Effets électrophysiologiques de la stimulation du cortex moteur sur les noyaux somatosensorielslatéraux du thalamus : étude expérimentale sur un modèle de stimulation du cortex moteur chez le chat

Sandra Kobaïter Maarawi

▶ **To cite this version:**

Sandra Kobaïter Maarawi. Effets électrophysiologiques de la stimulation du cortex moteur sur les noyaux somatosensorielslatéraux du thalamus : étude expérimentale sur un modèle de stimulation du cortex moteur chez le chat. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I; Université Saint-Joseph (Beyrouth). Faculté française de médecine et de pharmacie, 2013. Français. NNT : 2013LYO10100 . tel-01176200

HAL Id: tel-01176200

https://theses.hal.science/tel-01176200

Submitted on 15 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre 100-2013 Année 2013

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

délivrée par

L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

et préparée en cotutelle avec

L'UNIVERSITÉ SAINT JOSEPH de BEYROUTH

ÉCOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION
(ED 476 NSCo)

DIPLÔME DE DOCTORAT

Mention *Neurosciences*
(arrêté du 7 août 2006 / arrêté du 6 janvier 2005)

soutenue publiquement le 2 juillet 2013 à Lyon par

Mme Sandra KOBAÏTER MAARRAWI

TITRE :

EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA STIMULATION DU CORTEX MOTEUR SUR LES NOYAUX SOMATOSENSORIELS LATÉRAUX DU THALAMUS
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR UN MODÈLE DE STIMULATION DU CORTEX MOTEUR CHEZ LE CHAT

Co-directeurs de thèse : M. Michel MAGNIN / M. Nayef SAADÉ

Membres du Jury : M. Didier BOUHASSIRA (PhD) – *Rapporteur*
M. Luis GARCIA-LARREA (MD, PhD) – *Examinateur*
M. Suhayl JABBUR (MD, PhD) – *Rapporteur*
M. Patrick MERTENS (MD, PhD) – P*résident du jury*
M. Nayef SAADÉ (PhD) - *Co-directeur de thèse*

• • •

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. François-Noël GILLY**
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTÉ

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C.
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	VINCIGUERRA
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DÉPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. PARROT
Département GEP	Directeur : M. N. SIAUVE
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : Mme S. FLECK
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. COLLIGNON
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

RÉSUMÉ en français

La stimulation du cortex moteur (SCM) est une technique neurochirurgicale utilisée chez l'Homme comme traitement de dernier recours pour les douleurs neuropathiques rebelles. Elle a été développée sur des bases empiriques. Ce travail vise à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la SCM qui restent incomplètement élucidés à ce jour. L'objectif de cette thèse est d'étudier les effets électrophysiologiques de la SCM au niveau thalamique, chez un modèle de chat. La première partie de cette étude a consisté à établir une cartographie stéréotaxique du cortex moteur (CM) de cet animal, inexistante dans la littérature. À partir de cette cartographie, nous avons pu établir et valider un modèle de SCM chez cet animal, implanté de façon mini-invasive. La deuxième partie de ce travail a consisté à recueillir et analyser les changements électrophysiologiques de l'activité extracellulaire unitaire des cellules du noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus, induits par différents protocoles de SCM. Nos résultats montrent une modulation de l'activité des cellules du VPL par la SCM, qui varie en fonction de la nature nociceptive ou non de la cellule thalamique. La SCM augmente l'activité des cellules non nociceptives et diminue celle des cellules nociceptives. Pour une cellule donnée, l'effet observé est indépendant de la correspondance somatotopique entre la région du CM stimulée et la localisation sur le corps du champ récepteur de la cellule enregistrée. Ce travail a ainsi permis de montrer l'existence d'une neuro-modulation différentielle du VPL par la SCM en fonction de la nature de la cellule thalamique.

TITRE en anglais

Electrophysiological effects of Motor Cortex stimulation on the ventro-postero-lateral nucleus of the somatosensory thalamus. *An experimental study on a cat model of motor cortex stimulation*.

RÉSUMÉ en anglais

Motor cortex stimulation (MCS) is a neurosurgical technique developed on empirical basis and currently used as last solution for patients suffering from refractory neuropathic pain. The present work is a new attempt among other contemporary studies aiming to understand the mechanisms of action of MCS, which remain incompletely elucidated at that time. The main objective of this thesis is to study the electrophysiological effect of MCS at the thalamic level, in a cat model. The first part of this work aims to establish the stereotactic somatotopic map of the cat motor cortex (MC), not available so far in the literature. Based on this mapping, we created and validated a cat model of MCS, using a mini-invasive electrode implantation. The second part of this study included a recording and analysis of the potential changes of the unitary extracellular activity of cells located in the thalamic ventro-postero-lateral (VPL) nucleus, induced by different MCS protocols. Our results indicate a modulation of the VPL cells activity after MCS, depending on the nociceptive or non-nociceptive nature of the recorded thalamic cell. MCS increases the activity of non-nociceptive cells and decreases that of nociceptive cells. For a given cell the matching between the somatotopy of the MC stimulated region and the receptive field localization of the recorded thalamic cell is not a prerequisite for obtaining such a modulation. In conclusion, the present work has proven a neuro-modulatory differential effect of MCS on nociceptive and non-nociceptive cells in the thalamic VPL nucleus.

MOTS-CLÉS

En français: *Cortex moteur, Cartographie stéréotaxique, Stimulation du cortex moteur, Douleur, Noyau ventro-postéro-latéral, Thalamus, Enregistrement extracellulaire unitaire in vivo, Chat.*

En anglais*: Motor cortex, Stereotactic mapping, Motor cortex stimulation, Pain, Ventral posterior lateral nucleus, Thalamus, In vivo Extracellular unitary recording, Cat.*

DISCIPLINE

Neurosciences

INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE EN FRANCE

Équipe NEUROPAIN – Intégration Centrale de la Douleur chez l'Homme
Centre de recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL)
Inserm U1028 – CNRS UMR 5292

Groupement Hospitalier Est
Hôpital Neurologique
Unité Hypnologie, RdJ
59 Bd Pinel
69677 BRON Cedex France

Directeur : M. Luis GARCIA-LARREA (MD, PhD)

INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE AU LIBAN

Laboratoire de Neurosciences
Faculté de Médecine, Université Saint Joseph de Beyrouth

Pôle Technologie Santé (PTS)
Laboratoire de Neurosciences, 3ème étage
Rue de Damas, Achrafieh
Beyrouth, Liban

Directeur : M. Joseph MAARRAWI (MD, PhD)

« Tout n'est pas si facile, certes…

mais avec Dieu, rien n'est impossible »

- « The more you know, the more you realize how much you don't know – the less you know, the more you think you know"

- David T. Freeman -

À mes amours, Chris et Joseph

À ma très belle famille : Gihad, Yolla, Joseph, Amanda et Sarah

À tous ceux qui ont toujours su être là pour moi (y compris ceux qui ne sont plus présents parmi nous)

Pour le bonheur et la force que me procure la vie à vos côtés…

Et aussi, …
à mes enfants qui viendront,

Je dédie ce travail !

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord, toute personne qui m'a fait l'honneur de faire partie de ***mon jury de thèse*** *:*

À Messieurs les ***Pr Suhayl JABBUR*** *et* ***Pr Didier BOUHASSIRA****, d'avoir accepté de s'atteler à la minutieuse tâche de rapporteurs de thèse. À Messieurs les* ***Dr Luis GARCIA-LARREA, Pr Nayef SAADÉ*** *d'avoir accepté d'être examinateurs de ma thèse. À Monsieur le* ***Pr Patrick MERTENS*** *de présider cette soutenance, et à Monsieur le* ***Dr Michel MAGNIN*** *d'être un membre invité de ce jury.*
Un grand merci à tous pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Toute ma gratitude, ma reconnaissance, et mes remerciements sincères vont à chacune des personnes suivantes, qui chacune m'a été indispensable, d'une manière ou d'une autre, et à un stade ou un autre, pour accomplir ce travail de thèse :

À Monsieur le ***Pr François JOURDAN****, directeur de l'école doctorale Neurosciences et Cognition (ED 476 NsCo) à la date de mon inscription, à Madame le* ***Pr Dolla KARAM-SARKIS****, directrice de l'école doctorale à l'Université Saint-Joseph de Beyrouth et à Monsieur le* ***Pr Fernand DAGHER****, doyen de la faculté de médecine à l'Université Saint-Joseph de Beyrouth (USJ) à la date de mon inscription, merci d'avoir accepté ma candidature et facilité mon inscription en cotutelle en dépit des contraintes encourues.*

À Monsieur le ***Pr Rémi GERVAIS****, ancien responsable du Master 2 Recherche en Neurosciences (à l'époque où j'ai été en M2), et directeur actuel de l'ED 476 NSCo. Merci de s'être intéressé au bon déroulement et à l'avancement de ma thèse. Vous étiez mon tout premier professeur de Neurosciences : merci pour ces heures « magiques » d'enseignements qui ont fait germer en moi une grande passion pour les neurosciences. Si j'ai fait des neurosciences ma spécialité, c'est en grande partie à cause de vous, je l'ai toujours dit, mais aujourd'hui je vous l'avoue.*

À Monsieur le ***Dr Luis GARCIA-LARREA****, directeur de l'équipe NEUROPAIN. Merci de m'avoir accueilli dans votre prestigieuse équipe de recherche d'abord pour un stage facultatif au cours de ma 3ème année de licence, et puis pour mon Master 2 et mon doctorat. Je suis très reconnaissante et fière d'avoir fait partie d'une équipe que vous avez su diriger tout en gardant votre chaleureux sourire et dynamisme. L'étendue de vos connaissances et la richesse de vos réflexions scientifiques représentent pour nous un modèle. Merci pour l'aide que vous avez apporté pour permettre de monter un poste d'électrophysiologie à Beyrouth. Je vous remercie sincèrement d'avoir été disponible tout au long de ces années, d'avoir tenu à suivre le déroulement de mon travail, et de s'être impliqué dans les préparations de mémoires, article, posters, de ce manuscrit… et ce, malgré votre emploi du temps pas trop coopérant. Merci pour vos précieux conseils à tout moment. Merci pour les plusieurs fois qu'on a partagé votre table (là je pense à Mme le Dr Hélène BASTUJI), et pour les autres repas... Merci de votre visite au Liban, j'en garde de beaux souvenirs.*

À Monsieur le ***Dr Michel MAGNIN****, mon co-directeur de thèse à Lyon et mon encadrant. Grand merci d'avoir été aussi présent et disponible pendant toutes ces années, même durant vos vacances (vous l'êtes toujours et davantage, même maintenant durant votre retraite). Merci pour vos déplacements au Liban et les longues journées qu'on a passés au labo à surmonter des tâches laborieuses, pour monter un poste d'électrophysiologie, dont la mise en place nécessitait une personne expérimentée. Vous avez toujours su trouver des moyens qui raccourcissent la distance, vous permettant de suivre de prêt et au mieux l'avancement du travail (expérimental et rédactionnel): merci pour votre*

patience et les bonnes heures que vous avez du consacrer pour m'écrire (et lire) de longs méls, et pour nos entretiens sur Skype ! Merci pour avoir facilité beaucoup de choses, pour m'avoir apporté un grand nombre de connaissances (surtout la découverte de la planète de l'électrophysiologie), merci de m'avoir fait sentir que vous dirigiez cette thèse avec grand plaisir et bienveillance. Encore merci pour les bons moments qu'on a pu trouver pour faire du tourisme (bien mérité) au Liban, pour les repas qu'on a partagé ensemble (et là je pense à Mme MAGNIN). Je termine par vous avouer que je me sens honorée et me considère chanceuse d'avoir eu le privilège d'être une de vos derniers élèves. Merci pour tout ça et pour tout ce que j'oublie !

*À Monsieur le **Pr Nayef SAADÉ**, mon co-directeur de thèse au Liban. Un grand merci pour toute aide technique et méthodologique que vous aviez apporté depuis le montage du poste d'électrophysiologie à Beyrouth, merci pour toutes les manipulations que vous avez assisté, et pour toutes les connaissances que vous m'aviez transmises. Merci pour tous les déplacements que vous avez fait entre l'AUB et l'USJ, et là je ne peux que pensez aussi à Monsieur le **Pr Suhayl JABBUR**. A mes yeux, vous êtes tous les deux des parrains. À vous deux, un grand merci pour l'intérêt marqué dont vous avez toujours fait preuve à l'égard de mon travail, pour les bons conseils scientifiques que vous m'avez appris, pour vos encouragements, votre gentillesse, votre amabilité, votre enthousiasme … et votre sens de l'humour ! J'apprécie beaucoup les moments passés avec vous ; je suis contente de vous avoir connu.*

*Un spécial merci au collaborateur majeur de ce travail « Monsieur le **Dr Joseph MAARRAWI** », qui a été là pour moi à mes côtés chaque jour de ma thèse, qui a été pour moi le soutien intellectuel, moral et financier, et qui m'a aidé à surmonter les difficultés de mon projet… et de ma vie de tous les jours ! Merci pour avoir éclairé ce parcours jonché de solutions simples, je te remercie également de la quête de solution et de compréhension n'étant pas toujours facile, mais nécessitant un regard comme le tien. Merci de ta disponibilité, de ton efficacité et de ta grande rigueur. Merci d'avoir corrigé tous mes travaux rédactionnels avec le plus grand soin. Sans toi **Joseph** tout cela aurait été complètement différent, voire impossible, sans toi ce travail sonnerait creux. J'ai tant appris de toi.*

*À Monsieur le **Pr associé Nassim FARÈS**, merci d'avoir facilité les exigences administratives de ma thèse, et merci pour le climat agréable et stimulant au labo.*

*Mes remerciements vont aussi à Madame le **Dr Sylvia WIRTH**, et Monsieur le **Pr Jean-René DUHAMEL**, chez qui j'ai découvert le monde de la recherche en neurosciences (dont un peu d'électrophysiologie) pour la toute première fois durant ma licence. Merci pour la belle ambiance qui se trouvait au labo, j'en parle toujours ! Avoir travaillé avec vous m'a marqué à jamais…. Une pensée va aux singes aussi…*

Je remercie également tous les chats qui ont (involontairement) mis à notre disposition leur cerveau ! Sans eux, rien n'aurait pu être fait. En leur souhaitant un bon retour à la liberté !

J'ai une pensée toute particulière pour les gens « à la fac » qui me permettaient de m'aérer un peu la tête. C'est surtout pour votre gentillesse et vos encouragements que j'ai envie de vous remercier. Aline, pour nos escapades mode-shopping-voyages autour d'un café (mais pas n'importe lequel !) et même parfois en action, je te remercie… Merci à Jad, pour ton encouragement mais surtout pour l'addiction au chocolat… Longue vie aux pauses-café et aux pauses-chocolat!

Aux personnes que j'ai connues en France, et que je considère comme membres de ma famille : Guitte, Dr et Mme Boulos, les Kaladjian-Vermorel, et Eric… un grand merci pour votre accueil chaleureux.

Cette réussite je la dois aussi au soutien de nombreux amis que j'ai le plaisir et la chance de les avoir dans ma vie. À tous mes amis de la promo de TF (l'une des plus soudées), nos réunions m'apportent beaucoup, me procurent détente et m'ont été bénéfiques. Je vous remercie très affectueusement pour vos encouragements et votre soutien, mais surtout pour votre sympathie, pour tous les « fous » rires et vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie.

*Un merci spécial à **Valérie**, ma sœur de cœur depuis longtemps maintenant, qui malgré son occupation a su être là pour moi, me motiver, m'encourager, me soutenir… Merci pour les bons moments passés ensemble, ta bonne humeur sans faille, merci pour cette amitié !*

*À **Lilas**, un grand merci pour cette fidèle amitié qui m'est très précieuse, qui nous réunie malgré les distances (loin des yeux mais pas du cœur) et qui m'est si chère et me rapporte trop. Merci pour tes paroles et tes messages, ton humour et tes sourires, ton soutien et tes encouragements, mais surtout pour ta sincérité, ta franchise et ta bonté de cœur… Tu as toujours su me donner confiance en moi-même, et ceci d'une manière qui t'es spéciale.*

Je pense aussi à mes collègues (Lilas, Charlotte, Angélique, Marc, Gaël, mais aussi Iryna, Samah et Isa) qui ont su m'encouragée, même de loin.

Je pense aussi à mes nouvelles amies qui m'ont connue toujours occupée par cette thèse, MaMa Rose, ViVo et Jeanine, le moment n'est plus loin où je trouverai plus de temps à partager avec vous ! Merci pour votre compréhension et surtout pour votre soutien… Et à Rose je rajoute, merci pour tous ces mets délicieux !!

*Je profite de ces remerciements pour rendre un grand hommage à chaque membre de ma grande famille, les **KOBAITER**, **CHALHOUB**, **LAKKIS** et **MAARRAWI**, mille mercis pour avoir toujours cru en moi, pour vos félicitations et encouragements continus… Je suis bénie de faire partie de cette très belle famille ! Et aussi merci à Ricardo pour ton co-babysitting de Chris (sorties repas-ciné-Rimal-JCC…), et ton intérêt pour les neurosciences et mon travail en particulier ! Un merci à Alain aussi pour sa bonté de cœur et son amour pour Chris… Merci à Anelia pour ton aide au quotidien…*

Mes derniers mots seront naturellement pour mes parents, mon frère et mes deux sœurs, mon époux et mon fils. Vous avez toujours été là pour moi, et vous continuez encore et toujours à égayer ma vie. Je sais que vous êtes fiers de mon parcours, mais je vous dis que sans vous, je ne serai pas arrivée là où j'en suis aujourd'hui ! Je vous remercie tout particulièrement et du fond du cœur pour tout… et pour la confiance que vous avez en moi.

***Papa** et **Maman**, vous êtes des parents exceptionnels ! Merci pour avoir toujours été présents et attentifs, merci pour vos conseils et votre soutien. Merci de m'avoir toujours encouragée à aller le plus loin possible dans tout ce que je fais, merci d'avoir tout fait pour que je puisse étudier dans les meilleures conditions (et là je pense tout particulièrement au long babysitting de Chris), et aller au bout de ce qui me plait tout en ayant confiance en moi (je pense à mon voyage à Lyon toute jeune). Cette confiance qui a fait naitre en moi une confiance en mes capacités ; maman je n'oublierai jamais que « vouloir c'est pouvoir ». Les mots ne pourront expliciter ma reconnaissance et tout ce que je ressens pour vous deux. Je me sens chanceuse mais surtout bénie de vous avoir comme parents ! Que Dieu vous préserve…*

*Merci à toi **Joseph**, d'être ce grand frère avec qui j'ai partagé de très bons moments. Tu as été « La » personne à mes côtés en début de ma formation, et c'est seulement grâce à toi que j'ai pu suivre mes études universitaires en France, me permettant de réaliser mon rêve professionnel. Saches que directement et indirectement tu as été pour moi une source d'encouragement, et je t'en remercie. Même si le destin nous prive de se voir*

souvent, ça n'empêche pas que tu sois constamment avec moi, dans mon coeur. Tu me manques… et je t'aime. Reviens-nous vite !

***Mandy**, tu es beaucoup plus qu'une sœur, avec qui je partage mes joies… et mes peines, tu es ma confidente : merci d'être une oreille attentive. Tu n'as jamais arrêté de m'encourager explicitement. Tes paroles, tes messages (dont lettres – en avion papier) et ton soutien m'ont été très utiles pour leur moment certes, mais aussi à jamais : ils sont gravés dans mon esprit. Tu m'as toujours dit « God and You can do it, God and you will do it », et aujourd'hui je te l'affirme et te dis « God and I did it »!! Je crois aussi en toi et je suis sure que tu atteindras tes buts… ne cesse jamais de rêver et croire en tes rêves, puisque je suis sure that your dreams will all come true one day ! Merci aussi pour le long babysitting de Chris…*

*Merci à ma « petite » **Sarah**, d'être cette sœur si soucieuse de mon épanouissement ; tu as toujours su rajouter une touche humoristique quand il en fallait pour m'égayer la vie. Merci d'avoir aussi su me donner confiance en moi-même : "Si vous traitez un individu comme s'il était ce qu'il doit et peut devenir, alors il deviendra ce qu'il doit et peut être", et c'est ce que tu me fais - indirectement peut être, mais sûrement - avec tendresse et bonté de cœur. Un énorme merci pour tout ça ma chérie (including le babysitting de Chris), et je te souhaite tout ce qu'il y a de plus beau, parce que tu le mérites !*

*Enfin je voudrais remercier mes rayons de soleil quotidiens Joseph et Chris, qui ont du, tous les deux, tolérer mon absence et mon occupation… en vous promettant d'être plus présente. Les mots ne suffiront pas pour vous remercie, mais merci surtout pour votre amour, pour tous ces petits moments de joie au quotidien qui constituent mon grand bonheur. A toi **Joseph**, un grand merci pour ton soutien continu et inconditionnel, ta patience, ta compréhension et ta gentillesse qui m'ont permis de tenir dans les moments difficiles. A toi **Chris**, un énorme merci, parce que tu es la raison de ma vie, la source de ma force. Merci de savoir me redonner le sourire quand il est absent. J'espère que tu seras fier de moi un jour. Et je fini par m'excuser de vous deux, de vous avoir privé du plaisir d'avoir des frères et/ou sœurs à Chris durant ces 3 ans passés (qui a été d'ailleurs une privation pour moi aussi, le comble des sacrifices que j'ai subi). Promis Chris, tu en auras un jour… Et à vous mes **futurs enfants**, je vous aime déjà !*

*Mon dernier remerciement est pour Dieu, **Jésus**, mon compagnon de route. Merci d'avoir toujours été présent dans mon cœur, la foi que j'ai en Toi me laisse croire en moi : « … si vous aviez de la foi comme un grain de sénevé, … rien ne vous serait impossible » (Matthieu 17 :20). Une pensée à mon ange gardien téta Salma, et à tante Gaby qui je suis sure continuent toutes les deux de veiller et prier pour nous, et à Amo Tony - en espérant t'avoir rendu fier…À Sainte Rita, mon amie dans les cas désespérés, un grand merci… et à Sainte Marie. Une pensée va aussi à tous ceux que j'aime et qui nous ont quitté (Khalo Joe, Jeddo Joseph, Jeddo Afif et Téta Nauf), vous me manquez …*

Je garderais un souvenir indélébile de toutes ces années. Merci à tous !!

