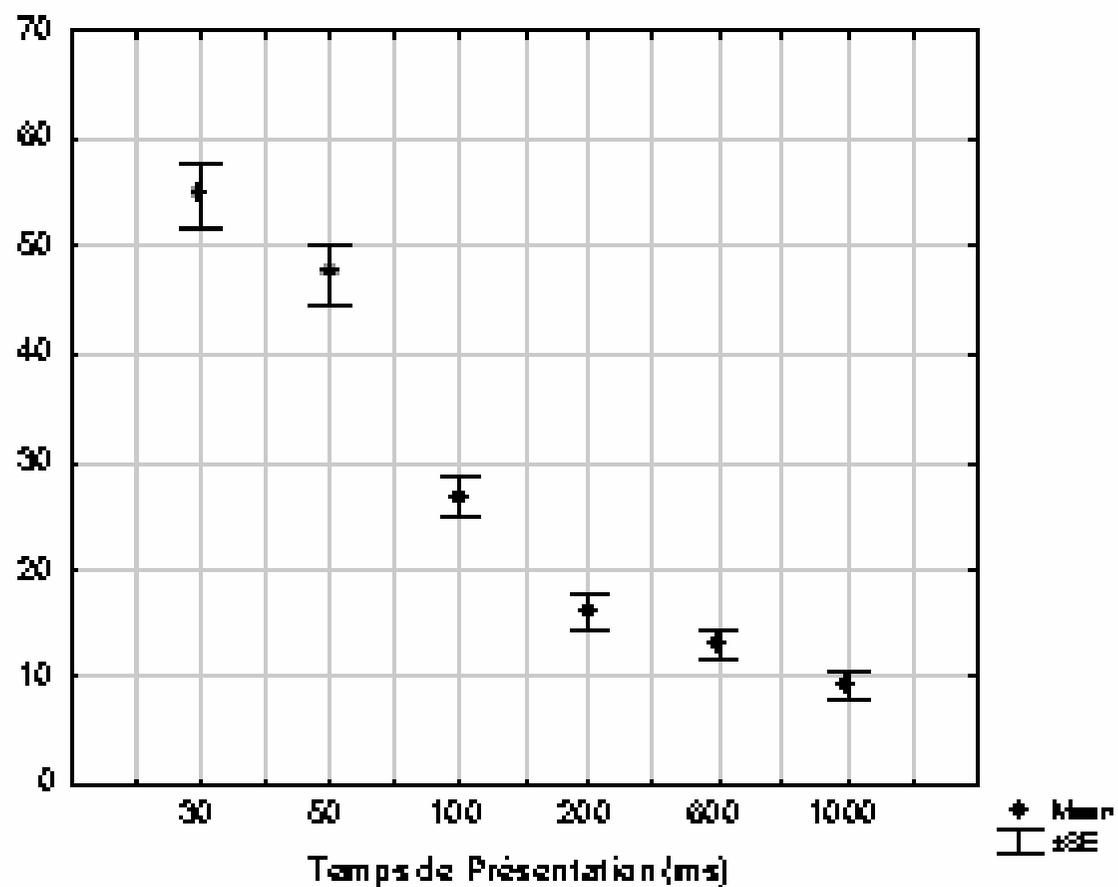
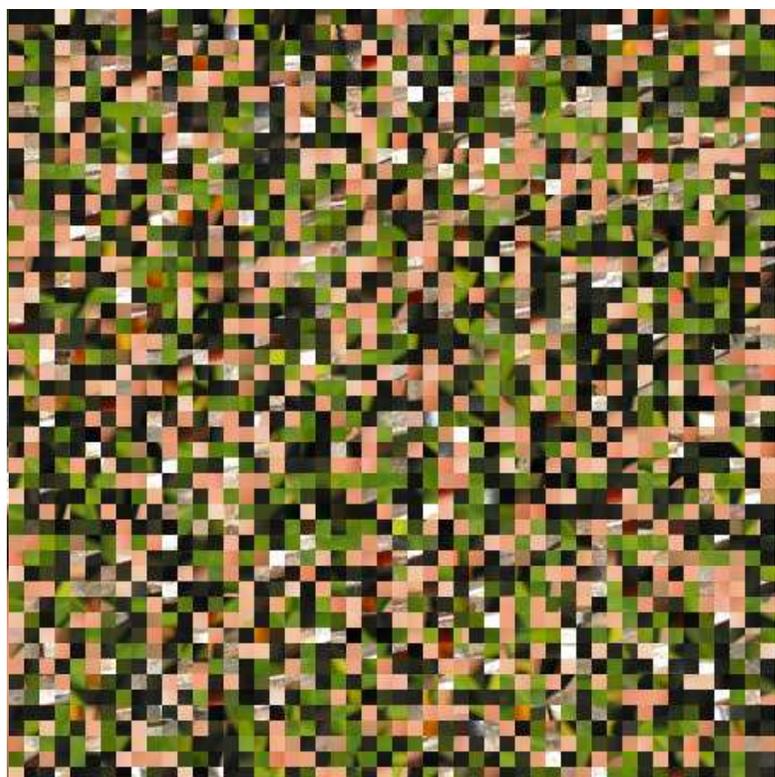