Et trouvez dans cette thèse le témoignage de toute ma reconnaissance.

Table des matières

RÉSUMÉ 3

Remerciements 7
Liste des Abréviations 13

PRÉAMBULE 15

Chapitre 1. LE SYSTÈME NOCICEPTIF 19
1.1. Les nocicepteurs 19
1.2. Les fibres somatosensorielles périphériques 20
1.3. La moelle épinière 20
1.4. Le faisceau spino-thalamique 21
1.5. Les noyaux de la colonne dorsale 24
1.6. Le thalamus somatosensoriel 24
1.7. Les projections thalamo-corticales 25
1.8. Les structures corticales activées par un stimulus nociceptif 26

Chapitre 2. SYSTÈMES DE CONTRÔLE DU MESSAGE NOCICEPTIF 29
2.1. Le contrôle médullaire segmentaire : le système porte spinal 29
2.2. Le système de contrôles inhibiteurs diffus 30
2.3. Les voies descendantes (bulbo-spinales) inhibitrices 31
2.4. Le système inhibiteur thalamique 32
2.5. Le système opioïde endogène 34
2.6. Autres modalités de contrôle du message nociceptif 35

Chapitre 3. CORRÉLATS ANATOMO-FONCTIONNELS LIÉS À LA DOULEUR NEUROPATHIQUE 37
3.1. Corrélats électrophysiologiques 38
3.2. Corrélats métaboliques 39
3.3. Corrélats synaptiques opioïdergiques 40

Chapitre 4. LES EFFÉRENCES DU CORTEX MOTEUR EN RAPPORT AVEC LA NOCICEPTION 42
4.1. Projections du cortex moteur au niveau spinal 42
4.2. Projections du cortex moteur au niveau des noyaux de la colonne dorsale 42
4.3. Projections du cortex moteur au niveau thalamique 43
4.4. Projections du cortex moteur au niveau cortical 43

• • •

Chapitre 5. NEUROSTIMULATION ET DOULEUR NEUROPATHIQUE RÉFRACTAIRE 45
5.1. Historique de la Neurostimulation 45
5.2. La Stimulation du Cortex Moteur à visée antalgique 46
5.2.1. Description et observations cliniques 46
5.2.2. Données actuelles sur les mécanismes d'action de la SCM 48

Chapitre 6. DE LA ÉCESSITÉ DE MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'ACTION DE LA SCM 53

Chapitre 7. *Étude n°1* – CARTOGRAPHIE FONCTIONNELLE ET STÉRÉOTAXIQUE DU CORTEX MOTEUR DU CHAT 55
7.1. Résumé 55
7.2. L'article publié - (*Kobaïter-Maarrawi et coll. 2011. Behavioural Brain Research*) 59
7.3. Complément à l'étude n°1 64

Chapitre 8. *Étude n°2* - EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA SCM SUR L'ACTIVITÉ UNITAIRE DU VPL 75
8.1. Résumé 75
8.2. Introduction 76
8.3. Matériel et Méthodes 78
8.4. Résultats 84
8.5. Discussion 93

Chapitre 9. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 104
9.1. Conclusion générale 104
9.2. Perspectives 105

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 109

Liste des Abréviations

BA	*Aire de Brodmann*
CIDN	*Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulations Nociceptives*
CM	*Cortex Moteur*
DN	*Douleur Neuropathique*
DSCr	*Débit sanguin cérébral régional*
FST	*Faisceau Spino-Thalamique*
GABA	*Acide Gaba-Amino Butirique*
GCA	*Gyrus Cingulaire Antérieur*
GCApg	*Partie Périgénuale du Gyrus Cingulaire Antérieur*
NN	*Neurone non Nociceptif*
NS	*Neurone Nociceptif Spécifique*
PES	*Potentiels évoqués somesthésiques*
SI	*Aire somesthésique primaire*
SII	*Aire somesthésique secondaire*
SCM	*Stimulation du Cortex Moteur*
SGPA	*Substance Grise Périaqueducale*
WDR	*Neurone nociceptif non spécifique (Wide Dynamic Range)*

Noyaux thalamiques

Ret	*Noyau réticulaire*
VP	*Complexe Ventro-Postérieur*
VPI	*Noyau Ventro-Postérieur Inférieur*
VPL	*Noyau Ventro-Postérieur Latéral*
VPM	*Noyau Ventro-Postérieur Médian*

Préambule

PRÉAMBULE

La douleur est une expérience que tout le monde connait. Définie de façon simplifiée dans le dictionnaire Le Robert comme étant une « sensation pénible en un point ou une région du corps », la douleur, selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) est « *l'expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une pathologie tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme de telle lésion* ». Si l'on écarte les douleurs *sine materia* et psychogène, il existe deux types de douleur : la douleur physiologique et la douleur neuropathique.

La douleur physiologique est provoquée par la mise en jeu des voies neuro-physiologiques de la nociception. Elle résulte de lésions potentielles ou existantes des tissus périphériques, qui provoquent un influx nociceptif transmis par un système nerveux intact. La douleur est, dans ce cas, normale, physiologique, et même souhaitable, car elle constitue un signal d'alarme par rapport à une agression et apprend l'individu à éviter les situations dangereuses. Elle peut être aiguë ou chronique en fonction de son étiologie.

La douleur neuropathique (DN) est liée à une activation aberrante des structures sous-tendant la nociception au sein du système somatosensoriel, et ce tant au niveau périphérique que central (*Campbell et Meyer 2006*). L'IASP a d'abord défini la DN comme « découlant directement d'une lésion ou d'une dysfonction primaire du système nerveux » (*Merskey et Bogduk 1994*). L'inclusion du terme *«dysfonction»* a suscité de nombreux débats et serait source de confusion. En effet, si les douleurs liées à des lésions (périphériques, médullaires ou encéphaliques) du système nociceptif ont des caractéristiques cliniques relativement comparables, partagent certains mécanismes physiopathologiques et répondent à des classes médicamenteuses similaires, d'autres douleurs bien différentes comme celles provoquées par la migraine, la fibromyalgie ou le côlon irritable impliquent bien une « dysfonction » du système nerveux et pourraient donc ainsi être considérées comme « neuropathiques ». Toutefois ces dernières diffèrent des précédentes aussi bien en termes de physiopathologie que de comorbidité et d'approche thérapeutique (*Hansson et coll. 2001*). Une définition alternative a été proposée par la suite, par le groupe d'étude sur la DN de l'IASP, qui pourrait contribuer à résoudre ce problème taxonomique. Elle considère la DN comme étant « la conséquence d'une lésion ou d'une maladie du système somesthésique » (*Treede et coll.*

2008). Contrairement à la douleur physiologique, la DN n'est plus un symptôme adaptatif, elle perd sa fonction physiologique «d'alerte» devant une agression et devient une véritable maladie.

Qui dit maladie impose le développement de traitements les mieux adaptés à une condition pathologique donnée. La DN se démarque de la douleur par excès de nociception entre autre par le fait que les moyens thérapeutiques efficaces disponibles à ce jour restent limités tant en nombre qu'en efficacité. Sa prise en charge nécessite parfois le recours à des méthodes neurochirurgicales plus ou moins invasives. Parmi elles, la plus récente consiste en la neurostimulation du cortex moteur (SCM), qui est à l'origine d'une multitude de recherches à la fois cliniques et fondamentales.

Bien que les principes en aient été étudiés depuis les années 1950, l'application actuelle de la SCM date d'une vingtaine d'année (*Tsubokawa et coll. 1991a,b*). Son efficacité lui a permis d'être introduite depuis dans l'arsenal de la neurochirurgie fonctionnelle, bien que ses mécanismes d'action restent à ce jour très hypothétiques. Une diversité d'études multidisciplinaires ont été effectuées depuis, chez l'Homme ainsi que chez des modèles animaux (souvent des rongeurs) cherchant à mieux comprendre ses mécanismes d'action. Leur compréhension permettra de mieux sélectionner les patients qui peuvent bénéficier de cette thérapeutique (et améliorer ainsi son taux de succès qui est actuellement de 60% environ) et d'ajuster les paramètres de la SCM pour améliorer son efficacité clinique (qui varie entre 35 et 80% selon le patient). Le travail que j'ai poursuivi s'inscrit dans cette quête visant à mieux comprendre les mécanismes d'action de la SCM.

Des études en imagerie fonctionnelle menées chez l'Homme et des études d'immunohistochimie et d'électrophysiologie principalement menées chez des rongeurs, ont permis d'identifier un certain nombre de structures impliquées dans les mécanismes d'action de la SCM. Certaines de ces études ont suggéré l'implication de la voie somatosensorielle à différents niveaux (cortical, sous-cortical et spinal) dans ces mécanismes d'action. Une analyse précise des effets de la SCM sur l'activité des neurones de différentes structures de la voie somatosensorielle nous est apparue nécessaire pour avancer dans la compréhension des mécanismes de cette procédure. Parmi ces structures, on note les noyaux thalamiques somatosensoriels ventro-postéro-latéral (VPL) et ventro-postéro-médian (VPM) qui reçoivent les afférences de toutes les voies de la sensibilité (y compris la douleur) correspondant à l'hémicorps controlatéral (*Angel et Clarke 1975, Davidson 1965, Guilbaud et coll. 1980*). Le

VPL/VPM fait partie de la partie ventrale du groupe latéral du thalamus, et c'est cette partie qui correspond à la région montrant la toute première et la plus forte augmentation métabolique suite à la SCM, et qui s'est avérée cruciale pour l'activation des autres structures cérébrales (*Peyron et coll. 1995*).

Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour objectif principal d'investiguer les effets de la SCM sur l'activité unitaire des cellules du VPL. Ce genre d'étude ne peut être réalisable chez l'Homme pour des raisons éthiques, d'où la nécessité de recourir à un modèle animal. L'idéal d'un point de vue éthique serait de choisir un rongeur. Cependant, et en dépit des contributions incontestables des études effectuées chez la souris et le rat, les noyaux thalamiques somatosensoriels de ces animaux, à la différence des primates et du chat, sont dépourvus d'interneurones GABAergique (*Barbaresi et coll. 1986*). De plus, une séparation nette entre les cortex moteur (CM) et somatosensoriel (SI) n'est pas évidente chez les rongeurs. Ces deux caractéristiques peuvent potentiellement biaiser une extrapolation des données obtenues à d'autres espèces. Le chat nous a donc semblé le modèle le plus approprié pour aborder les mécanismes d'action de la SCM. Néanmoins, et pendant longtemps, il a été difficile d'établir chez le chat la limite séparant anatomiquement le cortex somatosensoriel du CM. Nous avons donc en premier lieu, tenté d'établir une cartographie stéréotaxique du CM chez cet animal pour résoudre le problème de sa localisation (*Étude n°1*). En se basant sur les résultats de cette cartographie qui a autorisée un guidage fiable de l'implantation des électrodes de stimulation du CM, nous avons pu réaliser et valider par la suite, un modèle mini-invasif de SCM en situation épidurale chez le chat. Ce modèle de SCM nous a permis ensuite d'étudier les effets électrophysiologiques de différents paramètres de SCM sur l'activité des cellules du VPL (*Étude n°2*).

Ce travail de thèse met en jeu les interactions potentielles existant entre deux composantes du système nerveux, à savoir, le système somesthésique et le système moteur. Il convient donc de rappeler succinctement les propriétés anatomo-fonctionnelles de ces derniers dans les chapitres qui vont suivre.

Chapitre 1.

Le système nociceptif

Chapitre 1. LE SYSTÈME NOCICEPTIF

1.1. Les nocicepteurs

Les stimuli potentiellement nocifs sont détecter et perçus grâce à des récepteurs sensoriels à haut seuil, les nocicepteurs, qui sont présents dans presque tous les tissus (pour revues voir *Willis 1985, Willis et Coggeshall 1991*). Ceux-ci sont constitués de *terminaisons libres de fibres nerveuses*, capables d'identifier une stimulation nociceptive, en partie grâce à la présence de récepteurs spécifiques comme ceux de la famille TRPV (Transient receptor potential vanilloid, *Shimizu 2005*), et de coder l'intensité du stimulus. Les nocicepteurs sont largement distribués dans l'organisme à l'exception du système nerveux central proprement dit.

On distingue quatre types de nocicepteurs :

i. Les **nocicepteurs mécaniques** activés par des stimulations mécaniques intenses. Leurs fibres afférentes sont essentiellement de ***type Aδ -*** fibres myélinisées de faible calibre (*Konietzny et coll. 1981*).

ii. Les **nocicepteurs thermiques** activés par des stimuli thermiques très élevés (>45°C) ou très bas (<18°C). Ils sont liés essentiellement à des fibres amyéliniques (***fibres C***) (*Ochoa et Torebjörk 1989*).

iii. Le**s nocicepteurs chimiques** activés par des agents toxiques externes (substances « algogènes ») comme par des substances produites par les tissus lésés. Ces dernières sont de 3 types : excitatrices (sérotonie, histamine, interleukine, K^+), sensibilisatrices en rendant les nocicepteurs plus excitables (substance P, prostaglandine, leucotriènes) et mixtes (bradykinine). Elles constituent la cible pharmacologique de certains antalgiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

iv. Les **nocicepteurs polymodaux** peuvent être activés à la fois par des stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces récepteurs transmettent vers le système nerveux central des sensations de douleur peu localisées, via des ***fibres C*** amyéliniques. Ils constituent près de 90% des fibres amyéliniques contenus dans un nerf cutané.

La stimulation de ces nocicepteurs est à l'origine de la transduction du stimulus en potentiels d'action qui vont emprunter les voies nociceptives de la périphérie jusqu'aux centres nerveux supérieurs.

1.2. Les fibres somatosensorielles périphériques

Les corps cellulaires des neurones bipolaires à l'origine des afférences sensorielles primaires sont localisés dans les ganglions des racines dorsales. L'influx nerveux nociceptif emprunte, dans les nerfs sensitifs, deux types de fibres:

i. ***les fibres Aδ de faible calibre, peu myélinisées,*** caractérisées par une vitesse de conduction nerveuse rapide (4 à 30m/s) et à l'origine d'une douleur dite « rapide », aiguë, précise et bien localisée (*Djouhri et Lawson 2004*).

ii. ***les fibres C, non myélinisées,*** qui possèdent une vitesse de conduction nerveuse lente (de 1.4 à 4 m/s) et qui sont à l'origine d'une douleur dite « retardée », sourde et moins bien localisée (*Tran et coll. 2002*).

1.3. La moelle épinière

L'influx nerveux nociceptif transite à travers la racine dorsale du nerf spinal par l'axone du neurone de premier ordre dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion rachidien. Celui-ci fait synapse avec le neurone spinal de deuxième ordre à l'intérieur même de la ***corne dorsale*** de la moelle. Les neurones spinaux de second ordre sont caractérisés par le type de stimuli auxquels ils sont sensibles et par leur localisation au sein des différentes couches de Rexed constituant la substance grise spinale. Ils sont alors distingués en trois grands groupes :

i. ***Les neurones nociceptifs spécifiques (NS)***, présents au niveau des couches I, II et V de la corne dorsale de la moelle. Ces neurones sont spécifiques des stimulations nociceptives (*Christensen et Perl 1970*).

ii. ***Les neurones nociceptifs non spécifiques*** ou neurones convergents, répondant à de multiples stimulations, avec une gamme de réponse large : ils répondent à des stimulations légères mécaniques mais aussi à des stimulations nociceptives mécaniques et thermiques. Ces neurones sont aussi appelés neurones **WDR** (pour *Wide Dynamic Range*, en anglais), et sont essentiellement localisés dans les couches I, II et V de Rexed (*Wall 1967*).

iii. ***Les neurones non nociceptifs*** (**NN**) répondant à des stimulations spécifiques tactiles, présents dans les couches III, IV et V de Rexed (*Apkarian et Hodge 1989a*).

Des collatérales des fibres somatosensorielles périphériques atteignent des niveaux sus et sous jacents de la moelle (1 à 2 métamères de chaque côté) formant ainsi le tractus de Lissauer, et sont responsables de la diffusion du message nociceptif aux métamères voisins**.** Ces collatérales entrent également en contact avec la colonne végétative de la moelle (zone intermédio-latérale) et la corne antérieure qui sont respectivement responsables des réactions végétatives et motrices à la douleur.

Les axones des neurones spinaux de deuxième ordre croisent immédiatement la ligne médiane au niveau spinal et empruntent le cordon antérolatéral controlatéral de la moelle pour former le faisceau spino-thalamique (*Tasker 1982*).

1.4. Le faisceau spino-thalamique

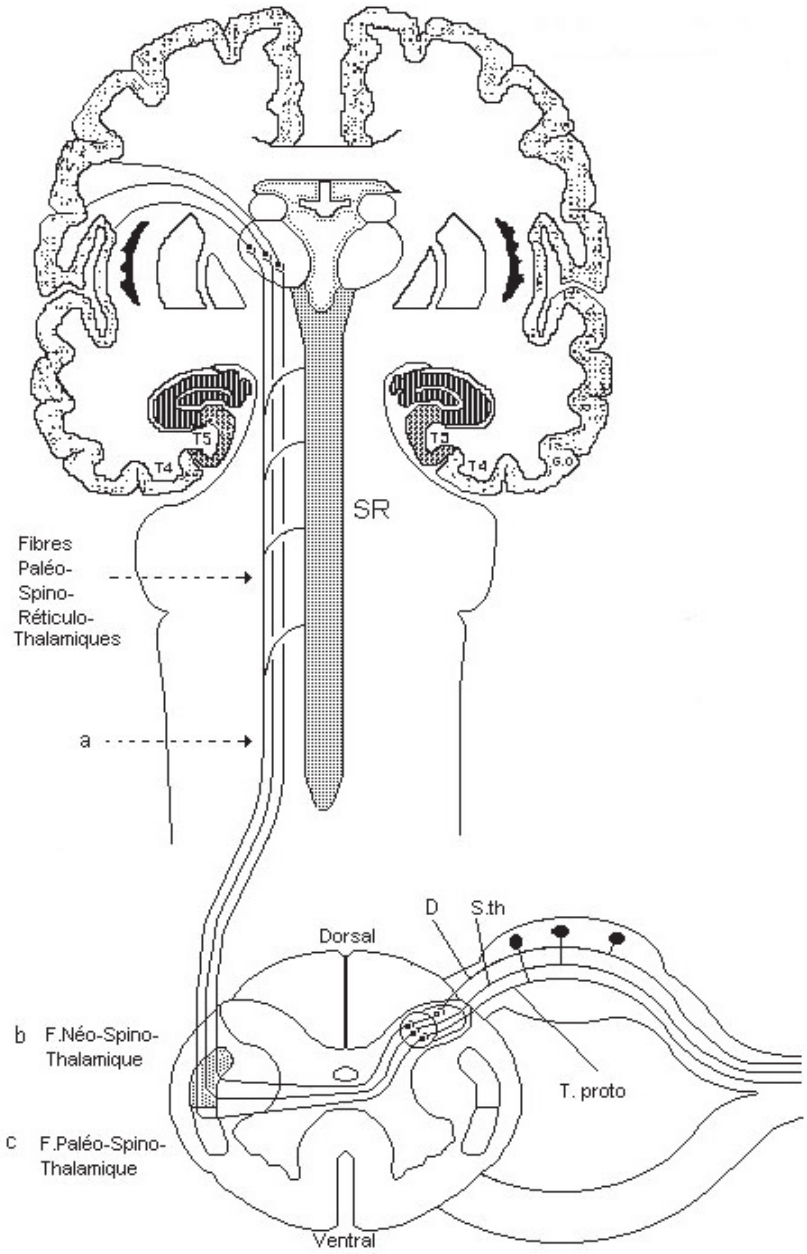
Le faisceau spino-thalamique (FST) est constitué par les axones issus des neurones de deuxième ordre localisés dans la corne dorsale de la moelle épinière (*Jones et coll. 1987, Apkarian et Hodge 1989a,b*). Il représente la voie principale transmettant l'information nociceptive et thermoceptive vers les structures sus-jacentes du système nerveux (*Willis 1985, Gybels et Sweet 1989, Willis et Coggeshall 1991*) et peut être subdivisé en deux contingents :

i. ***Le contingent superficiel et latéral :*** Il constitue le faisceau néo-spino-thalamique. Ce dernier véhicule en plus des informations tactiles dites protopathiques (sensibilité grossière peu précise), les *informations douloureuses et thermiques* (Figure 1A). Sa vitesse de conduction est rapide et son organisation somatotopique. Il est le support de sensations douloureuses *bien localisées*. Il parcourt la moelle jusqu'au bulbe, traverse le pont et le mésencéphale pour atteindre finalement le thalamus où il rejoint la voie lémniscale (*Mehler 1966, Tasker1982, Almeida et coll. 2004*).

ii. ***Le contingent profond et médian:*** Il constitue le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique (Figure 1A), véhiculant les informations du *tact nociceptif grossier* ou protopathique via de nombreux relais synaptiques et sans organisation somatotopique. La majorité des fibres de ce faisceau se terminent dans la formation réticulée du tronc cérébral, notamment au niveau de la jonction bulbo-protubérantielle, et certaines rejoignent les fibres du lemniscus médian à sa sortie du bulbe. Au niveau de la formation réticulée, ces fibres font synapses avec des noyaux de nerfs crâniens et des centres végétatifs du tronc. Certaines de ces fibres issues de ces dernières structures atteignent à leur tour le thalamus (*Tasker1982*), pour former ainsi le système paléo-spino-réticulo-thalamique. Son rôle dans la perception douloureuse reste obscur dans la mesure où son interruption n'induit aucune perte sensorielle détectable. Il pourrait sous tendre des phénomènes attentionnel, émotionnel et/ou végétatif suite à une stimulation nociceptive.

Le faisceau trigémino-thalamique transmettant les stimuli nocifs appliqués au niveau de la face, a comme point de départ le bulbe rachidien (*Ralston 2005*) (Figure1.B).

Fig.1.A



a : Faisceau spino -thalamique (avec fibres collatérales spino - réticulo - thalamiques)
b : Faisceau Néo - spino - thalamique. c : Faisceau Paléo - spino - thalamique
D : fibres de la douleur. S.th. : fibres de la sensibilité thermique
T. proto: fibres du tact protopathique
SR : Substance réticulée

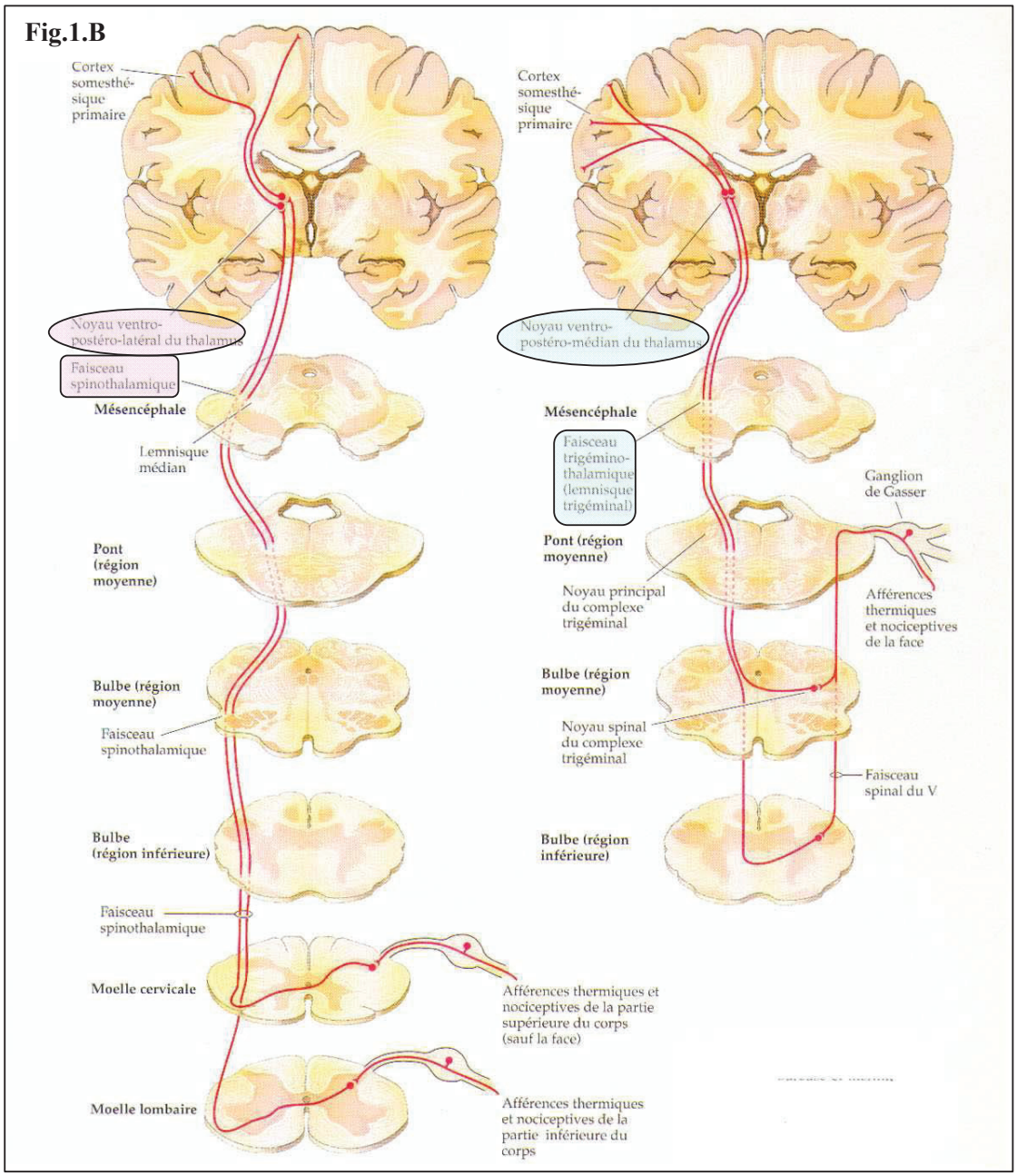


Figure 1. A. ***Les deux contingents de la voie spinothalamique.*** Le faisceau néo-spino-thalamique est paucisynaptique et véhicule les informations douloureuse et thermique précises. Le faisceau paléo-spino-(réticulo)-thalamique est multisynaptique et véhicule les informations nociceptives protopathiques. **B.** ***Les trajets des voies nociceptives.*** Le faisceau spinothalamique véhiculant l'information nociceptive de tout le corps (sauf la face) projette essentiellement dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus (partie gauche de la figure), alors que le faisceau trigémino-thalamique véhiculant l'information nociceptive de la face va projeter dans le noyau ventro-postéro-médian du thalamus (partie droite de la figure).
Figure A extraite de l'ouvrage de *Boutillier et Outrequin*, disponible sur www.anatomie-humaine.com. *Figure B* extraite de l'ouvrage *Neurosciences médicales, Nadeau et coll. 2006.*

D'autres voies transmettant le message nociceptif en dehors du FST ont été mises en évidence (pour revue voir *Willis et Westlund 1997*) seulement chez l'animal : faisceau spino-cervico-thalamique, conduction post-synaptique du cordon dorsal, faisceau spino-mésencéphalique, faisceau spinoréticulaire et faisceaux spino-limbiques. Ce dernier va innerver de multiples régions du tronc cérébral et du diencéphale (*Newman et coll. 1996*), parmi lesquelles le thalamus, la substance grise péri-aqueducale (SGPA), la région parabrachiale (*Guilbaud 1985*), la formation réticulée bulbaire, et aussi des structures limbiques hypothalamiques (*Kievit et Kuypers 1975*, *Burstein et coll. 1987*), l'amygdale et le noyau septal (*Willis 1985, Giesler et coll. 1994*).

1.5. Les noyaux de la colonne dorsale *(noyau gracile [de Goll] et noyau cunéiforme [de Burdach])*

Ces deux noyaux qui reçoivent principalement des fibres issues des ganglions de la racine dorsale, constituent avant tout les relais au niveau bulbaire de l'information non nociceptive en direction du thalamus. Néanmoins, il a été mis en évidence que ces deux structures reçoivent aussi des afférences (voie cordonale dorsale post synaptique) issues des couches de Redex III, IV et X (*Giesler et coll. 1984, Cliffer et Giesler 1989*), et que les cellules à l'origine de ces afférences pouvaient être activées par des stimuli nociceptifs appliqués au niveau viscéral (*Cliffer et coll. 1992, Berkley et Hubscher 1995, Al-Chaer et coll. 1997, Palecek et coll. 2003*). Parallèlement, la particicpation des noyaux de la colonne dorsale dans la douleur s'est vue confortée par une approche neurochirurgicale, la myélotomie de la ligne médiane, laquelle était à même de contrôler, par lésion des fibres de la voie cordonale dorsale post synaptique, des symptômes douloureux d'origine cancéreuse (*Hirshberg et coll. 1996, Willis et coll. 1999*). Cette voie semble aussi être impliqueée dans l'allodynie et les douleurs neuropathiques (*Sun et coll. 2001, Miki et coll. 1998*).

1.6. Le thalamus somatosensoriel

Le thalamus est une structure diencéphalique localisée entre le tronc cérébral et le cortex cérébral. Il assure le transfert des informations de la périphérie vers les structures corticales. Il est composé d'un ensemble de noyaux dont certains reçoivent une afférence du FST (Figures 1B et 2). Ce dernier se termine dans le complexe ventro-postérieur (VP) constitué des noyaux ventro-postérieurs latéral (VPL), médian (VPM) et inférieur (VPI), dans la partie postérieure du complexe ventral médian, dans la partie médiane du complexe postérieur et dans les

noyaux intralaminaires central latéral, Centro-Médian et parafasciculaire. A un moindre degré une afférence spinothalamique est retrouvée au niveau des noyaux pulvinar antérieur et supragenículé-limitans. (*Apkarian et Hodge 1989c, Apkarian et Shi 1994, Willis et Westlund 1997, Craig 2006, Dum et coll. 2009*).

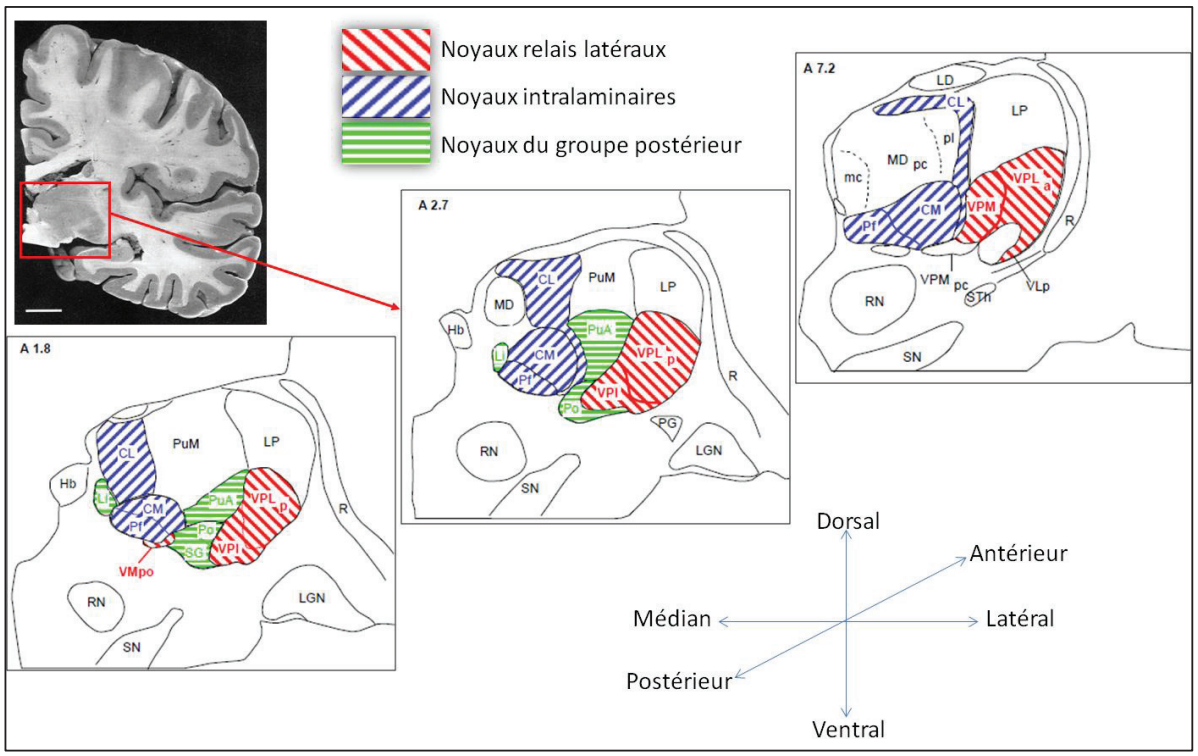


Figure 2. ***Schéma de coupes frontales de thalamus chez l'Homme illustrant la topographie des noyaux somatosensoriels recevant des terminaisons du faisceau spino-thalamique*** Parmi les noyaux relais latéraux : les noyaux ventro-postérieurs latéral (VPL, avec ses parties antérieure VPLa et postérieure VPLp), médian (VPM) et inférieur (VPI) ainsi que la partie postérieure du complexe ventral médian (VMpo). Parmi les noyaux intralaminaires : le central latéral (CL), le centre-médian (CM) et le parafasciculaire (Pf). Parmi les noyaux du groupe postérieur : le noyau pulvinar antérieur (PuA), la partie médiane du complexe postérieur (Po), le noyau supragenículé (SG) et le noyau limitans (Li). Abréviations des autres noyaux thalamiques: R (réticulaire), LD (latéral dorsal), LP (latéral postérieur), MD (médio-dorsal), PuM (pulvinar médian), PG (perigénículé) LGN (corps génículé latéral), RN (noyau rouge), SN (substance noire), Hb (habenula). Figure modifiée extraite de l'atlas de *Morel et coll. 1997*).

1.7. Les projections thalamo-corticales

Une étude de Dum et coll. (*2009*) est venue récemment confirmer les résultats accumulés par de très nombreuses études antérieures. Les différents noyaux thalamiques somatosensoriels se projettent sur plusieurs régions corticales de l'hémisphère homolatéral, les cibles majeures étant le cortex insulaire granulaire, l'aire somesthésique secondaire (SII) et le gyrus cingulaire

moyen (qui constitue la partie motrice du gyrus cingulaire). L'insula postérieure reçoit entre autres des afférences issues du VPI, du pulvinar antérieur et du noyau supragenículé (*Mufson et Mesulam 1984, Clascá et coll. 1997, Guldin et Markowitsch 1984*). L'aire SII est afférentée principalement par le VPI, le groupe nucléaire postérieur, le noyau central latéral et accessoirement le VPL et le VPM (*Lund et Webster 1967a,b, Strick 1976, Friedman et Murray 1986, Stevens et coll. 1993*). Enfin, le gyrus cingulaire moyen est connecté avec le VPL, le noyau central latéral et le complexe Centre médian-Parafasciculaire (*Hatanaka et coll. 2003*).

1.8. Les structures corticales activées par un stimulus nociceptif

Les considérations purement anatomiques qui précèdent définissent un système nociceptif au sens strict du terme. Toutefois si l'apport de l'imagerie fonctionnelle conforte cette définition il l'élargit à d'autres structures plus indirectement liées anatomiquement parlant aux différentes structures évoquées ci-dessus (pour revue voir *Derbyshire 2000, Peyron et coll. 2000b, Garcia-Larrea et coll. 2003, Hirano 2012*). Que ce soit en utilisant la tomographie par émission de positions ou la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle on retrouve bien des activations localisées au sein de l'insula, des aires somesthésiques SI et SII, du gyrus cingulaire antérieur (GCA) (aires de Brodmann, BA 24 et 32) et du thalamus. Néanmoins, l'activité du cortex pariétal postérieur (BA 40), du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 10 et 45-47), du striatum, du système limbique, de l'aire motrice supplémentaire (BA 6), de la SGPA et du cervelet se trouve aussi modulée par la douleur. L'activation insulaire et des aires somesthésiques SI et SII sont supposées refléter l'aspect discriminatif de la douleur (*Peyron et coll. 1999b*). La réponse de l'aire SI qui est présente dans approximativement la moitié des études, apparaît liée à la surface cutanée stimulée par unité de temps et semble donc dépendante des sommations temporelles (*Svensson et coll. 1997*) et spatiales (*Peyron et coll. 2000a*). La réponse cingulaire antérieure ne participe vraisemblablement pas au codage de l'intensité du stimulus ni à sa localisation (*Dostrovsky et coll. 1995*) mais reflète certainement des processus attentionnels et émotionnels associés à la perception douloureuse *(Peyron et coll. 1999b)*. Au sein de cette structure, on distingue d'ailleurs deux sub-divisions, l'une se superposant partiellement avec les activités d'orientation et de détection de cibles (*Tölle et coll. 1999*), l'autre, plus rostrale, correspondant plutôt à une attention soutenue (*Vogt et coll. 1996*). Le cortex pariétal postérieur et le cortex pré-frontal dorsolatéral participent au réseau cortical attentionnel et/ou mnésique (pour revue voir *Mesulam 1998*) et sont probablement associés à la localisation et l'encodage du stimulus attendu (*Peyron et coll. 1999b, 2000b*).

Les activations du striatum, du cervelet, de l'aire motrice supplémentaire, moins documentées, ainsi que celles du thalamus et cortex préfrontal pourraient intervenir dans l'intégration attentionnelle et sensori-motrice de la douleur (*Peyron et coll. 2000b, Hirano 2012*). L'activation hémodynamique souvent bilatérale du thalamus (*Casey et coll. 1995, Vogt et coll. 1996*) ne peut pas représenter une réponse sensorielle qui est supposée être controlatérale au côté stimulé, mais peut refléter un état général d'éveil vis-à-vis de la douleur (*Peyron et coll. 1999b*). L'activation périaqueducale serait elle impliquée dans les contrôles descendants inhibiteurs de la douleur (*Peyron et coll. 2000b ;* voir chapitre 2 qui suit).

Chapitre 2.

Systèmes de contrôle du message nociceptif

Chapitre 2. SYSTÈMES DE CONTRÔLE DU MESSAGE NOCICEPTIF

Les voies nociceptives, *sus-décrites certes de façon synthétique*, permettent de véhiculer l'influx nerveux nociceptif de la périphérie jusqu'aux centres nerveux supérieurs là où se fait l'intégration du message. Cependant, les voies nociceptives ne se limitent pas à un système de câblage direct, mais sont soumis à des mécanismes de contrôle au niveau des différents relais qui font que le message nociceptif est constamment modulé en fonction des circonstances. Dans ce chapitre seront exposés les mécanismes de contrôle de la douleur les mieux connus à l'heure actuelle.

2.1. Le contrôle médullaire segmentaire : le système porte spinal

La corne dorsale de la moelle, premier lieu d'intégration de la douleur, est le siège d'une modulation importante du message nociceptif illustrée par la théorie du portillon qui a été initialement décrite par Melzack et Wall (*1965*, Figure 3). Les voies lemniscales (cordonales dorsales) exercent un contrôle inhibiteur sur les voies extra-lemniscales spinothalamiques. Ainsi, les fibres de gros calibres myélinisées (Aα et Aβ) envoient des collatérales inhibitrices vers les neurones convergents de la voie spinothalamique. Les cellules de la substance gélatineuse de Rolando, où se terminent la grande majorité des fibres C et qui contient de nombreux interneurones, sont les agents de ce contrôle. L'activité inhibitrice de cellules de la substance gélatineuse est diminuée par l'activation des fibres Aδ et C, et augmentée par l'activation des fibres Aα et Aβ. Lorsque l'activité des fibres Aα et Aβ prédomine, les messages nociceptifs sont inhibés ; lorsque les messages nociceptifs prédominent, la "porte" s'ouvre davantage et il peut se produire une véritable invasion centrale par les messages douloureux (théorie du portillon ou "gate control"). La douleur résulte alors d'un déséquilibre fonctionnel dans la densité relative des messages le long des divers types de fibres. Les neurostimulations transcutanée ou médullaire à haute fréquence et faible intensité sont des applications cliniques de cette théorie de contrôle de la porte dans le traitement de certains types de douleur.

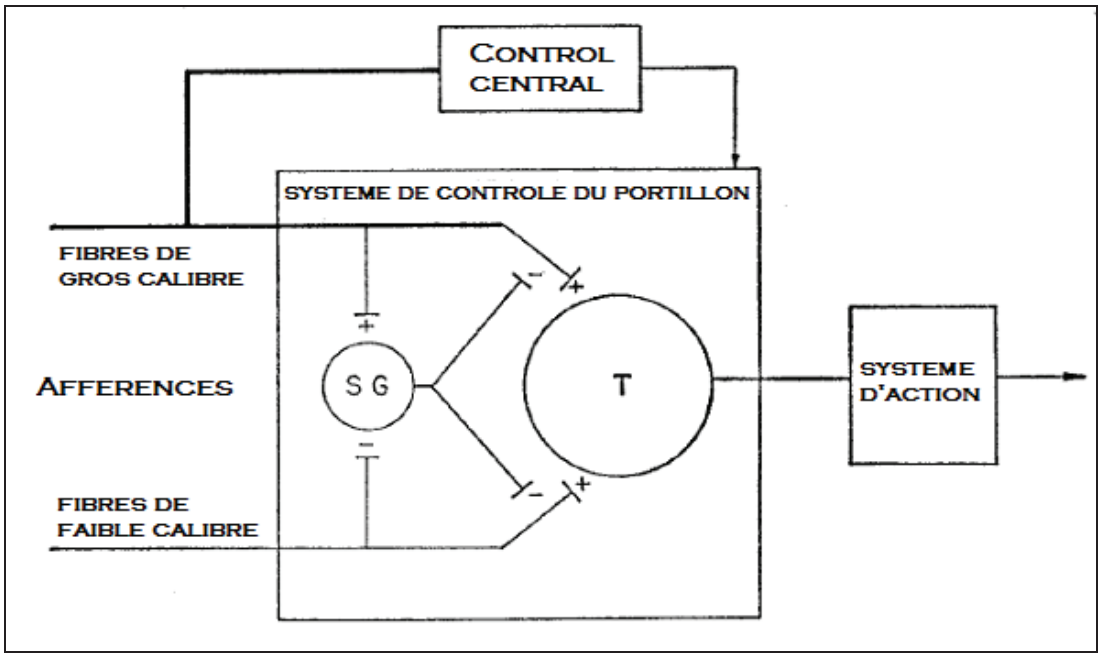


Figure 3. ***Diagramme schématique de la théorie du portillon médullaire selon Melzack et Wall (1965)***. Les fibres afférentes primaires de gros calibre (Aα et Aβ, voie lemniscale) et de faible calibre (Aδ et C, voie spino-thalamique) projettent vers la substance gélatineuse (SG) et les deutoneurones (T) qui vont transmettre l'information vers les centres supérieurs. L'effet inhibiteur exercé par les interneurones de la SG sur les terminaisons des fibres afferentes primaires est augmenté par l'activation des fibres de gros calibres qui vont ainsi produire un effet antalgique localisé au segment de la stimulation. Le message nociceptif transmis par le faisceau spino-thalamique n'atteindra le cerveau que lorsque le deutoneurone (T) est activé. En l'absence de toute stimulation, l'interneurone exerce son action inhibitrice sur le deutoneurone et garde ainsi la porte « fermée » : aucune sensation de douleur n'est perçue. En présence de stimuli douloureux, les fibres de petits calibres vont bloquer l'action des interneurones, « ouvrant » ainsi la porte et laissant donc le deutoneurone véhiculer l'information douloureuse. Avec addition d'un stimulus non douloureux, les fibres de gros calibres vont activer les interneurones, fermant ainsi la porte partiellement ou complètement selon l'intensité du stimulus. Lorsque l'activité des fibres Aα et Aβ prédomine, les messages nociceptifs sont inhibés ; lorsque les messages nociceptifs prédominent, la "porte" s'ouvre davantage et les messages douloureux atteignent les structures plus centrales. (+) : excitation ; (-) : inhibition.