Score d'empathie préservé

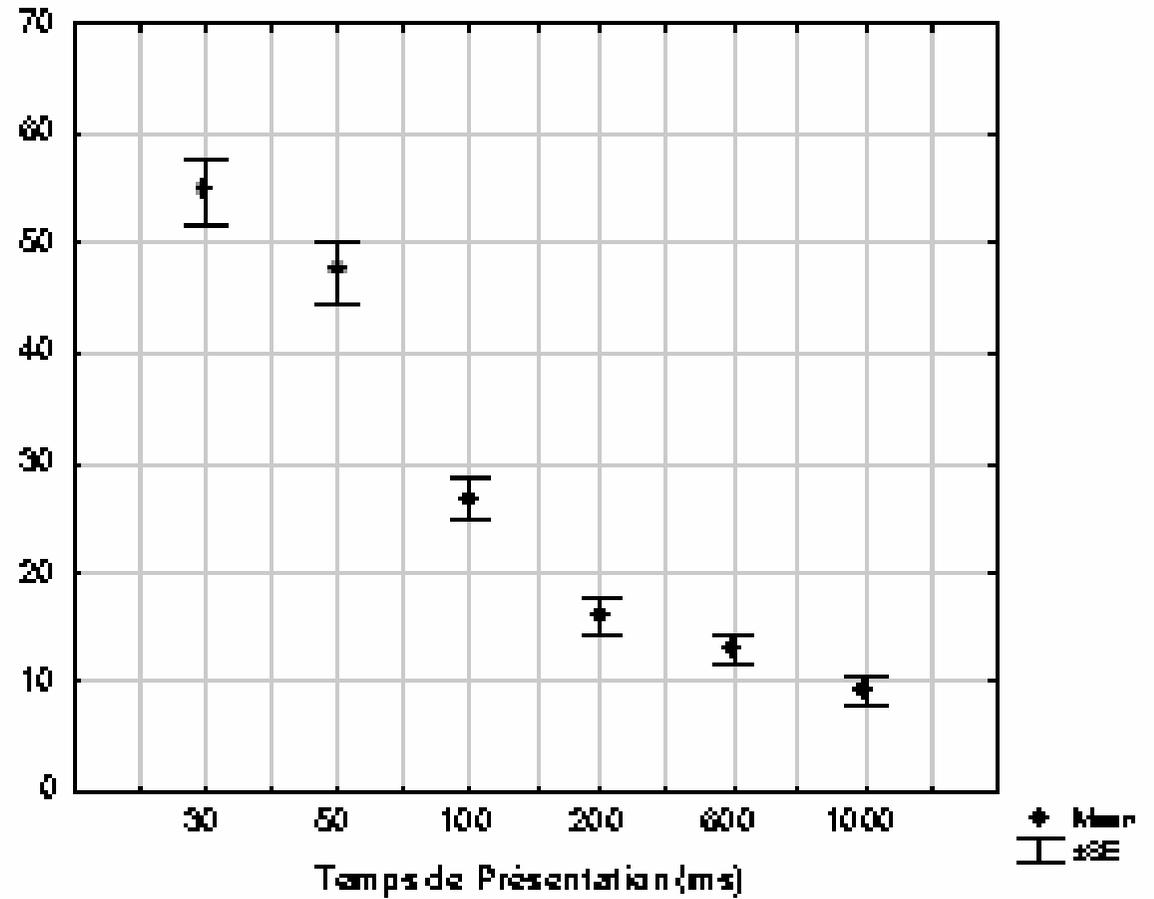


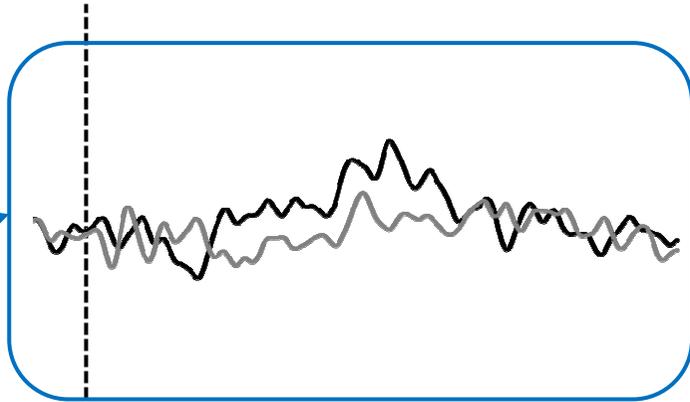
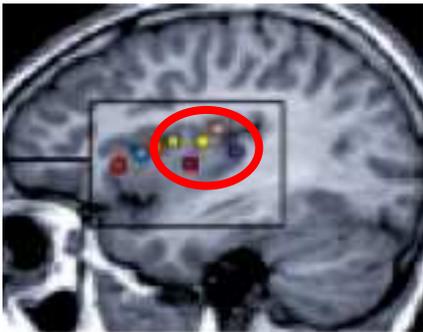
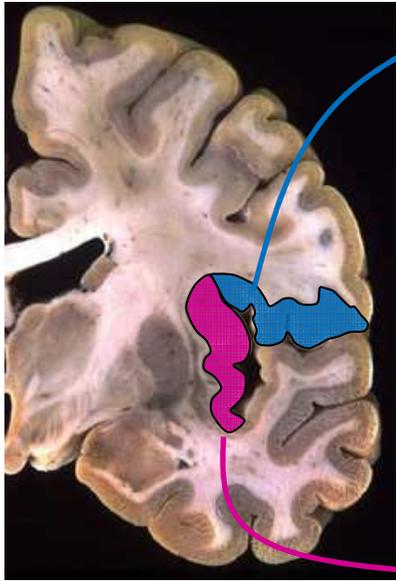
L'activation de l'Insula antérieure est insuffisante pour s'identifier à la douleur d'autrui