2.2. Le système de contrôles inhibiteurs diffus

C'est un mécanisme de contrôle de la douleur basé sur un équilibre donné entres les processus inhibiteurs et excitateurs (*Le Bars et coll. 1979a, b, 2002*). Il s'agit d'une boucle spino-bulbo-spinale faisant intervenir le noyau subreticularis dorsalis du bulbe et entraînant une inhibition descendante diffuse des afférences nociceptives au niveau des couches superficielles de la corne dorsale par le biais de neurones inhibiteurs GABAergiques. Ce système, nommé Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulations Nociceptives (CIDN) serait déclenché par toute stimulation douloureuse appliquée en un lieu quelconque du corps. De la sorte, une

stimulation nociceptive localisée peut produire une inhibition généralisée (analgésie non spécifique) des afférences nociceptives. Ainsi, une stimulation nociceptive, en plus de conduire les informations nociceptives vers les centres supérieurs par la voie spinothalamique, active différents centres du tronc cérébral dont la SGPA et le noyau du raphé qui vont à leur tour générer des influences inhibitrices (5HT, NA, Enképhaline) vers les différents segments spinaux aboutissant ainsi à une inhibition diffuse. Selon la théorie du CIDN, la stimulation nociceptive active le pool de neurones nociceptifs correspondant au segment médullaire qu'ils innervent tout en inhibant les autres neurones nociceptifs de la moelle desservant le reste du corps.

2.3. Les voies descendantes (bulbo-spinales) inhibitrices

Les voies descendantes inhibitrices de la douleur prennent origine au niveau du tronc cérébral (Figure 4). Trois structures mésencéphaliques vont intervenir successivement : l'activation initiale concernerait une zone très localisée de la SGPA contenant des neurones enképhalinergiques (opioïdes endogènes). Son activation entraîne une libération d'enképhalines qui, elles mêmes iraient activer la région ventro-médiale du bulbe (contenant des neurones sérotoninergiques) et le tegmentum pontique (contenant des neurones noradrénergiques) (*Matos et coll. 1992*). Ces deux structures vont émettre des projections en direction de la corne dorsale (*Basbaum et Fields 1984*) où elles exercent leur action inhibitrice sur la transmission de la nociception. En effet, à ce niveau médullaire (plus particulièrement sur les couches I, II et V de la corne postérieure) existent différents types d'interneurones inhibiteurs, dont le rôle est de supprimer ou de diminuer la transmission centrale des entrées nociceptives. Ces neurones médullaires inhibiteurs de la nociception reçoivent un effet excitateur par les fibres sérotoninergiques, noradrénergiques et probablement enképhalinergiques de ce système de contrôle inhibiteur descendant et vont inhiber à leur origine, les neurones nociceptifs spinaux.

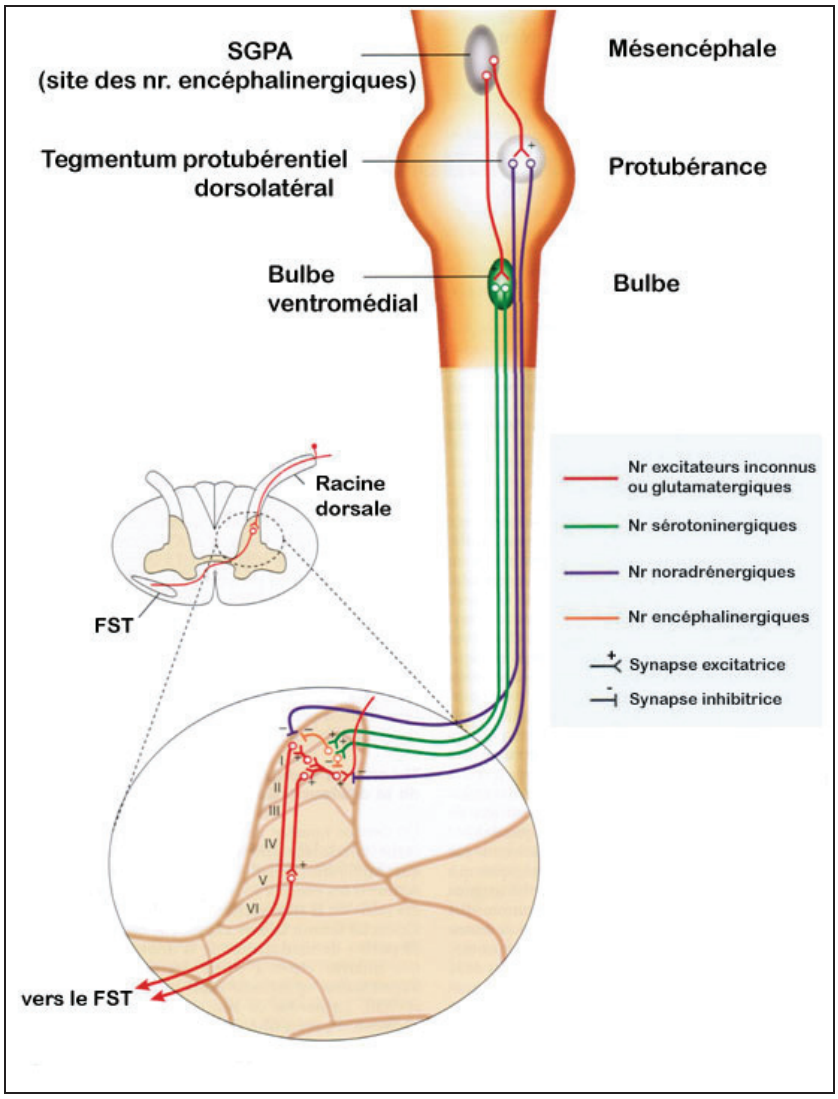


Figure 4. ***Voie bulbo-spinale inhibitrice de la douleur.*** L'activation des contrôles inhibiteurs descendants, au départ de la substance grise périacqueducale (SGPA) ou du noyau Raphé Magnus, cheminent dans les funiculi postéro-latéraux pour inhiber par des mécanismes adrénergiques, sérotoninergiques ou enkephalinergiques les neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs.
Les chiffres romains indiquent les couches de Rexed. Abréviations : Nr - neurones ; SGPA - substance grise périaquéducale ; FST - faisceau spino-thalamique. Figure extraite de l'ouvrage *Neurosciences médicales, Nadeau et coll. 2006.*

2.4. Le système inhibiteur thalamique

Au niveau du relais thalamique, une modulation du message douloureux a été évoquée avec des boucles de contrôle entre le thalamus et le cortex (Figure 5). Ainsi, le noyau réticulaire

thalamique (Ret) envoie des projections inhibitrices (GABAergiques) sur l'ensemble des noyaux thalamiques somatosensoriels. Ces derniers vont recevoir des projections cortico-thalamiques, qui avant de les atteindre, vont émettre des collatérales pour aller exciter le Ret (*Jones 1975, Ide 1982, Steriade 1999*). Les cellules relais des noyaux thalamiques vont donc être excitées directement par les projections cortico-thalamiques et indirectement inhibées par les cellules du Ret (*Steriade 1999, Jones 2009*). Ces cellules relais vont à leur tour, à la sortie du thalamus par le faisceau thalamo-cortical, envoyer des collatérales pour exciter les cellules du Ret. Il existe donc des mécanismes thalamiques régulateurs (inhibiteurs ou excitateurs) de l'information sensorielle selon l'état de l'activité corticofuge (*De Carvalho 1994*).

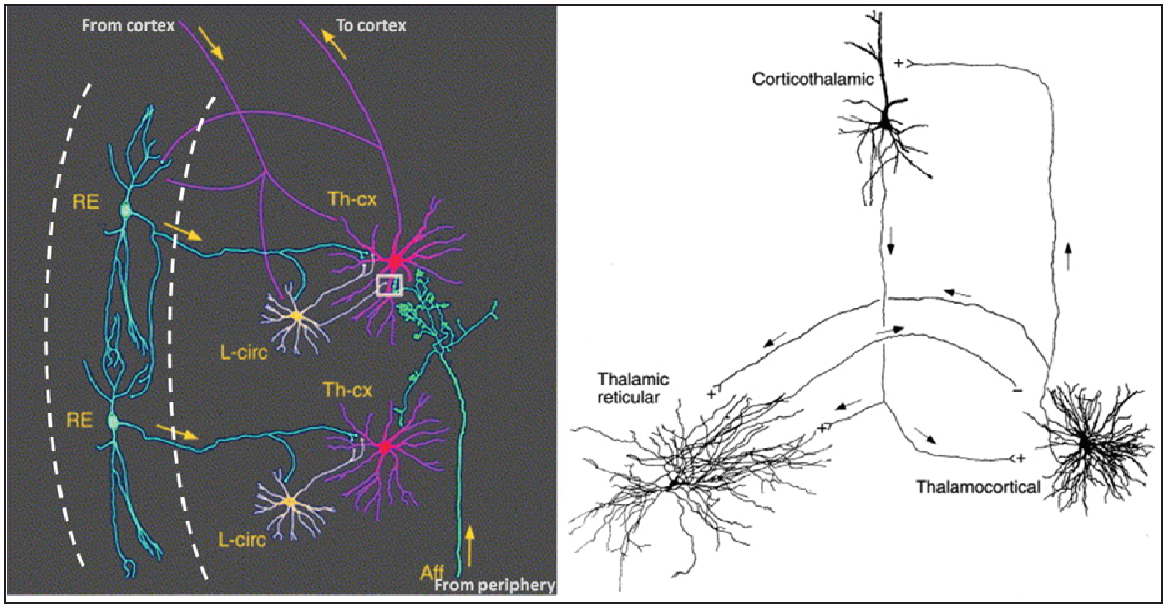


Figure 5. ***Le système inhibiteur thalamique.*** Des boucles neuronales dans le circuit corticothalamique sont illustrées dans ces deux figures. A droite un schéma incluant les trois types essentiels de neurones impliqués dans le système inhibiteur thalamique. (i) Un neurone thalamique recevant les afférences périphériques, envoie des projections excitatrices (thalamo-corticales) vers (ii) des neurones corticaux, qui lui envoient en retour des projections (excitatrices) cortico-thalamiques. Ce même neurone thalamique va aussi envoyer des projections excitatrices (thalamo-thalamiques) vers (iii) des neurones GABAergiques du noyau réticulaire thalamique. Ces derniers sont aussi excités par des collatérales des mêmes projections cortico-thalamiques et vont en retour inhiber le neurone thalamique. Le schéma de gauche illustre en plus des trois types de neurones évoqués, la fibre en provenance de la périphérie (Aff) qui envoie des projections plus ou moins denses vers les neurones thalamo-corticaux (Th-cx). Les auteurs illustrent aussi des interneurones locaux (L-circ). On note que les neurones réticulaires (RE) vont non seulement envoyés des projections vers les neurones Th-cx mais aussi vers les interneurones L-circ. Les flèches indiquent la direction des projections axonales. Signes (+) pour excitation et (-) pour inhibition. *Abréviations*. RE : neurone réticulaire (en bleu), Th-cx : neurone thalamo-cortical (en mauve), L-circ :

interneurone local (en blanc), Aff : fibre afférente (en vert). Figures extraites et modifiées de *Steriade (1999)*.

Le noyau submedius localisé au niveau du thalamus pourrait lui aussi être impliqué dans la modulation descendante de la douleur (*Craig et coll. 1987*). Des études ont montré que la microinjection de morphine dans ce noyau produit une analgésie via une libération locale de GABA (*Jia et coll. 2004*). L'activation d'un système modulateur de la douleur constitué du noyau submedius, du cortex orbital ventrolatéral et de la SGPA pourrait donc activer le système SGPA-tronc cérébral inhibiteur descendant et inhiber les entrées nociceptives au niveau de la moelle épinière et du noyau trigéminal (*Jia et coll. 2004, Tang et coll. 2009*).

2.5. Le système opioïde endogène

Ce système est présent aux niveaux spinal et supraspinal, et est susceptible de diminuer la sensation douloureuse. Chez les sujets sains, il n'apparaît pas comme ayant une activité tonique (*Stacher et coll. 1988*). Il est activé de façon phasique par la douleur expérimentale (*Zubieta et coll. 2001, Bencherif et coll. 2002*), et chez l'animal par la douleur et/ou l'inflammation (*Panerai et coll. 1987, Spetea et coll. 2002*). Le système opioïde spinal est constitué par de petits neurones endorphiniques dont la mise en jeu provoque une inhibition puissante de la nociception dans la corne dorsale par action sur les récepteurs morphiniques μ (mu), δ (delta) et κ (kappa) retrouvés au niveau pré- et post-synaptique des fibres afférentes primaires nociceptives. Leur effet est une inhibition puissante de la transmission du message nociceptif d'une part par diminution du calcium intracellulaire présynaptique bloquant ainsi la libération de neuromédiateurs. D'autre part, au niveau post-synaptique, cet effet conduit à une inhibition des canaux sodiques et une stimulation des canaux potassiques induisant ainsi une hyperpolarisation neuronale bloquant plus ou moins la transmission du message nociceptive. À un niveau plus central, le système opioïde concerne surtout le gyrus cingulaire antérieur et moyen, le putamen, l'amygdale, le thalamus et le noyau caudé mais également l'aire operculo-insulaire (*Baumgärtner et coll. 2006*). À ces structures s'ajoutent la SGPA et le cortex préfrontal. Toutes ces structures cérébrales sont impliquées dans le traitement des aspects affectifs (*Rainville et coll. 1997, 2002*), motivationnels et cognitifs (*Petrovic et Ingvar 2002, Peyron et coll. 1999b*) de la douleur.

2.6. Autres modalités de contrôle du message nociceptif

La perception du message douloureux n'est pas seulement influencée par les systèmes susdécrits du contrôle de la douleur. Elle peut être modifiée à la fois par des ***informations sensorielles non douloureuses*** et par l'activité de structures supra-spinales. En d'autres termes l'intensité d'une douleur peut être plus ou moins perçue en fonction de l'état psychique et attentionnel de la personne. Les émotions vont par exemple jouer un rôle important dans la modulation de la douleur : l'intensité d'une douleur perçue peut être augmentée en cas d'émotion négative comme lors de la visualisation d'une scène illustrant une douleur humaine (*Godinho et coll. 2006, pour revue voir Wiech et Tracey 2009*). Un effet similaire peut être observé si l'attention du sujet est portée sur le stimulus douloureux (*Miron et coll. 1989, Peyron et coll. 1999b*), ou quand un stimulus douloureux est anticipé (*Porro et coll. 2002*). À l'opposé, il existe des situations qui peuvent diminuer la perception de la douleur comme les états de méditations (*Grant et coll. 2011*) ou la distraction du sujet vis-à-vis du stimulus (*Valet et coll. 2004*). En outre, il a été démontré que les sujets croyants en une religion donnée vont mieux tolérer la douleur (*Wiech et coll. 2008*).

Diverses études en imagerie fonctionnelle ont pu montrer que les structures impliquées dans cette modulation de la perception de la douleur, bien que différentes selon le contexte, vont surtout concerner l'activation de structures cérébrales de l'hémisphère droit. Ces structures concernent essentiellement le cortex préfrontal (plutôt impliqué dans la composante mnésique – *Peyron et coll. 1999b, Valet et coll. 2004, Godinho et coll. 2006, Wiech et coll. 2008*), le GCA (*Peyron et coll. 1999b, Valet et coll. 2004, Wiech et Tracey 2009*), la SGPA (*Peyron et coll. 1999b, Valet et coll. 2004, Wiech et Tracey 2009*), le thalamus (*Peyron et coll. 1999b, Valet et coll. 2004*), mais aussi le lobe temporal pour la composante affective (*Godinho et coll. 2006*), la jonction temporo-occipitale (*Godinho et coll. 2006*), le cortex pariétal postérieur (*Peyron et coll. 1999b*), l'amygdale (*Wiech et Tracey 2009*), l'insula antérieur (*Wiech et Tracey 2009*).

Chapitre 3.

Corrélats anatomo-fonctionnels liés à la douleur neuropathique

...

Chapitre 3. CORRÉLATS ANATOMO-FONCTIONNELS LIÉS À LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

La présence d'une DN s'accompagne de modifications physiopathologiques, tant à la périphérie qu'au niveau central du système somatosensoriel (pour revue voir *Gracia Larrea et Magnin 2008*). Parmi ces modifications, on note essentiellement :

(1) Des **changements dans l'activité neuronale** (décharges ectopiques anormales - *Kim et Chung 1992, Liu et al. 2000* ; hyperactivité neuronale - *Ali et coll. 1999, Li et coll. 2000, Wu et coll. 2002, Pagano et coll. 2011*), et ce *aux niveaux périphérique, médullaire ou encéphalique*.

(2) Des **changements d'expression de canaux ioniques** à la périphérie (*Luo et coll. 2001*), et aux niveaux médullaire (*Li et coll. 2004*) et thalamique (*Zhao et coll. 2006, Waxman et Hains 2006*), ainsi que des **changements dans la sensibilité de certains récepteurs** au niveau médullaire (*Lim et coll. 2006*).

(3) Une **surexpression de facteurs de croissance** aux niveaux périphérique et médullaire (*Herzberg et coll. 1997*)

(4) Un **développement de phénomènes inflammatoires** (*Franzen et coll. 2004*).

(5) Une **perte neuronale sélective** (*Thomas 1995*) qui peut contribuer à **l'atténuation du contrôle inhibiteur de la douleur** au niveau médullaire (*Moore et coll. 2002, Sugimoto et coll. 1990*).

(6) Des **réorganisations structurelles** telles que des modifications de la représentation somatotopique (*Brüggemann et coll. 2001, Rosso et coll. 2003*) qui peuvent atteindre à long terme le thalamus et le cortex (*Florence et Kaas 1995, Woods et coll. 2000*), et sont induites par toute atteinte des structures sous-thalamiques du système somatosensoriel (*Jones et coll. 1998, Kaas et coll. 1999*). Des réorganisations structurelles peuvent aussi apparaître au niveau médullaire (*White et Kocsis 2002*).

Dans ce qui suit, on s'intéressera plus particulièrement aux changements observés aux niveaux du thalamus et du cortex sur le plan électrophysiologique et en imagerie fonctionnelle. Les structures thalamiques et corticales impliquées dans la sensation douloureuse ne se limitent pas à l'interprétation ***passive*** de l'hyperactivité anormale pouvant

apparaître aux niveaux périphérique et spinal pour conduire à une perception consciente de la douleur. Elles sont à même de développer des processus ***autonomes*** susceptibles d'entretenir la douleur. Ainsi des lésions thalamiques (*Dejerine et Roussy 1906, Garcin 1968, Saadé et coll. 2000*) ou corticales (*Michel et coll. 1990*) qui ne mettent pas en cause l'intégrité périphérique ou médullaire du système somatosensoriel peuvent induire des DN.

3.1. Corrélats électrophysiologiques

Des études électrophysiologiques effectuées chez des modèles animaux de DN, ont pu mettre en évidence deux types différents d'altérations de l'activité unitaire thalamique. ***i)*** Le premier type concerne les noyaux somatosensoriels latéraux (VPL et VPM) et correspond à une hyperexcitabilité cellulaire caractérisée par une augmentation des activités spontanée et évoquée des neurones, ainsi qu'une extension de leur champ récepteur (*Guilbaud et coll. 1990, Hains et coll. 2005, Pagano et coll. 2011*). ***ii)*** Le deuxième type concerne à la fois les noyaux somatosensoriels latéraux (VPL et VPM) et médians (noyaux intralaminaires) et a aussi été observé chez des patients souffrant de DN (*Modesti et Waszak 1975, Rinaldi et coll. 1991, Lenz et coll. 1989, 1994a, Jeanmonod et coll. 1994a,b, 1996*). Il correspond à une activité constituée de bouffées de potentiels d'action plus ou moins répétitives qualifiées d' « épileptoïdes » (*Albe-Fessard et Rampin 1991*), et dont les caractéristiques sont très stéréotypées. Cependant, ce mode rythmique de décharge neuronale qui caractérise typiquement la phase de sommeil lent (*Steriade 2000*) s'observerait aussi pendant l'éveil et en l'absence de DN (*Radhakrishnan et coll. 1999*); il ne correspond pas à une hyperactivité, mais paradoxalement à une hypoactivité métabolique (*Hirato et coll. 1993, 1994*). Ainsi, et bien que ce type d'activité a pu être observé en cas de DN, l'hypothèse d'une causalité directe entre sa présence et la DN reste polémique (*Ramcharan et coll. 2000, Sherman 2001, Steriade 2001*). Ce dernier type d'activité rythmique anormale peut être aussi observé au niveau cortical en cas de désafférentation, dans une proportion faible mais significative de cellules (*Albe-Fessard et Rampin 1991*), qui se trouvent localisées notamment dans l'insula et l'aire SII (*Peyron et coll. 2000b*).

Ces deux types d'altérations de l'activité thalamique seraient en partie la conséquence d'une réduction marquée de l'influence de la circuiterie GABAergique intrinsèque au niveau thalamique (pour revue voir *Ralston 2005*).

3.2. Corrélats métaboliques

Les études débimétriques en imagerie fonctionnelle ont montré que le thalamus controlatéral à la région douloureuse en cas de DN est métaboliquement déprimé (*Di Piero et coll. 1991, De Salles et Bittar 1994, Hirato et coll. 1994, Hsieh et coll. 1995, Iadarola et coll. 1995, Pagni et Canavero 1995, Peyron et coll. 1995, Kupers et coll. 2000, Garcia-Larrea et coll. 2006*). Cependant, et lors de stimulations allodyniques, cet hypo-métabolisme observé au repos va se transformer en hyper-métabolisme (*Peyron et coll. 1998, Casey 1999, 2000, Geha et coll. 2008, Kupers et coll. 2011*), et ceci concernera surtout les régions thalamiques médianes plutôt que les régions latérales (*Casey et coll. 2012, Peyron et coll. 2013*). L'hypoactivité métabolique au sein du thalamus au repos, observé en cas de DN, est supposée masquer une hyperréactivité sous-jacente aux stimuli externes, probablement due à une perte d'inhibition intra-thalamique (*Cesaro et coll. 1986, Casey et coll. 2000, 2012*). Cet hypo-métabolisme n'est pas la conséquence de la lésion sous-jacente ni de la désafférentation (*Hsieh et coll. 1995, Pagni et Canavero 1995, Peyron et coll. 1995, Kupers et coll. 2000, Garcia-Larrea et coll. 2006*) puisqu'il s'avère être réversible par différentes actions thérapeutiques, dont la stimulation du cortex moteur (SCM - qui sera détaillée dans le chapitre V) (*Peyron et coll. 1995, Garcia-Larrea et coll. 2006*) et la stimulation thalamique (*Katayama et coll. 1986, Rezai et coll. 1999, Davis et coll. 2000*). Toutefois, cette réversibilité n'est pas systématiquement corrélée à la disparition de la douleur (*Peyron et coll. 1995, Duncan et coll. 1998, Kupers et coll. 2000*) même si Hirato *et coll.* (*1994*) ont observé chez des patients avec DN que cet hypo-métabolisme thalamique est en rapport avec l'activité rythmique anormale en bouffées.

Au niveau cortical et en cas de DN, il a été rapporté des élévations métaboliques aux niveaux operculo-insulaires, pariétal postérieur, préfrontal et cingulaire et des dépressions métaboliques aux niveaux des gyrus cingulaires médian, antérieur et périgénual (*Peyron et coll. 2000a,b, Apkarian et coll. 2005, Kupers et Kehlet 2006*). Un changement de prédominance hémisphérique de l'activité operculo-insulaire est observé en comparant une DN à une douleur physiologique. Ainsi, l'activité operculo-insulaire qui est observée en controlatéral à la région corporelle stimulée en cas de douleur expérimentale, a tendance à devenir homolatérale lors de la DN, qu'elle soit d'origine centrale (*Peyron et coll. 2000b, 2004*) ou périphérique (*Ducreux et coll. 2006, Petrovic et coll. 1999, Witting et coll. 2006*). La SCM a pu induire une augmentation régionale des débits insulaire, préfrontal et cingulaire périgénual (*Peyron et coll.1995*), cette dernière s'étant montrée associée à une atténuation de la douleur (*Garcia-Larrea et coll. 1999, Peyron et coll. 2007*).

3.3. Corrélats synaptiques opioïdergiques

Des approches en imagerie fonctionnelle utilisant la fixation d'un traceur spécifique sur les récepteurs opioïdes ont permis de rapporter chez des patients avec DN une diminution de la fixation du traceur aux niveaux sous-cortical (SGPA et thalamus médian) et cortical (cortex préfrontal, insula, gyrus cingulaires antérieur et moyen). Cette diminution est bilatérale et symétrique en cas de DN d'origine périphérique et asymétrique en cas de DN d'origine centrale (*Maarrawi et coll. 2007b*). La SCM va induire des variations significatives du taux d'occupation des récepteurs opioïdes dans le GCA et la SGPA, variations qui sont liées à son efficacité antalgique (*Maarrawi et coll. 2007a*).

Chapitre 4.

Les efférences du cortex moteur en rapport avec la nociception

Chapitre 4. LES EFFÉRENCES DU CORTEX MOTEUR EN RAPPORT AVEC LA NOCICEPTION

Compte tenu du sujet de cette thèse, à savoir l'influence potentielle de l'activation du CM sur la transmission des messages nociceptifs, nous ne considèrerons que les projections efférentes de cette structure au niveau des différentes composantes du système somatosensoriel et plus particulièrement de celles impliquées dans le *transfert de l'information nociceptive*.

4.1. Projections du cortex moteur au niveau spinal

De nombreuses études ont montré que le CM était à l'origine de fibres corticofuges descendantes contactant des interneurones localisés principalement dans les couches de Rexed IV,V, VI (*Canedo 1997*) et VII (*Leichnetz 1986*). Même si ce contrôle corticofuge semble à ce jour être surtout impliqué dans le contrôle des mouvements programmés au niveau central (*Georgopoulos 1993*), certaines études ont démontré une influence inhibitrice sur la transmission du message nociceptif à ce niveau (*Lindblom et Ottosson 1957, Andersen et coll. 1962, Senapati et coll. 2005*).

4.2. Projections du cortex moteur au niveau des noyaux de la colonne dorsale

Une implication des noyaux gracile et cunéiforme dans l'intégration et le transfert du message nociceptif a été bien établie que ce message nociceptif soit physiologique (*Saadé et coll. 1984, 1985a, 1985b, Berkley et Hubscher 1995, Al-Chaer et coll. 1997, Palecek et coll. 2003*) ou d'origine neuropathique (*El-Khoury et coll. 2002, Saadé et coll. 2002*). Des projections corticofuges issues du CM ont été mises en évidence au niveau de ces deux noyaux chez différentes espèces animales (*Leichnetz 1986*, pour revue voir *Canedo 1997*). L'activation de ces projections aboutit à une modulation de l'activité des noyaux de la colonne dorsale ne laissant aucun doute sur la possibilité pour le CM de contrôler, via les noyaux gracile et cunéiforme, le transfert de l'information nociceptive ou non nociceptive vers le VPL (*Jabbur et Towe, 1960, 1961, Towe et Jabbur 1961, Levitt et coll. 1964, Harris et coll. 1965*). Ces données sont confortées par le fait que des stimulations électriques directement appliquées au niveau de ces noyaux sont à même de modifier notablement le traitement de l'information nociceptive (*Saadé et coll. 1986, 1999*).

4.3. Projections du cortex moteur au niveau thalamique

Le CM se projette essentiellement sur le complexe ventrolatéral du thalamus qui correspond au « thalamus moteur » (*Rinvik 1968, 1972, Künzle 1976, Leichnetz 1986*). Des contingents plus modestes intéressent des noyaux thalamiques qui reçoivent des informations somatosensorielles et parmi elles, celles qui sont spécifiques de la nociception (pour revue voir *Rouiller et Welker 2000*). Ainsi, les noyaux thalamiques intralaminaires (Centre-Médian et Central latéral) qui sont afférentés par le faisceau spino-thalamique (*Apkarian et Hodge, 1989c*) sont une cible privilégiée des projections en provenance du CM (*Rinvik 1972, Jones et Burton 1974, Künzle 1976, McGuinness et Krauthamer 1980, Tanaka et coll. 1983, Leichnetz 1986*). Des projections directes vers le complexe ventrobasal incluant la partie antérieure du VPL, le VPM et le VPI ont aussi été décrites chez le rat (*Lee et coll. 2008*), chez le chat (*Tsumoto et coll. 1975, Rinvik 1972*), le chien (*Tanaka et coll. 1983*) et chez le singe (*Künzle 1976, Leichnetz 1986, Rouiller et coll. 1998*). Ces projections du CM vers les noyaux thalamiques ne sont pas somatotopiques, et pourraient être à l'origine d'une transmission cortico-thalamo-corticale. Ainsi, l'activité du CM pourrait être distribuée indirectement à d'autres régions corticales, via le thalamus (*Rouiller et coll. 1998, pour revue voir Rouiller et Welker 2000*).

4.4. Projections du cortex moteur au niveau cortical

Le CM envoie des projections vers diverses structures corticales, mais on n'évoquera dans ce qui suit que celles qui sont directement en relation avec la problématique de cette thèse, c'est à dire, les aires corticales impliquées plus ou moins directement dans le traitement du message douloureux.

Le CM se projette d'une manière dense vers les aires somesthésiques SI (*Pons et Kaas 1986, Lee et coll. 2008, Kinnischtzke et coll. 2013*) et SII (*Bakola et coll. 2013*). Chez les primates, les connexions du CM avec l'insula semblent extrêmement limitées voire inexistantes (*Künzle 1978, Leichnetz 1986, Augustine 1996*). Néanmoins, chez le chat, une projection du CM apparaît présente bilatéralement au niveau de la zone granulaire de l'insula (*Clascá et coll. 2000*). Le cortex cingulaire quant à lui, entretiendrait dans sa partie moyenne des connexions réciproques bilatérales avec le CM si on en croit l'étude de *Leichnetz* (*1986*). La complexité de cette région subdivisable en de nombreuses aires distinctes nécessite néanmoins une approche plus fine afin de confirmer une projection du CM au niveau d'une zone cingulaire recevant des informations nociceptives. Ces dernières atteignent principalement les parties rostrale et ventrale de l'aire motrice cingulaire (*Dum et coll. 2009*). Selon les travaux de Hatanaka *et coll.* (*2003*), le CM se pojette sur la partie ventrale de l'aire motrice cingulaire et est donc susceptible de moduler à ce niveau le traitement de l'information nociceptive.

Chapitre 5.

Neurostimulation et douleur neuropathique réfractaire

Chapitre 5. NEUROSTIMULATION ET DOULEUR NEUROPATHIQUE RÉFRACTAIRE

Les douleurs neuropathiques (DN) sont caractérisées par leur caractère rebelle aux thérapeutiques usuelles, y compris aux substances opioïdes souvent considérées par le médecin comme le « recours ultime » contre les douleurs résistantes aux traitements conventionnels (*Dellemijn et coll. 1998*). Elles peuvent répondre à certains co-antalgiques (antidépresseurs, antiépileptiques). Néanmoins, le caractère rebelle aux thérapeutiques médicales usuelles de certaines DN nécessite parfois le recours à des méthodes anesthésiques et/ou neurochirurgicales plus invasives. Les techniques neuro-ablatives sont de plus en plus abandonnées au profit des techniques neuro-modulatrices qui ont l'avantage d'être réversibles. Les seules techniques ablatives qui gardent encore quelques indications à ce jour sont la DREZotomie (*Sindou et coll. 2001 – DREZ pour Dorsal Root Entry Zone*) et la thalamotomie médiane (*Tasker 1990, Jeanmonod et coll. 1994b, 2001*). Cependant, des études chez l'animal ont pu mettre en évidence des comportements douloureux chez le rat suite à diverses lésions thalamiques (*Saadé et coll. 2000*). Mais cette technique reste encore utilisée en neurochirurgie et une nouvelle technique permettant d'effectuer une thalamotomie d'une manière non-invasive a été développée et s'est montrée efficace comme traitement de la DN (*Jeanmonod et coll. 2012*).

5.1. Historique de la Neurostimulation

La stimulation électrique ciblée sur divers sites du système nerveux [tels que la moelle épinière, le thalamus et ses projections, la SGPA, le cortex cingulaire, le cortex moteur (CM)] afin d'obtenir un soulagement de la douleur (*Gybels et Kupers 1995, Holsheimer 1997, Davis et coll. 1998, Wallace et coll. 2004*), a été introduite suite à des études expérimentales sur des modèles animaux qui ont montré une neuromodulation inhibitrice sur la transmission nociceptive (*Melzack et Wall 1965, Handwerker et coll. 1975, Lindblom et coll. 1977, Gerhart et coll. 1981, 1983, Carstens et Campbell 1988*). Les cibles nerveuses stimulées sont :

i. Les ***voies sensitives de transmission de la sensibilité non-douloureuse*** ; comme par exemple la stimulation des afférences périphériques correspondant aux fibres de gros calibres, la colonne dorsale de la moelle épinière (*Holsheimer 1997, Krames 1999, Oakley et Prager 2002*) et certains noyaux thalamiques sensoriels (*Hosobuchi et coll. 1973, Mazars et coll.*

1973, 1974, 1976, Turnbull et coll. 1980, Katayama et coll. 1986, Duncan et coll. 1998, Rezai et coll. 1999, Davis et coll. 2000, Kupers et coll. 2000, Owen et coll. 2006a,b).

ii. Les ***voies descendantes inhibitrices de douleur***, tel que certaines structures du tronc cérébral (comme la SGPA – *Lee et coll. 2000, Owen et coll. 2007*) exerçant une influence inhibitrice sur la transmission nociceptive par le biais des voies descendantes vers la moelle épinière.

iii. ***Les noyaux somatosensoriels thalamiques (VPL et VPM)***, par une technique de stimulation introduite chez l'Homme dans le début des années 1970's (*Hosobuchi et coll. 1973, Mazars et coll. 1973, 1974, Vilela Filho 1994, Owen et coll. 2006b*), comme traitement de DN aussi prouvé chez le rat (*Iwata et coll. 2011*). Des études électrophysiologiques chez l'animal anesthésié ont confirmé que cette stimulation allait inhiber l'activité des neurones nociceptifs spino-thalamiques chez le singe (*Gerhart et coll. 1981, 1983*) et les neurones nociceptifs parafasciculaires thalamiques chez le rat (*Benabid et coll. 1983*), et inhiber l'hyperactivité des neurones thalamiques des modèles de DN chez le chat (*Namba et Nishimoto 1988*).

iii. Les ***fibres motrices centrales*** tel que le faisceau pyramidal (*Lindblom et Ottosson 1957, Andersen et coll. 1962*), les fibres corticospinales au niveau de la capsule interne (*Fields et Adams 1974*) qui vont exercer une inhibition des neurones nociceptifs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, ainsi que la stimulation infraliminaire du CM (*Tsubokawa et coll. 1991a,b, 1993a,b, Meyerson et coll. 1993, Katayama et coll. 1994,1998, Canavero et coll. 1999, Garcia-Larrea et coll. 1999, Nguyen et coll. 1999,2000, Saitoh et coll. 1999,2000,2003, Carroll et coll. 2000, Canavero et Bonicalzi 2001, Brown et Barbaro 2003, Nuti et coll. 2005, Rasche et coll. 2006, Lazorthes et coll. 2007, Peyron et coll. 2007*). Dans le paragraphe suivant, nous allons détailler cette dernière technique qui fait l'objet de notre étude.

5.2. La Stimulation du Cortex Moteur à visée antalgique

5.2.1. Description et observations cliniques

La stimulation du cortex moteur (SCM) a été introduite au Japon par Takashi Tsubokawa au début des années 90, en constatant de façon empirique qu'elle induisait un soulagement chez certains patients atteints de DN réfractaires (*Tsubokawa et coll. 1991, 1993*). Cette dernière fut initialement utilisée pour le traitement de la douleur centrale post accident vasculaire cérébral. Par la suite, elle a été introduite progressivement dans l'arsenal thérapeutique de la neurochirurgie fonctionnelle pour le traitement des DN sévères et réfractaires aux

thérapeutiques habituelles. Actuellement, la SCM est surtout utilisée pour la douleur faciale d'origine centrale ou périphérique (*Meyerson et coll. 1993, Ebel et coll. 1996, Brown et Pilitsis 2005, Meyerson 2005*) avec environ 75% de succès, les douleurs centrales post accident vasculaire cérébral (*Herregodts et coll. 1995, Katayama et coll. 1998, 2001, 2003, Mertens et coll. 1999, Nguyen et coll. 1999, Nuti et coll. 2005*) avec environ 60% de succès, mais aussi en cas de douleurs fantômes (*Meyerson et coll. 1993, Saitoh et coll. 1999, Sol et coll. 2001*) avec environ 57% de succès, de douleur centrale suite à des lésions du bulbe latéral (syndrome de Wallenberg ; *Katayama et coll. 1994, Garcia-Larrea et coll. 2006*), de douleur suite à une lésion de la moelle épinière (*Mertens et coll. 1999, Nguyen et coll. 1999*) avec environ 60% de succès, de lésions du plexus brachial si la DREZotomie n'est pas efficace (*Garcia-Larrea et coll. 1999, Mertens et coll. 1999, Saitoh et coll. 2000, Lazorthes et coll. 2007*) avec environ 45% de succès, et même en cas de lésions de nerf périphériques (*Nuti et coll. 2005, Andre-Obadia et coll. 2006, Rasche et coll. 2006*); (pour revues sur les pourcentages d'efficacité voir *Saitoh et Yoshimine 2007, Fontaine et coll. 2009, Nizard et coll. 2012*).

Sur le plan technique, la procédure consiste à effectuer une petite craniotomie en regard du CM sous anesthésie générale, et à placer en situation épidurale une ou 2 électrode(s) à plusieurs plots, reliée(s) à un pacemaker programmable par télémétrie, le plus souvent implanté dans la région sous claviculaire. La localisation exacte du CM en per-opératoire fait appel à la neuro-navigation et/ou aux potentiels évoqués somesthésiques, ainsi qu'à la stimulation corticale peropératoire. En post-opératoire, les paramètres de stimulation, ainsi que la polarité des plots seront réglés par télémétrie en fonction de la réponse clinique. L'intensité de stimulation est toujours inférieure au seuil moteur (de l'ordre de 80%), avec une prophylaxie anti-épileptique de principe.

Les observations cliniques indiquent un effet antalgique chez environ 60% des patients implantés (*Cruccu et coll. 2007, Lima et Fregni 2008*), avec un taux de soulagement très variable mais encourageant, allant de 35 à 80% selon la localisation et les caractéristiques du syndrome douloureux (*Carroll et coll. 2000, Nguyen et coll. 2000, Nuti et coll. 2005, Nizard et coll. 2012*). Ainsi, son utilisation a gagné progressivement des adeptes en raison de son caractère faiblement invasif, de sa réversibilité potentielle et de son bon rapport efficacité / risque (*Meyerson et coll. 1993, Tsubokawa et coll. 1993a, Mertens et coll. 1999, Saitoh et coll. 1999, Canavero et Bonicalzi 2002, Rasche et coll. 2006, Fontaine et coll. 2009*). Cependant, ces mêmes chiffres indiquent que la SCM n'a pas pu contrôler d'une manière

satisfaisante les douleurs d'un tiers à la moitié des patients, et le taux de réussite de cette technique n'a pas été amélioré de façon significative durant les dernières années. Il est maintenant reconnu que la méconnaissance des mécanismes d'action responsables de l'analgésie produite par la SCM contribue au plafonnement de l'efficacité de celle-ci.

5.2.2. Données actuelles sur les mécanismes d'action de la SCM

5.2.2.1. Effets encéphaliques de la SCM

Les premières évidences directes que la SCM pourrait agir sur la DN en influençant l'activité thalamique ont été obtenues chez un modèle de chat ayant subi une tractotomie spino-thalamique ; les décharges électriques anormales (hyperactivité) apparaissant secondairement dans le thalamus suite à sa désafférentation étaient en effet inhibées par la SCM (*Hirayama et coll. 1991, Tsubokawa et coll. 1991b, 1993b*). Il a été ainsi émis une première hypothèse sur les mécanismes d'action de la SCM considérant qu'elle activait d'une manière rétrograde, donc à travers des fibres cortico-corticales, des neurones somato-sensoriels non-nociceptifs de l'aire somesthésique SI qui, à leur tour, inhibaient au sein de ce cortex des neurones nociceptifs hyperactivés. Cette hypothèse a été appuyée par des changements histologiques au sein du cortex sensitif des rats exposés à la SCM chronique, selon des travaux publiés par la même équipe japonaise (*Tsubokawa et coll. 1993b*).

Par la suite, des études en tomographie par émission de positons réalisées chez des patients soumis à la SCM n'ont pas révélé de changement régional du débit sanguin cérébral (DSCr) (*Peyron et coll. 1995, Garcia Larrea et coll. 1999*) et, par conséquent, pas d'activation tant au niveau du CM stimulé que de l'aire SI qui lui est adjacente. De même, les études électrophysiologiques n'ont montré aucun changement des potentiels évoqués somesthésiques induits par la SCM, témoignant que l'excitabilité de SI n'a pas été affectée par cette procédure (*Peyron et coll. 1995, Garcia-Larrea et coll. 1999*). Ces données obtenues chez l'Homme vont donc à l'encontre de l'hypothèse de l'équipe de Tsubokawa impliquant l'aire SI dans les effets antalgiques de la SCM.

Bien au contraire, les mêmes études débimétriques ont montré que des changements sont observés à distance des cortex moteur et sensitif. Ainsi, une augmentation significative (de l'ordre de 6 à 16%) du DSCr (*témoin d'une activité synaptique focale, pouvant être excitatrice ou inhibitrice* ; *Sokoloff et coll. 1991*) a pu être mise en évidence après une SCM de courte durée, dans plusieurs structures (*Peyron et coll. 1995, 2007, Garcia-Larrea et coll. 1999*) impliquées dans le traitement de l'information nociceptive (*Jones et coll. 1991, Talbot*

et coll. 1991, Per Roland 1992). Une augmentation de l'activité synaptique apparaît en premier lieu et de la manière la plus significative au niveau du thalamus ventro-latéral et/ou des ganglions de la base homolatéraux à la stimulation. Cette observation reflète probablement l'activité de connexions en provenance du CM et afférentes à ces deux structures. Puis, plus tardivement, apparaissent des augmentations du DSCr au niveau du thalamus médian homolatéral (fort probablement activé directement par le CM homolatéral avec lequel il est connecté (*Powell et Cowan 1967*). Cependant, l'effet clinique de la SCM s'installe généralement progressivement durant les heures, voire les jours qui suivent la SCM et d'une manière différée par rapport aux périodes alternantes "on" et "off" de la SCM, tout en gardant un effet clinique continu. Cette observation a poussé Peyron *et coll.* (*1999a, b, 2007*) à explorer les changements de DSCr sur une période prolongée suivant l'arrêt de la stimulation. Ils ont pu ainsi montrer que les effets hémodynamiques de la neurostimulation étaient plus importants dans la période suivant l'arrêt de la stimulation qu'au cours de celle-ci. Au début de la SCM, seules certaines structures présentent des changements de DSCr : la partie antérieure du gyrus cingulaire moyen (BA 24 et 32) et la partie dorso-latérale du cortex préfrontal (BA10). Puis, suite à l'arrêt de la SCM, ces augmentations du DSCr vont diminuer, sauf au niveau de la partie périgénuale du gyrus cingulaire antérieur (GCApg) bilatéralement, où le niveau de DSCr va persister et ne se réduire que 30 minutes après l'arrêt de la SCM. Cette augmentation de DSCr « tardive » est associée à des augmentations de DSCr dans d'autres régions corticales et sous-corticales**.** Ces dernières comprennent la partie postérieure du gyrus cingulaire moyen, la GCApg, le cortex orbito-frontal, le putamen, le thalamus, le gyrus cingulaire postérieur, l'aire préfrontale, les ganglions de base ainsi que la SGPA. De plus les variations de DSCr observées au niveau de ces structures sont corrélées à l'effet antalgique observé.