L'identification "réflexive" à la douleur de l'autre

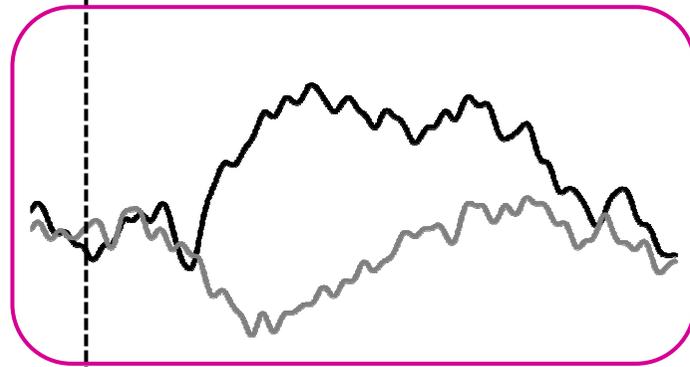


L'identification 'réflexe' à la douleur de l'autre





— Contact douloureux
— Pas de contact

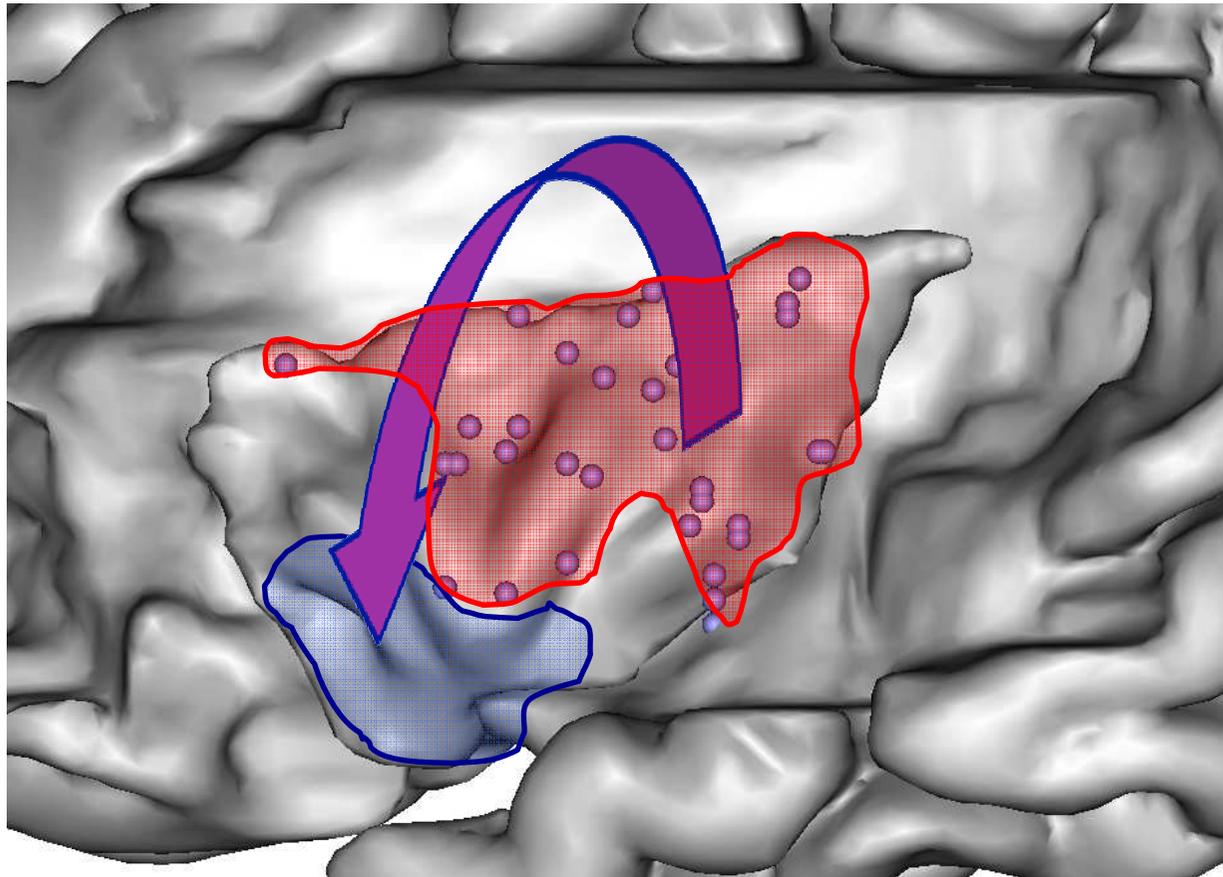


-
0 200 400 600 800 ms
| 10 µV
+



Frot et al. 2012

La 'Machinerie' de l'empathie à la douleur d'autrui



Douleur
& identification
'réflexe' à la
douleur de
l'autre

Réactions émotionnelles
& Lecture des émotions d'autrui

Conclusions

- Un réseau d'aires corticales contribue en parallèle à l'élaboration de la sensation douloureuse et au déclenchement de la réponse attentionnelle et motrice à la douleur
- Les cibles corticales des voies spino-thalamiques sont bien distribuées entre le cortex operculo-insulaire (SII et Insula), une partie du gyrus cingulaire (pMCC) et, probablement, l'aire SI
- Ces cibles corticales sont activées en parallèle en 120 ms sauf l'Insula (délai 40ms)

Conclusions

- L'activation de l'aire SII couplée à celle de l'Insula (permet le codage de l'intensité et la localisation du stimulus)
- Le cortex insulaire est capable de coder des niveaux élevés de douleur
- L'activation du gyrus cingulaire antérieur déclenche la réaction attentionnelle et motrice
- Ces conclusions ne sont à ce jour démontrées que pour les influx transmis par les fibres A delta en périphérie.
- Seule la stimulation du cortex operculo-insulaire provoque une sensation douloureuse
- L'activation du gyrus cingulaire antérieur déclenche la réaction attentionnelle et motrice
- L'Insula est câblée pour déclencher en 250 ms notre réaction empathique à la douleur d'autrui, même si la perception du caractère douloureux n'est pas explicite.