L'activation du thalamus ventro-latéral s'est avérée être cruciale pour l'activation des autres régions cérébrales, mais insuffisante pour expliquer l'effet clinique de soulagement qui est directement corrélé à l'activation du GCA et de la partie supérieure du tronc cérébral (*Peyron et coll. 1995*). Elle est observable chez tous les patients, mais chez ceux montrant un soulagement significatif (>80%) l'étendue de cette activation thalamique est plus importante. De la même manière, la séquence d'activation des autres structures n'est pas déclenchée si le seuil d'activation du thalamus n'est pas atteint, et l'effet antalgique reste faible dans ce cas. Les auteurs émettent ainsi l'hypothèse d'un recrutement « en cascade », déclenché par l'activation thalamique suite à la SCM (*Peyron et coll. 1995, Garcia-Larrea et coll. 1999*). Ceci suggère que la SCM pourrait induire un soulagement avec un délai, par trois mécanismes :

i. Une activation descendante du système de contrôle de la douleur allant du CM vers le thalamus en premier lieu, qui va quant à lui activer des structures impliquées dans l'intégration de la douleur incluant le GCA, l'insula, la région subthalamique, la partie supérieure du tronc cérébral (*Garcia-Larrea et coll. 1999*). Ainsi, le thalamus serait une structure clé dans l'induction de l'effet antalgique de la SCM (*Garcia-Larrea et coll. 1999*).

ii. Une activation du cortex orbito-frontal et de la GCApg, deux structures qui sont particulièrement impliquées dans le contrôle de la composante affective de la douleur (*Devinsky et coll. 1995, Vogt et coll. 1996, 2005, Garcia-Larrea et coll. 1999, Peyron et coll. 2007*).

iii. Un effet durable de la SCM impliquant une médiation par des neurotransmetteurs. En effet, la majorité des structures cérébrales activées abrite une densité élevée de récepteurs opioïdes. Ceci a conforté l'hypothèse d'une sécrétion endogène d'opioïdes sous-tendant, au moins en partie, les effets antalgiques de la SCM. Cette hypothèse a été confirmée chez l'Homme par une étude en tomographie par émission de positons à la diprénorphine, montrant des changements de la disponibilité des récepteurs opioïdes induits par la SCM (*Maarrawi et coll. 2007a*), changements qui étaient corrélés à l'effet antalgique concomitant. Chez l'animal, l'étude de Fonoff *et coll.* (*2009*) mettant en évidence un effet inhibiteur de la Naloxone® sur les effets anti-nociceptifs de la SCM, est venu conforter le rôle des neurotransmetteurs opioïdes dans l'effet de la SCM.

5.2.2.2. Effets spinaux de la SCM

Plusieurs études expérimentales ont exploré les effets de la SCM sur l'activité spinale, et indiquent que les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière peuvent être influencés par la SCM. La corne dorsale reçoit, en plus des afférences sensorielles en provenance des fibres afférentes primaires, des fibres supraspinales descendantes (*Lloyd 1941, Mayer et Price 1976, Fields et Basbaum 1978,* pour revue voir *Canedo 1997*). Avant même l'introduction de la SCM, de nombreuses études avaient démontré que la stimulation des fibres motrices centrales (faisceau pyramidal au niveau médullaire, capsule interne) pouvait inhiber la transmission afférente primaire au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (*Lindblom et Ottosson 1957, Andersen et coll. 1962, Lundberg et Voorhoeve 1962, Wall 1967, Fetz 1968, Adams et coll. 1974, Coulter et coll. 1974, Fields et Adams 1974*). Seki *et coll.* (*2003*) ont même trouvé plus récemment que l'activation endogène seule du CM chez les primates inhibait des neurones de la corne dorsale. De la même manière la SCM induit des effets

similaires. Ainsi Garcia-Larrea *et coll.* (*1999, 2000*) ont montré une dépression des réflexes spinaux uniquement chez les patients présentant un soulagement marqué suite à la SCM. Chez le chat Lindblom et Ottosson (*1957*) ont confirmé la présence d'une inhibition similaire par la stimulation de l'aire pré-crucié. Une étude plus récente chez le rat (*Senapati et coll. 2005*) montre clairement un effet inhibiteur sur la corne dorsale de la moelle en réponse à la SCM, et ceci uniquement pour des stimuli nociceptifs. Ces auteurs proposent que l'activation du CM va induire cette inhibition de la corne dorsale de la moelle selon deux mécanismes : i/ directement par l'activation d'interneurones inhibiteurs recevant des projections directes du faisceau corticospinal, et ii/ indirectement par activation du système inhibiteur descendant auquel le faisceau corticospinal est connecté (Figure 6). Néanmoins, remarquons que cet effet inhibiteur sur la corne dorsale disparaît sitôt l'arrêt de la SCM, et n'explique donc pas l'effet antalgique à long terme de cette thérapeutique (*Lefaucheur et coll. 2004a, b*).

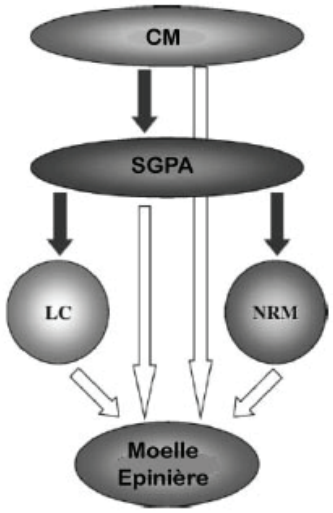


Figure 6. ***Effets spinaux de la SCM d'après Senapati et coll. (2005).*** Selon les auteurs, l'effet inhibiteur sur la corne dorsale résultant de la SCM peut être induit par une action directe ou indirecte sur la moelle. Le CM une fois stimulé, peut activer directement des interneurones inhibiteurs au niveau de la moelle, soit activer d'autres structures faisant partie du système descendant inhibiteur de la douleur (tel que la SGPA, le LC et le NRM) qui elles vont inhiber les neurones de la corne dorsale. Flèche pleine = effet excitateur ; flèche vide = effet inhibiteur. Abréviations : CM – cortex moteur ; SGPA – substance grise périaquéducale ; LC – locus cœruleus ; NRM – noyau du Raphé Magnus.

Chapitre 6.

De la nécessité de mieux comprendre les mécanismes d'action de la SCM

...

Chapitre 6. DE LA NÉCESSITÉ DE MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'ACTION DE LA SCM

La SCM représente une modalité thérapeutique prometteuse en matière de DN réfractaire, même si les patients répondant à la SCM ont actuellement un soulagement de leurs douleurs qui est rarement complet. Malgré toutes les avancées discutées plus haut, les mécanismes qui sous-tendent son effet antalgique demeurent encore pour partie spéculatifs, ce qui constitue la principale limitation au développement de cette thérapeutique, et une entrave à l'amélioration de son efficacité (*Wallace et coll. 2004, Cruccu 2007*). Une meilleure connaissance de ces mécanismes devrait permettre de i/ mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette technique et ii/ optimiser les paramètres de stimulation électrique afin d'améliorer l'effet antalgique qui lui est lié.

La plupart des effets physiologiques de la SCM connus chez l'Homme proviennent actuellement d'études en imagerie fonctionnelle. Ces études non-invasives ont permis de supposer des changements de l'activité synaptique, indirectement mis en évidence par les variations du DSCr (*Sokoloff et coll. 1991*). Afin de mieux comprendre les effets induits par la SCM, des études complémentaires doivent être réalisées permettant d'explorer les régions et structures cérébrales où l'imagerie a montré des changements de leur activité. Dans ce contexte, une étude électrophysiologique de ces structures activées devrait permettre de mieux élucider les effets de la SCM sur ces structures. Comme de telles études ne sont pas réalisables chez l'Homme pour des raisons éthiques, le développement d'un modèle animal de SCM couplé à des enregistrements électrophysiologiques s'avère nécessaire. Ainsi nous nous proposons de conduire une étude visant à développer un modèle expérimental de SCM chez un animal permettant des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires unitaires au niveau des structures cérébrales probablement impliquées dans l'effet de la SCM. Après la mise au point de ce modèle animal, le but du projet est de caractériser dans un premier temps la modulation par la SCM de l'activité unitaire des cellules du thalamus latéral somatosensoriel.

Chapitre 7.

Étude n°1. Cartographie fonctionnelle et stéréotaxique du cortex moteur du chat

Chapitre 7. *Étude n°1* – CARTOGRAPHIE FONCTIONNELLE ET STÉRÉOTAXIQUE DU CORTEX MOTEUR DU CHAT

7.1. Résumé

Problématique :

La SCM épidurale est utilisée chez des patients pour le traitement de leur DN sévère et rebelle aux autres approches thérapeutiques (*Nguyen et coll. 1999, 2000, Canavero et Bonicalzi 2002, Brown et Barbaro 2003*). En dépit des études qui ont motivé son application clinique et des études expérimentales qui ont été conduites pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'analgésie induite par cette SCM, la médiation de ses effets reste élusive. Comme détaillées dans le chapitre 5 de cette thèse, les données sur les mécanismes d'action de SCM émanent des observations chez l'Homme surtout grâce à l'imagerie cérébrale et plus récemment chez le rat (*Rusina et coll. 2005, Senapati et coll. 2005, Vaculin et coll. 2008, Fonoff et coll. 2009, Viisanen et Pertovaara 2010 a,b, Pagano et coll. 2011,2012, Chiou et coll. 2012, Cha et coll. 2013*). La connaissance de ces mécanismes d'action nécessite des compléments d'études non réalisables chez l'Homme pour des raisons éthiques. Notre objectif ultime est d'étudier les effets électrophysiologiques de la SCM sur certaines structures cérébrales (entre autre *le noyau thalamique VPL,* étude n°2). Pour ce faire, nous avons choisi comme modèle animal le chat, compte tenu que ce dernier possède des interneurones GABAergiques au sein des noyaux thalamiques somatosensoriels, tout comme les primates, et à la différence des rongeurs (*Barbaresi et coll. 1986*) qui par ailleurs ont un système somatosensoriel beaucoup plus spécialisé. À preuve la présence au sein de leur cortex somatosensoriel de structures anatomiques particulières en « tonneaux » (*Woosley et Van der Loos 1970*). L'enregistrement électrophysiologique des noyaux thalamiques ne pose pas de problèmes particuliers, vu que des atlas stéreotaxiques du cerveau du chat sont disponibles (*Snider et Niemer 1961, Berman 1968*). En revanche, la SCM nécessite la mise au point et la validation d'un modèle chez le chat similaire à la technique couramment utilisée chez l'Homme. Dans ce but, nous avons dû établir une cartographie stéréotaxique du CM chez le chat, d'autant que les atlas existants ne détaillaient pas l'organisation anatomo-fonctionnelle fine dudit cortex. Les précédentes études montrent que le CM se situe dans le lobe frontal, avec un sillon dit crucié situé au sein du CM et un sillon post-crucié dont les rapports avec le CM ne sont pas encore bien définis. Par ailleurs la limite entre cortex somatosensoriel et CM

a prêté à discussions (*Mountcastle 1957, Oswaklo-Cruz et Tsouladze 1957, Hassler et Muhs-Clement 1964, Nieoullon et Rispal-Padel 1976, Padel et Relova 1991, Myasnikov et coll. 1997*). En se basant sur ces données, un modèle de SCM supposait la réalisation d'une grande craniotomie et la résection de la dure-mère, avec les risques associés. Dans un premier temps seule une étude stéréotaxique, comparant la cartographie du CM en épidural et en sous-dural pouvait résoudre ces problèmes de localisation précise du CM chez le chat.

Objectifs de l'étude :

Cette étude a pour objectifs (1) d'établir une cartographie stéréotaxique précise du CM chez le chat et (2) de vérifier l'influence de la dure-mère sur la détermination de cette cartographie en comparant des stimulations extradurales et sous-durales. Ainsi, à la lumière des résultats de cette étude, un accès mini-invasif précis et épidural au CM pour l'implantation de macro-électrodes de stimulation pourra être validé.

Matériels et méthodes :

Dix chats adultes ont été inclus dans cette étude. Des mesures chez l'animal anesthésié et fixé dans l'appareil de stéréotaxie ont été effectuées au niveau du crâne. Elles ont permis de vérifier la reproductibilité des dimensions de la tête au niveau interindividuel. Une craniotomie étendue en unilatéral allant de la suture coronale (en caudal) jusqu'à la limite rostrale du sinus frontal (en rostral) a permis d'accéder au cortex frontal (incluant le CM) (*figure 1 de l'article*). Le cortex frontal a été micro-stimulé en mode bipolaire (distance inter-électrode 1mm, cathode toujours positionnée antérieurement à l'anode et parallèlement au plan sagittal, fréquence : 60Hz, durée de l'impulsion : 200µs), d'abord en situation épidurale puis en sous-durale après résection de la dure-mère. Les coordonnées stéréotaxiques ainsi que les seuils moteurs de chaque point permettant l'obtention de la réponse motrice ont été notés en relation avec la musculature sollicitée (à savoir, le membre antérieur, le membre postérieur, le tronc, et la face), permettant ainsi d'établir une cartographie du CM, et de calculer la surface de chaque région corticale dévolue à une partie du corps donnée. Les coordonnées stéréotaxiques des sillons crucié et post-crucié ont été aussi déterminées.

Résultats et Discussion :

Les résultats principaux sont les suivants :

(1) Le CM du chat est bien défini, séparé du cortex somesthésique, et lui est caudalement adjacent.

(2) Le CM qu'on a divisé en 4 régions possède une organisation somatotopique très précise, illustrée dans la figure 2 de l'article, avec des surfaces différentes selon la région anatomique considérée. *La région contrôlant la musculature du membre antérieur occupe la plus grande surface du CM (localisation latérale au sein du CM), suivie des régions du membre postérieur (localisation médiale), de la face (localisation la plus rostrale), et finalement du tronc (localisation moyenne dans la moitié antérieure de la région du CM)*.

(3) La cartographie du CM ainsi que son étendue sont les mêmes quelque soit le mode de stimulation (épi- ou sous-durale), l'hémisphère stimulé, ou le chat étudié.

(4) La valeur du seuil moteur varie selon le mode de stimulation (*plus élevé en présence de la dure-mère qui constitue une résistance électrique intrinsèque additionnelle et qui va ainsi augmenter la dissipation du courant délivré*) et selon la région stimulée (figure 3 de l'article).

(5) Le sillon crucié constitue un repère cortical constant systématiquement situé au sein du CM. Le sillon post-crucié (observé chez seulement 80% de nos chats) présente des coordonnées variables surtout dans le plan antéro-postérieur. Il ne constitue pas systématiquement la limite postérieure du CM qui toutefois ne dépasse jamais caudalement ce sillon post-crucié. Il est fort probable que ce dernier sillon constitue une ébauche du futur sillon central chez les primates.

Conclusion :

Les coordonnées stéréotaxiques relativement stables du CM obtenues dans cette étude autorisent un guidage fiable dans l'implantation des électrodes de stimulation du CM, qui pourra ainsi se réaliser d'une façon mini-invasive et nous permettra de valider un modèle de SCM épidural chez le chat dans des conditions similaires à celles utilisées chez l'Homme.

Les résultats de cette étude sur la cartographie stéréotaxique du CM du chat ont été publiés dans la revue « Behavioral Brain Research » :

Kobaiter-Maarrawi S, Maarrawi J, Abou Zeid H, Samaha E, Okais N, Garcia-Larrea L, Magnin M. Stereotactic functional mapping of the cat motor cortex. ***Behavioural Brain Research***. 2011 Dec 1;225(2):646-650.

Résumé en français de cet article :

La stimulation épidurale du cortex moteur est une méthode de plus en plus utilisée afin de contrôler les douleurs neuropathiques réfractaires bien que ses mécanismes d'action restent hypothétiques. Des modèles animaux qui reproduisent cette approche neurochirurgicale sont actuellement développés pour clarifier ses mécanismes. Dans cette étude, nous avons validé une nouvelle cartographie stéréotaxique du cortex moteur du chat en situation épidurale, permettant ainsi des expérimentations futures dans des conditions proches de celles utilisées chez l'Homme.

7.2. L'article publié - (*Kobaïter-Maarrawi et coll. 2011. Behavioural Brain Research*)

Behavioural Brain Research 225 (2011) 646–650

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Behavioural Brain Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbr

Short communication

Stereotactic functional mapping of the cat motor cortex

Sandra Kobaiter-Maarrawi[a,*], Joseph Maarrawi[a,b], Hicham Abou Zeid[a,c], Elie Samaha[b], Nabil Okais[b], Luis Garcia-Larrea[d], Michel Magnin[d]

[a] Laboratory of Physiology (Neurosciences), Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Damascus Street, P.O. Box 11-5076, Beirut, Lebanon
[b] Department of Neurosurgery, Hôtel-Dieu de France Hospital, P.O. Box 16-6830, Beirut, Lebanon
[c] Department of Anesthesiology, Hôtel-Dieu de France Hospital, P.O. Box 16-6830, Beirut, Lebanon
[d] Central Integration of Pain Unit – INSERM U879, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 March 2011
Received in revised form 10 August 2011
Accepted 13 August 2011
Available online 22 August 2011

Keywords:
Motor cortex
Functional mapping
Epidural electrical stimulation
Stereotaxis
Cat
Evoked motor response

ABSTRACT

Epidural motor cortex stimulation is an increasingly used method to control refractory neuropathic pain although its mechanisms of action remain poorly understood. Animal models are currently developed that allow reproducing the conditions of this neurosurgical approach and clarifying its mechanisms. In this study we validate a new stereotactic functional map of the cat motor cortex carried out in epidural conditions, thus allowing future experimentations that closely mimic the technique used in humans.
© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Neuromodulation effects induced by electrical stimulation of the nervous system are being largely used nowadays for the treatment of multiple neurological diseases, among them neuropathic pain (NP) [reviews in Refs. [13,17,38]]. Epidural motor cortex stimulation (MCS) is being applied worldwide in the management of patients suffering from chronic neuropathic pain resistant to other therapeutic approaches [5,18,19,27,28,35,36,41]. The reported success rates of MCS oscillate from 50% to 70% [6,24,25,30]. These rates have not progressed significantly in the last 10 years, probably because our understanding of MCS mechanisms remain elusive even after several functional imaging studies in humans have shed light on some of them [9,10,22,33]. The clarification of the MCS mechanisms of action necessitates further experimental approaches in animal models [8,16,31] that are not feasible in humans for ethical reasons. A rodent model of MCS has been recently used, and the functional somatotopy of the rat motor cortex (MC) established in epidural stimulation conditions [7]. Despite the indisputable contribution of works performed in mouse or rat, it should be noted that these animals are endowed with a highly phylogenetically evolved somatosensory system with anatomo-functional peculiarities that are absent in other mammals, including man. Their somatosensory cortex presents a highly specialized organization in "barrels" [40] and their somatosensory thalamic nuclei are devoid of gabaergic interneurons [4,14]. These two traits could potentially bias the extrapolation of data obtained in rodents to other species such as carnivores or primates. For these reasons, and not least because the development of the MCS is based on pioneering observations made in a cat model [16], the cat remains a more appealing model to approach mechanisms of human MCS. With the exception of two old studies [11,21], the somatotopic map of cat MC has been established using intracortical stimulation exclusively [1,12,29,32,37]. This invasive approach may lead to cortical tissue damage with subsequent negative influences on the studied physiological effects and departs from the epidural technique used in humans. In the present study, we investigated the precise topography and the stereotactic coordinates of the cat MC subdivisions using and comparing both epidural and subdural stimulations, in order to validate the reliability of the less invasive epidural approach. This should permit future studies aiming at understanding the precise physiological effects of MCS in a cat model, in line with the procedure done in humans using the epidural functional mapping technique.

* Corresponding author at: Laboratory of Physiology (Neurosciences), Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Damascus Street, P.O. Box 11-5076, Beirut, Lebanon. Tel.: +961 71 207 772; fax: +961 1 421 023.
E-mail addresses: s_kobaiter@hotmail.com (S. Kobaiter-Maarrawi), joseph.maarrawi@usj.edu.lb (J. Maarrawi), hichamabouzeid@hotmail.com (H. Abou Zeid), elie.samaha@hdf.usj.edu.lb (E. Samaha), nokais@hotmail.com (N. Okais), luis.larrea@univ-lyon1.fr (L. Garcia-Larrea), michel.magnin@univ-lyon1.fr (M. Magnin).

0166-4328/$ – see front matter © 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.bbr.2011.08.023

Experiments were performed in 10 adult cats weighing 2.7–3.35 kg. Animals were provided adequately with food and water, housed in groups of two before experiments, and individually after experiments until they recovered. Study protocols were approved by the local Animal Ethics Committee at Saint-Joseph University and conform to the NIH Guidelines for Animal Use. Cats were first anesthetized with ether inhalation in order to avoid any aversive reaction to intramuscular injections. Atropine (0.04 mg/kg) was subcutaneously injected to avoid excess of salivation and other vegetative effects. General anesthesia was induced by ketamine (10 mg/kg i.m.) without muscle relaxants and maintained such that a slight withdrawal reflex could be elicited (≈5 mg/kg each 25 min). Local scalp and muscle injections of bupivacaine diluted in sterile water (<0.5 mg/kg) were performed to avoid painful surgery. Rectal temperature was maintained at 38 ± 1 °C with a heating pad.

Cats were placed in a stereotactic apparatus, and a median axial scalp incision was made from the occiput to the nasal base, exposing the periosteum. Under microscope, bone was removed in order to expose the dura from the coronal suture to the most anterior part of the anterior skull base, with wide removal of the frontal sinus and its mucosa (Fig. 1). A rim of 2 mm wide of bone was left in place in the midline to prevent injury and bleeding of the sagittal venous sinus. Stereotactic coordinates of the cruciate and coronal sulci and of the post-cruciate dimple (when the latter was present) were determined for each cat, bilaterally.

Mapping of the cat MC, with stereotactic coordinates determination, was performed using a bipolar stimulation through a pair of wire electrodes with an inter-tip distance of 1 mm. The electrode was serially positioned every 1 mm on either the dura (epidural stimulation: ED) or on the cortical surface (subdural stimulation: SD). Determination of the stereotactic coordinates of the sites evoking motor activities was based on the location of the negative electrode wires. Each coordinate obtained was transferred on a millimetric two-dimensional diagram and referenced according to one of the four considered motor subdivisions. This allowed us to draw the global somatotopy of the cat MC (Fig. 2) and the surface of each motor sub-region was calculated using the AutoCAD® software. Stimulation was generated by an A-M Systems stimulator (2100 Isolated Pulse Stimulator) using parameters similar to those used in humans [20] (cathodal current pulses; duration: 200 μs; frequency: 60 Hz). The evoked motor responses were first analyzed by visual observation and palpation of the concerned muscle, and then by needle EMG recordings of the involved muscles (Differential amplifier, FHC, 74-20-3B, Bowdoinham, ME 04008 USA). The procedure was repeated until we were confident of the threshold value, which was defined as the minimum intensity inducing the most discrete muscle contraction as observed on EMG. The electrical stimulation of a particular site of the MC at the threshold value systematically produced muscular contractions of very specific part of the musculature. This evoked motor response was identical throughout the different animals tested when the same region was stimulated. Inter-individual differences only concerned movement characteristics and not the extent and location of involved musculature. The evoked motor responses were always simple and non-repetitive, mostly contralateral to the stimulated site, and most often corresponded to flexion of the concerned limb. Stimulation threshold values were defined as the minimum intensity inducing the most discrete muscle contraction observed. After checking the distribution normality of the latter (Kolmogorov–Smirnov test), a linear

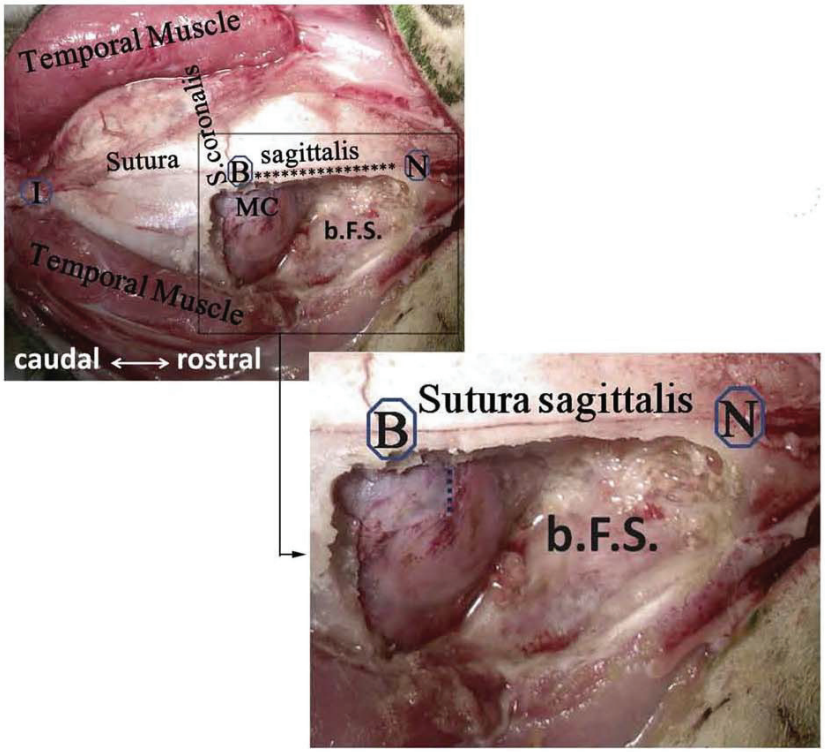


Fig. 1. Pictures of a cat's skull after craniotomy showing the motor cortex area covered by the dura matter. Bone was removed from the coronal suture to the most anterior part of the anterior skull base on the right side, with wide removal of the frontal sinus and its mucosa. The base of the open frontal sinus (b.F.S.) is also visible. A rim of 2 mm wide of bone (******) was left in place in the midline to prevent injury and bleeding of the sagittal venous sinus. The light blue dashes correspond to the cruciate sulcus visible by transparency across the dura (see insert) (Abbrev.: I: inion, B: bregma, N: nasion). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

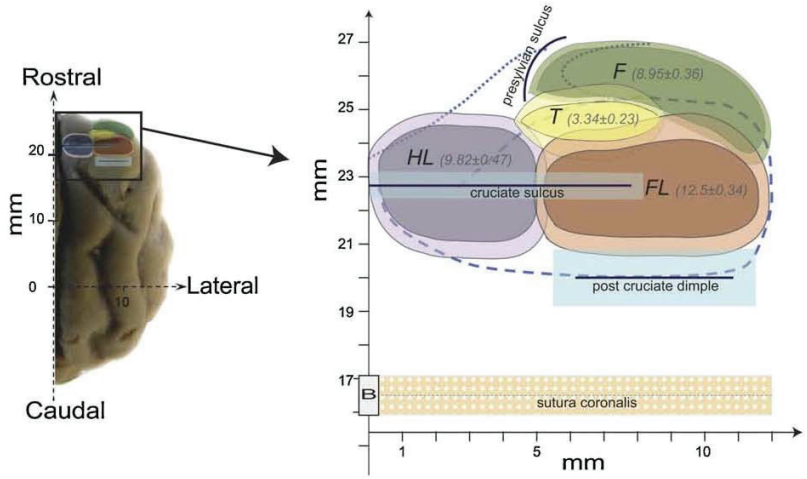


Fig. 2. Stereotactic map of the cat MC and its different sub-regions, superimposed on a 3D view of a cat brain (left). When a given evoked motor activity was obtained, the coordinates (x,y) of the tip of the negative electrode eliciting this motor activity were taken into account and transferred on millimetric paper. The topographic distribution of the different types of evoked activities defined four cortical motor sub-regions [HL: hindlimb, FL: forelimb, T: trunk, F: face] (right). Their respective cortical extents are indicated in mm^2 (surface ± standard deviation specified in brackets). The horizontal axis indicates the medio-lateral coordinates (0 corresponding to the inter-hemispheric scissure) and the vertical axis the antero-posterior coordinates (0 corresponding to the vertical interaural plane). Mean locations of the cruciate sulcus and the post cruciate dimple as well as the sutura coronalis are indicated by horizontal lines; rectangles centered on these lines refer to their respective standard deviations. Each sub-region is characterized by an area of deep color in which reproducible responses were found in all cats. The zone of same but lighter color surrounding each area corresponds to a sector where responses were obtained in a more limited number of cats. Limits of area 4 (dashed line) and of area 6 (dotted line) according to the cytoarchitectonic definition of Hassler and Muhs-Clement [15] are superimposed on our stereotactic map. (Abbrev. B: bregma). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

regression analysis showed that data obtained in the right and left hemispheres were highly correlated ($r=0.978$) and did not differ significantly (t-test; $p=0.564$). Values could be thus pooled together for further statistical analysis. Possible differences in the extents of the four motor sub-regions (F, T, FL, HL) were assessed using a one-way ANOVA. Stimulation threshold values were submitted to a two way, repeated measures ANOVA with "stimulation" (epidural vs subdural) and "cortical site" (HL, FL, T, F) as within factors.

The cortical sub-region controlling the musculature of the contralateral hindlimb was located caudally within the MC and occupied the medial two thirds of the cruciate sulcus (see Fig. 2). Its activation induced most often flexions of the whole limb, which was consistent with previous findings [11,21,23,32]. The cortical area devoted to the contralateral forelimb was located lateral to the sub-region of the hindlimb, covering a large part of area 4 and extending up to the lateral part of area 6 without crossing laterally the coronal sulcus. Stimulation of its different parts at threshold values induced most often independent movements of only one segment of the limb. These results were in concordance with the cortical representation of the forelimb described in most previous studies [2,29,34,39]. The area recruiting the proximal muscles of the forelimb was situated medially to the area controlling the distal muscles. These two sub-regions defined the most caudal limit of the MC, adjacent to the sensory cortex. The anterio-posterior coordinate of the post-cruciate dimple, only present in 8 out of 10 cats, showed a variable topographical position ($y=19.95\pm0.84$ mm) significantly different from the position of the MC posterior limit ($y=20.85\pm0.28$ mm) (t-test; $p=0.001$).

The sub-region inducing face movements (tongue, ipsilateral vibrissae, contralateral eyelid and ear) was localized rostrally at the level of the inferior part of the presylvian sulcus, and extended laterally up to the coronal sulcus. In only one cat, the stimulation of the lateral part of this sub-region induced mastication. The sub-region corresponding to the movements of the trunk was located between, rostrally, the face sub-region and, caudally, the two sub-regions controlling the hindlimb and forelimb. A fine differential control of the musculature of the trunk was observed, showing (in 4 out of 10 cats) an activation of either rostral or caudal trunk muscles, depending on the intensity of the stimulation. It should be noted that cortical stimulation of stereotactically identical regions in different animals evoked an activation of the same musculature pool but sometimes with different movement characteristics [e.g. the activation of the wrist musculature induced either a flexion, a supination or a pronation of the paw, depending on the animal) [23,39].

The extent of each motor sub-region controlling the different parts of the cat musculature showed significant variations (one-way ANOVA, $F(3,36)=1113$; $p<0.0001$), the forelimb motor area exhibiting the largest surface ($12.5\pm0.34\ mm^2$). The hindlimb motor area ($9.82\pm0.47\ mm^2$) occupied an extent similar to the face motor area ($8.95\pm0.36\ mm^2$). The remaining trunk region corresponded to the smallest part of the MC ($3.43\pm0.23\ mm^2$) (Fig. 2).

A two-way ("sub-region" and "stimulation method") ANOVA on stimulation threshold values showed a strong effect of the "sub-region" factor [$F(3,27)=512$, $p<0.001$], with a significant progressive increase of threshold values in forelimb, face, hindlimb and trunk areas, respectively (Fig. 3). A clear effect of the "stimulation type" was also observed [$F(1,9)=5286$, $p<0.001$] confirming that the presence of the dura induced a significant increase of the stimulation thresholds for a given sub-region. Finally, a very significant interaction was also detected between "sub-region" and "stimulation type" factors [$F(3,27)=16.5$, $p<0.001$], indicating that the increase in threshold stimulation values due to the epidural stimulation depended on the stimulated sub-region.

The global MC cartography we obtained using epidural stimulation agrees with previous ones established by invasive intra-cortical stimulations [3,29,39]. Not surprisingly, the stimulation threshold evoking movements were much larger in ED than SD condition. Indeed, the presence of the dura constitutes

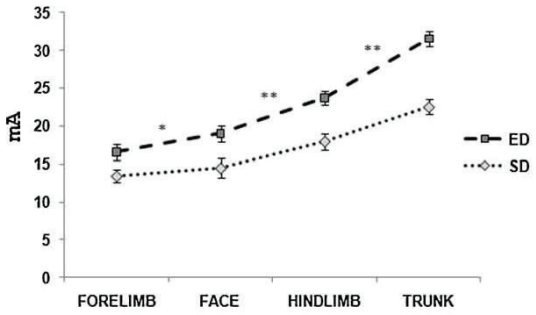


Fig. 3. Mean threshold values of stimulation intensity that evoked motor responses. Measures were taken with (epidural, ED) and without (subdural, SD) the dura in each of the four cortical sub-regions. ANOVA showed a very significant effect of stimulation type (epidural vs subdural stimulation). A significant progressive increases of thresholds values is observed in forelimb, face, hindlimb and trunk motor areas, respectively, both in epidural and subdural conditions ($^{*}p < 0.002$; $^{**}p < 0.0001$).

an additional electrical resistance, with an increased dissipation of the electrical current. However, even in this condition, movements of each different segment of the forelimb can be reliably reproduced, as in other previous studies using intra-cortical stimulations [2,29,34,39]. This indicates that the less invasive epidural surface stimulation, not reported so far in cats but commonly used in humans for MCS, is nearly as precise as the more invasive intra-cortical stimulation, and allows an accurate discrimination between body segments. This remains true even if a possible variation in dura thickness over the considered MC sub-regions imposed a selective increase of stimulation intensity (Fig. 3). As to the posterior limit of the cat MC, we found that it was systematically situated rostrally to the post-cruciate dimple, confirming the earlier results of Myasnikov et al. [26]. Thus, even when it is clearly visible, the post cruciate dimple in itself does not appear as a reliable landmark of the caudal extent of the cat MC.

In conclusion, cats have a well-defined somatotopic organization of their motor cortical area, which can be precisely mapped without opening the dura. In addition, the stereotactic coordinates of its different somatotopic components, which were so far not available in the literature, showed little inter-individual variations. Altogether, this first stereotactic functional map of cat MC established using epidural stimulation should allow the development of an animal model of epidural MCS, which might help to clarify the processes underlying its analgesic effect.

References

[1] Armstrong DM, Drew T. Topographical localization in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. J Physiol 1984;350:33–54.
[2] Asamuna H, Sakata H. Functional organization of a cortical efferent system examined with focal depth stimulation in cats. J Neurophysiol 1967;30:35–54.
[3] Asanuma H, Ward JE. Patterns of contraction of distal forelimb muscles produced by intracortical stimulation in cats. Brain Res 1971;27:97–109.
[4] Barbaresi P, Spreafico R, Frassoni C, Rustioni A. GABAergic neurons are present in the dorsal column nuclei but not in the ventroposterior complex of rats. Brain Res 1986;382:305–26.
[5] Canavero S, Bonicalzi V, Castellano G, Perozzo P, Massa-Micon B. Painful supernumerary phantom arm following motor cortex stimulation for central poststroke pain. Case report. J Neurosurg 1999;91:121–3.
[6] Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. Pain 2000;84:431–7.
[7] Fonoff ET, Pereira Jr JF, Camargo LV, Dale CS, Pagano RL, Ballester G, et al. Functional mapping of the motor cortex of the rat using transdural electrical stimulation. Behav Brain Res 2009;202:138–41.
[8] Fonoff ET, Dale CS, Rosana Lima Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ, et al. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naïve conscious rats is mediated by the opioid system. Behav Brain Res 2009;196:63–70.
[9] Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. Pain 1999;83:259–73.
[10] Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguière F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. Arch Med Res 2000;31(3):248–57.
[11] Garol HW. The "motor" cortex of the cat. J Neuropathol Exp Neurol 1942;1:139–45.
[12] Ghosh S. Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. J Comp Neurol 1997;380:191–214.
[13] Gybels J, Kupers R. Subcortical stimulation in humans and pain. Pain Brain Ser: Adv Pain Res Ther 1995;22:187–99.
[14] Harris RM, Hendrickson AE. Local circuit neurons in the rat ventrobasal thalamus: a GABA immunocytochemical study. Neuroscience 1987;21:229–36.
[15] Hassler R, Muhs-Clement K. Architectonic construction of the sensomotor and parietal cortex in the cat. J Hirnforsch 1964;20:377–420.
[16] Hirayama T, Tsubokawa T, Katayama Y, Maejima S, Koyama S, Yamamoto T. Chronic changes in activity of thalamic lemniscal relay neurons following spino-thalamic tractotomy in cats: effects of motor cortex stimulation. Pain 1991;41(Suppl. 1):S273.
[17] Holsheimer J. Effectiveness of spinal cord stimulation in the management of chronic pain: analysis of technical drawbacks and solutions. Neurosurgery 1997;40:990–9.
[18] Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Post stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. J Neurosurg 1998;89:585–91.
[19] Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C. Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2001;77(1–4):183–6.
[20] Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, et al. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. Acta Neurochir (Wien) 1999;141(12):1295–301.
[21] Livingston A, Phillips CG. Maps and thresholds for the sensorimotor cortex of the cat. Quart J Exp Physiol Cogn Med Sci 1957;42(2):190–205.
[22] Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. Neurology 2007;28(69(9)):827–34.
[23] MacKibben PS, Wheelis DR. Experiments on the motor cortex of the cat. J Comp Neurol 1932;56:373–88.
[24] Mertens P, Nuti C, Sindou M, Guenot M, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. Stereotact Funct Neurosurg 1999;73(1–4):122–5.
[25] Meyerson BA, Lindblom U, Linderoth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993;58:150–3.
[26] Myasnikov AA, Dykes RW, Leclerc SS. Correlating cytoarchitecture and function in cat primary somatosensory cortex: the challenge of individual differences. Brain Res 1997;750(1–2):95–108.
[27] Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 1999;82:245–51.
[28] Nguyen JP, Lefaucher JP, Le Guerinel C, Eizenbaum JF, Nakano N, Carpentier A, et al. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Arch Med Res 2000;31(3):263–5.
[29] Nieoullon A, Rispal-Padel L. Somatotopic localization in cat motor cortex. Brain Res 1976;105(3):405–22.
[30] Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. Pain 2005;118(1–2):43–52.
[31] Pagano RL, Assis DV, Clara JA, Alves AS, Dale CS, Teixeira MJ, et al. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. Eur J Pain 2011;15(3):268 [e1–14].
[32] Pappas CL, Strick PL. Physiological demonstration of multiple representation in the forelimb region of the cat motor cortex. J Comp Neurol 1981;200(August (4)):481–90.
[33] Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, et al. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. Pain 1995;62:275–86.
[34] Sakata H, Miyamato J. Topographic relationship between the receptive fields of neurons in the motor cortex and the movements elicited by focal stimulation in freely moving cats. Jpn J Physiol 1968;18:489–507.
[35] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing Clin Electrophysiol 1991;14(1):131–4.
[36] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 1993;78(3):393–401.
[37] Vicario DS, Martin JH, Ghez C. Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. Exp Brain Res 1983;51:351–67.

[38] Wallace BA, Ashkan K, Benabid AL. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. Neurosurg Clin N Am 2004;15:343–57.
[39] Woolsey CN. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: Harlow HF, Woolsey CN, editors. Biological and biochemical basis of behaviour. Madison, Wisc.: University of Wisconsin Press; 1958. p. 63–81.
[40] Woosley TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV of the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. Brain Res 1970;17:205–42.
[41] Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T. Pharmacological classification of central pot-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. Pain 1997;72:5–12.

7.3. Complément à l'étude n°1

Bien que la technique stéréotaxique soit basée de longue date sur la reprocuctibilité de critères anatomiques d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce, nous avons tenu à vérifier si tel était bien le cas au niveau des différents animaux que nous avons utilisés. Par ailleurs, certains points d'ordre technique évoqués succinctement dans l'article publié, nous ont semblé dignes d'être plus explicitement discutés. Ces deux aspects font l'objet de ce complément à l'étude n° 1.

7.3.1. Reproductabilité des repères craniométriques et coordonnées stéréotaxiques

Matériel et méthodes

Une fois le chat installé dans l'appareil de stéréotaxie, on note les coordonnées stéréotaxiques de certains repères craniométriques afin de vérifier d'un côté la reproductibilité de la fixation de la tête et d'un autre côté de s'assurer de la reproductibilité de la taille de la tête entre différents chats. Ces mesures craniométriques sont basées sur : i/ la distance entre la base de l'occiput (bord postérieur du trou occipital) et la base du nez, et ii/ la distance inter-auriculaire qui est aussi un paramètre morphologique du crâne. Elles vont permettre, dans le cas de différence dans la taille des têtes, de normaliser l'approche d'un animal à l'autre (*Berntson et coll. 1978*) en tirant une *error regression function* permettant de fournir une correction des valeurs des coordonnées de l'atlas en cas de besoin.

Le crâne du chat exposé permet la visualisation des repères crâniens suivants : les sutures coronale et sagittale, l'inion et le nasion, ainsi que le sinus frontal par transparence (Figure 4). On s'assure que la suture sagittale correspond bien au zéro du plan médio-latéral. Par la suite, on procède à la mesure en millimètres (mm) des distances séparant certains repères crâniens (Figure 5) : (a) occiput/inion – base de l'os nasal/nasion; (b) suture coronale/bregma – base de l'os nasal/nasion; (c) suture coronale – limite postérieure du sinus frontal ; (d) distance inter-auriculaire. On note aussi les coordonnées stéréotaxiques (Figure 5) des structures osseuses suivantes : (a) intersection suture coronale – suture sagittale (point bregma); (b) intersection os nasal – suture sagittale (nasion); (c) intersection limite postérieure du sinus frontal – suture sagittale ; (d) occiput/inion. Lorsqu'une structure est parallèle à un plan donné, ses coordonnées dans ce plan ne sont pas calculées : par exemple, la suture coronale étant parallèle à l'axe des « x » (médio-latéral), on s'en tient à définir uniquement ses coordonnées « y » et « z ».

Après craniotomie et exposition du cerveau, les coordonnées stéréotaxiques moyennes du point médian de chacun des sillons crucié et post crucié ainsi que les largeurs de ces sillons sont aussi notées.

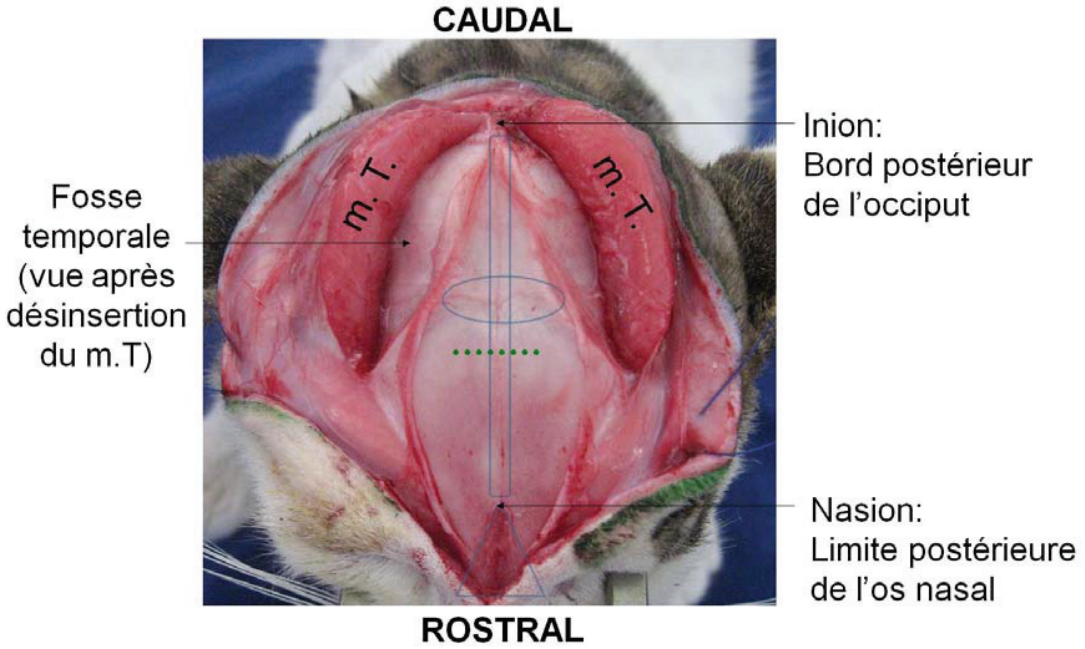


Figure 4. ***Crâne exposé du chat et repères visibles.*** Cette photographie illustre la tête d'un chat après abord chirurgical (large incision cutanée et désinsertion des muscles temporaux – m.T.) démasquant les fosses temporales et rendant bien visibles certains repères osseux. Parmi ceux-ci: la suture sagittale (marquée par un rectangle bleu longitudinal), la suture coronale (marquée par un ovale transversal bleu), l'os nasal (marqué par un triangle bleu), l'inion, le bregma (intersection des sutures sagittale et coronale), la limite postérieure du sinus frontal observée par transparence (marquée par une ligne horizontale pointillée en vert), et le nasion. On procèdera au calcul des distances séparant ces différentes structures.

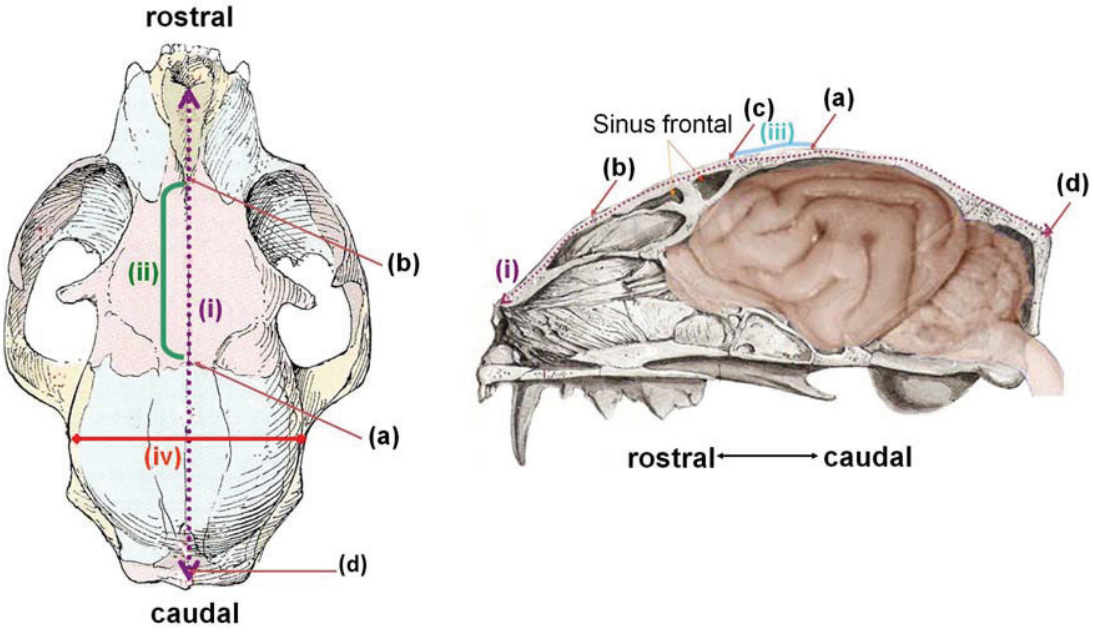


Figure 5. ***Schéma du crâne du chat et indication des distances et repères stéréotaxiques à déterminer.*** Le schéma de gauche illustre le crâne du chat vu de dessus, et le schéma de droite une vue latérale de l'hémi-crâne droit dans lequel une photo de profil du cerveau du chat est placée. (i) La double flèche pointillée en violet représente la distance prise sur la ligne médiane sagittale entre la limite postérieure de l'occiput et la base de l'os nasal ; (ii) Le crochet trait plein en vert représente la distance prise sur la ligne médiane sagittale entre la suture coronale et la limite postérieure de l'os nasal ; (iii) Le trait en bleu représente la distance prise sur la ligne médiane sagittale entre la suture coronale et la limite postérieure du sinus frontal; (iv) La double flèche en rouge représente la distance inter-auriculaire. Les coordonnées stéréotaxiques calculées correspondent aux points suivants: (a) Intersection suture coronale-suture sagittale (point bregma) ; (b) Intersection limite postérieure de l'os nasal-suture sagittale ; (c) Intersection limite postérieure du sinus frontal-suture sagittale ; (d) Occiput.

Résultats

Les valeurs moyennes ainsi que les écarts-types des distances entre les différents repères crâniens sont illustrés dans le tableau 1A, et les coordonnées stéréotaxiques de certaines structures osseuses dans le tableau 1B. La seule distance qui a montré le plus de variabilité est celle entre la suture coronale et la limite postérieure du sinus frontal (9±1.75mm), les autres distances et coordonnées définissant les dimensions du crane présentent très peu de variabilité.

Les coordonnées du point médian de chacun des sillons crucié et post-crucié sont présentées dans le tableau 1C, par valeurs moyennes pour les deux hémisphères. Les coordonnées stéréotaxiques du sillon crucié sont relativement stables d'un chat à l'autre, où notamment la coordonnée antéropostérieure présente très peu de variabilité inter-individuelles (y= 24±0.04 mm). Quant au sillon post-crucié, il est inconstant et présent chez uniquement 8 des 10 chats

de cette étude. Les largeurs moyennes des sillons crucié et post-crucié sont respectivement 7.8 mm (±0.42) et 4.7 mm (±0.31). Le sillon crucié rejoint la ligne médiane chez tous les chats, tandis que le post-crucié l'a jointe chez uniquement un chat.

A	REPERES CRANIOMETRIQUES	Distance en mm (±SD)
	Inion - nasion	75 (±0.78)
	Suture coronale - nasion	32 (±0.94)
	Suture coronale- limite postérieure du sinus frontal	9 (±1.75)
	Distance interauriculaire	38 (±0.55)

B	STRUCTURE	X (±SD)	Y (±SD)	Z (±SD)
	Bregma	0 (±0)	16.5 (±0.59)	28 (±0.6)
	Nasion	0 (±0)	44 (±0.27)	17 (±0.22)
	Limite postérieure du sinus frontal	0 (±0)	27 (±1.31)	26 (±0.49)
	Inion	0 (±0)	-23 (±1.3)	20 (±1.59)

C	STRUCTURE	X (±SD)	Y (±SD)	Z (±SD)
	Sillon crucié	3.975 (±0.32)	22.745 (±0.38)	21.56 (±0.37)
	Sillon post-crucié *	8.55 (±0.25)	19.95 (±0.84)	21.5 (±0.35)

Tableau 1. ***Repères craniométriques.*** **A**) *Moyennes des valeurs en millimètres (mm)* de la distance interauriculaire et des distances prises sur la ligne médiane (suture sagittale) entre différents repères craniométriques chez les 10 chats: Occiput – Os nasal (inion-nasion); Suture coronale - Os nasal ; Suture coronale – Limite postérieure du sinus frontal. **B**) *Coordonnées stéréotaxiques moyennes (± écart type) en mm des structures osseuses suivantes:* Intersection suture coronale - suture sagittale (Bregma); Intersection os nasal-suture sagittale (Nasion); Intersection limite postérieure du sinus frontal - suture sagittale; Occiput (Inion). Comme les points sont choisis sur la ligne sagittale médiane, leurs x = 0. **C**) *Coordonnées stéréotaxiques moyennes du point médian de chacun des sillons crucié et post crucié.* La valeur de chaque coordonnée correspond à la moyenne des valeurs absolues des coordonnées obtenues pour les deux hémisphères chez les 10 chats. Toutes les valeurs sont en mm et entre parenthèses sont notés les écart-types. Abréviations : SD – standard deviation (ou écart-type).
*Le sillon post-crucié est uniquement présent chez 8 des 10 chats.

Discussion

Cette étude a démontré une configuration globale du crâne similaire chez l'ensemble des 10 chats adultes étudiés. Ainsi, les repères craniométriques mesurés, tenant compte du volume tridimensionnel du crâne, présentent des coordonnées stéréotaxiques presque identiques chez tous les chats, avec une très faible variabilité inter-individuelle. Les distances séparant certains de ces repères ont également des valeurs très proches. La très faible variabilité observée pour les distances définissant la longueur du crâne dans le plan rostro-caudal (distance entre l'inion et le nasion), la largeur du crâne dans le plan médio-latéral (distance

inter-auriculaire) et la hauteur du crâne (la coordonnée z du bregma) témoignent de la stabilité morphologique du crâne du chat dans les trois plans de l'espace. La structure présentant le plus de variabilité est le sinus frontal, dépendant du développement de ce dernier, qui varie d'un chat à l'autre. Selon notre documentation bibliographique, aucune étude de la stabilité morphologique du crane du chat n'a été établie.

7.3.2. Modalités de stimulation du cortex moteur

Même si la stimulation intra-corticale effectuée chez un animal non anesthésié permet la diminution de l'intensité de stimulation tout en induisant probablement une meilleure appréciation de la localisation corticale des aires motrices, la cartographie globale obtenue à partir de notre étude est superposable à celles obtenues dans d'autres études (*Asanuma et Ward 1971, Nieoullon et Rispal-Padel 1976*). En utilisant une technique de microstimulation intracorticale qui n'active sélectivement qu'un nombre limité de cellules corticales, Asanuma et Ward (*1971*) ont montré l'existence d'une organisation somatotopique du CM du chat extrêmement fine. Ceci est particulièrement évident au niveau de la région du membre antérieur où les groupes cellulaires, arrangés en colonnes, contrôlent sélectivement les muscles des différents segments de ce membre. Malgré l'utilisation de la stimulation de surface dans notre étude, on a pu reproduire des mouvements de chaque segment du membre antérieur. Cette concordance dans les caractéristiques des réponses motrices obtenues, soit avec la stimulation de la surface corticale (avec ou sans dure-mère) soit avec la stimulation intra-corticale, montre que la stimulation de surface est quasiment aussi précise que la technique intra-corticale qui est plus invasive.

Plus encore, la stimulation épidurale a permis d'obtenir une cartographie strictement similaire à celle obtenue en condition sous-durale. Ceci aura comme implication pratique la possibilité de déterminer la cartographie du CM du chat sans avoir à enlever la dure-mère, avec tous les risques qui en découlent telle qu'une lésion corticale et/ou d'autres complications possibles telles qu'une méningite postopératoire, une hémorragie, une nécrose tissulaire, une infection, une lésion méningo-corticale.

Ce résultat validant la possibilité de localiser le CM par stimulation épidurale implique qu'un modèle pertinent de chat avec SCM pourrait être modélisé de la même manière que celle effectuée chez l'Homme, donc exclusivement en position épidurale.

Enfin, concernant le type de stimulation électrique, nous avons utilisé dans cette étude la stimulation bipolaire avec une faible distance inter-électrode de 1 mm, adaptée au cortex du chat. Cette faible distance inter-électrode permet d'éviter certains écueils des stimulations bipolaires plus écartées (comme la possibilité d'une double stimulation monopolaire pour des

écarts de 10mm), et a permis de renforcer la spécificité topographique de la stimulation en évoquant des réponses motrices reproductibles. Bien que Kombos *et coll.* (*1999*) ait démontré que les deux méthodes de stimulation (monopolaire et bipolaire) donnent des résultats très similaires quant à la cartographie du CM, une étude plus récente (*Holsheimer et coll. 2007*), a montré que chez l'Homme la stimulation monopolaire est plus à même de donner des réponses électromyographiques moins ambiguës et surtout moins dépendante de la distance inter-électrode.

7.3.3. Caractéristiques des réponses musculaires

Les réponses motrices évoquées étaient toujours simples, non-répétitives et indépendantes de la durée et de l'intensité de stimulation. L'utilisation de faibles intensités de courant de stimulation a permis d'induire des contractions musculaires topographiquement bien délimitées. On a trouvé au niveau de la région corticale contrôlant la musculature du membre antérieur, des zones corticales assurant indépendamment le contrôle des différents segments de ce membre. Cette organisation est en accord avec les résultats antérieurs dans la littérature (*MacKibben et Wheelis 1932, Garol 1942, Livingston et Phillips 1957, Pappas et Strick 1981a,b*). En revanche, on a trouvé que les réponses motrices évoquées pour le membre postérieur se caractérisaient par une contraction du membre en entier plutôt que par l'activation de segments séparés, ce qui est en accord avec les résultats de Nieoullon et Rispal Padel (*1976*).

La stimulation électrique du CM a induit le plus souvent une flexion controlatérale, rarement une extension des membres, ce qui est en accord avec de précédentes données (*Garol 1942, Delgado 1952*). En effet, Lundberg et Voorhoeve (*1961*) ont montré que la stimulation du faisceau pyramidal produit une activation des motoneurones des muscles fléchisseurs et une inhibition des extenseurs. Par la suite, Adkins *et coll.* (*1971*) ont montré que les lésions du CM au niveau de la région pré-crucié sont suivies d'une extension dominante du membre controlatéral, ce qui équivaut à un manque de flexion résultant d'une lésion du faisceau pyramidal.

Concernant la latéralité des réponses observées, on a noté que tous les mouvements étaient controlatéraux au site de stimulation, sauf pour certaines parties de la région de la face (surtout dans sa région médiale) où les réponses étaient homolatérales et parfois bilatérales, ce qui est en accord aves les résultats présentés par Armand *et coll.* (*1974*). Ceci est dû probablement au fait que les projections corticobulbaires sont généralement bilatérales jusqu'aux noyaux faciaux moteurs.

Durant nos expérimentations, nous n'avons pas observé de réactions végétatives après stimulation du CM, comme celles décrites par Delgado (*1952*). Nous sommes en accord avec Nieoullon et Rispal-Padel (*1976*) qui suggèrent que toutes ces réactions sont la conséquence de stimulations intenses et de longue durée, produisant ainsi l'activation de circuits neuronaux intra et sous-corticaux, plutôt que la conséquence de la stimulation d'une zone spécifique du CM. Nous avons en effet observé des réactions végétatives lorsque la procédure de stimulation corticale durait plus d'une heure et demi.

7.3.4. Organisation somatotopique du CM du chat

Les résultats de nos expérimentations nous ont permis de décrire une très fine organisation du contrôle moteur du chat. Cette organisation du CM est comparable à celles précédemment établies, surtout par Woolsey (*1958*) et Nieoullon et Rispal-Padel (*1976*). Ces études montrent que, chez le chat, le contrôle cortical moteur de la musculature est sous tendu par un système organisé selon une topographique très précise.

La région corticale contrôlant la musculature du membre antérieur possède deux caractéristiques, comparée aux autres régions du CM. Premièrement, cette zone est très étendue, occupant la quasi-totalité de l'aire 4 et s'étendant jusqu'à la région latérale de l'aire 6. Deuxièmement, la stimulation au sein de cette région du membre antérieur induit un engagement d'un nombre bien limité de muscles, donc des réponses sélectives des différents segments de ce membre, assurant par ce fait un contrôle moteur très fin de cette partie du corps du chat. Ces résultats sont en accord avec la représentation corticale du membre antérieur décrite par la majorité des études précédentes (*Woolsey 1958, Asanuma et Sakata 1967, Sakata et Miyamato 1968, Nieoullon et Rispal-Padel 1976*). Sur le plan phylogénétique, l'individualisation claire de cette région corticale, bien définie chez les carnivores et encore plus différenciée chez les primates dont l'Homme (où chacun des doigts possède sa propre région corticale de contrôle), est liée à une utilisation accrue de ces muscles (*Paillard 1960*) qui jouent un rôle important dans le comportement du chat.

La région corticale responsable du contrôle de la musculature du membre postérieur se trouve localisée principalement au niveau de la partie visible de l'aire 4. En stimulant en superficie le deux tiers médians du sillon crucié, on obtient des réponses motrices uniquement au niveau du membre postérieur. Hassler and Muhs-Clement (*1964*) ont stimulé le fond du sillon crucié, au niveau de la partie cachée du CM, après ouverture durale, et ont produit des réponses motrices au niveau du membre postérieur. Ce phénomène a aussi été observé par Delgado (*1952*) qui a spécifiquement investigué cette région cachée du CM ; en utilisant une

approche plus invasive qui est la stimulation intra-corticale de la profondeur du sillon crucié, les auteurs ont évoqué des réponses motrices du membre postérieur controlatéral.

Plusieurs études montrent des résultats controversés concernant l'existence d'un chevauchement entre les deux régions corticales contrôlant la musculature des membres ainsi que de son étendue. Les études anatomiques de Groos *et coll.* (*1978*) ont conclue que ces deux régions chevauchaient vraiment très peu, alors que les études anatomiques et physiologiques d'Armand et Aurenty (*1977*) et Armand *et coll.* (*1974*) ont conclu qu'une région de chevauchement était plus étendue et existait au niveau de l'aire 4 le long du sillon crucié. Par la suite, Hayes et Rustoni (*1981*) postulèrent que ce chevauchement, bien qu'il soit le plus proéminent dans cette aire, s'étend bien plus loin que l'aire 4. Dans notre étude, et comme en témoigne la figure 2 de l'article de l'étude n°1 (*Kobaïter-Maarrawi et coll. 2011*) de la représentation topographique des différentes aires corticales, il existe une zone commune limitée où nous avons obtenu des réponses des membres antérieurs et postérieurs. Cependant, cette zone commune pourrait être due à la diffusion du courant lorsque la stimulation s'effectue à la limite entre ces deux subdivisions du CM.

Concernant la région de contrôle de la face, nos résultats ont montré, comme plusieurs études antérieures (*Garol 1942, Woolsey 1958*), une localisation rostrale au sein du CM.

La région contrôlant la musculature du tronc se localise caudalement à la région de la face, ce qui concorde avec les résultats de Woolsey (*1958*). Il reste utile de mentionner que seulement peu de publications offrent une description de cette région corticale et parmi elles, seules quelques unes ont pu identifier une région corticale contrôlant les muscles du dos (*MacKibben et Wheelis 1932, Woolsey 1958*).

La détermination de la surface corticale qu'occupe chaque région motrice contrôlant les quatre différentes parties de la musculature du chat montre une représentation différentielle dépendant de l'importance d'utilisation de la musculature concernée, comme c'est le cas chez l'Homme (*Schott 1993*), avec le membre antérieur occupant la plus grande surface du CM du chat. Cependant, chez le chat la région corticale contrôlant les mouvements du membre postérieur occupe une surface aussi importante que celle contrôlant la face, ce qui est probablement dû à l'importance de ce membre dans les comportements de fuite chez cet animal. La région de contrôle de la musculature du tronc occupe la surface la plus petite du CM du chat, cette musculature contrôlant seulement des mouvements globaux.

7.3.5. Existe-t-il un équivalent du sillon central des primates chez le chat ?

Le sillon central de l'Homme constitue le repère de l'implantation des électrodes pour la SCM. Chez les primates, le CM défini comme étant le seul tissu dont la stimulation puisse induire des mouvements discrets des différentes parties de la musculature, occupe toute la longueur de la circonvolution précentrale et la quasi-totalité de sa largeur (*Sherington 1906*) avec le sillon central constituant la limite postérieure du CM. Chez le chat, cette limite est loin d'être évidente. Chez cet animal, le sillon crucié est situé en pleine région motrice et ne peut ainsi être l'équivalent du sillon central des primates. Quant au sillon post-crucié, seulement présent dans 80% des chats de notre étude, il a des rapports avec le CM mal définis dans la littérature. Les études de Hassler et Muhs-Clement (*1964*) basées sur des critères cytoarchitectoniques, ont pu définir clairement les régions sensori-motrices du cortex du chat. L'aire agranulaire 4 constitue une partie du CM. Cette aire 4 possède une partie enfouie dans le fond du sillon crucié, et s'étend caudalement jusqu'au sillon post-crucié. L'aire 3a (recevant des afférences musculaire) est centrée sur la profondeur du sillon post-crucié (*Jones et Porter 1980, Lucier et coll. 1975*) quand ce dernier est présent, et est incluse dans l'aire SI sous forme d'une bande fine du tissu cortical entourant la frontière caudale et latérale de l'aire 4. Même si le sillon post-crucié est parfois supposé être l'homologue du sillon central chez les primates dans les études suscitées, des études antérieures à ces dernières ouvrent à une certaine controverse (*Woolsey et coll. 1942, Oswaklo-Cruz et Tsouladze 1957, Nieoullon et Rispal-Padel 1976*). Ce qui est constamment rapporté, c'est la présence d'un cortex sensitif situé caudalement par rapport au sillon post-crucié, alors que le CM est localisé rostralement à ce sillon et englobe le sillon crucié, laissant ainsi une zone imprécise entre ces 2 derniers sillons.

Dans notre travail, nous avons trouvé, chez les dix chats étudiés, que le sillon post-crucié ne constitue pas un repère constant de la limite postérieure du CM. En effet, le CM a une étendue postérieure qui a des coordonnées stéréotaxiques relativement reproductibles d'un chat à l'autre. Il s'étend caudalement tout au plus jusqu'au sillon post-crucié, lorsque ce dernier est présent (dans 80% des cas de notre série), sans le franchir chez aucun de nos dix chats. Nos résultats concordent avec ceux histologiques de Myasnikov *et coll.* (*1997*) qui montrent que la frontière entre les aires corticales 3a et 3b se fait près ou au niveau de ce sillon, et que la limite entre les aires 3a et 4 se situe rostralement à ce sillon. Ainsi, le sillon post-crucié, lorsqu'il est présent, ne correspond pas toujours au sillon central chez l'Homme ni sur le plan électrophysiologiques d'après nos résultats, ni sur le plan histologique, d'après Myasnikov *et*

coll. (*1997*). L'explication la plus probable est que le sillon post-crucié a une position topographique variable alors que la limite postérieure du cortex moteur est plus stable.

Dans cette optique, le sillon post-crucié serait un état primitif du sillon central, incomplètement creusé et encore anatomiquement variable chez des félins comme le chat. La stabilité relative des coordonnées de la limite postérieure du CM et la variabilité de celles du sillon post-crucié pourrait refléter des variations morphologiques contingentes du début de séparation définitive entre CM et cortex somesthésique. En 1981, Wiley avait avancé l'hypothèse suivante : à l'état ancestral ou plésiomorphe, le CM et cortex somesthésique sont amalgamés au sein d'une région commune, puis au fil de l'évolution ces deux composantes se différencient topographiquement. Selon ce point de vue, CM et cortex somesthésique seraient des dérivés homologues de la zone CM-cortex somesthésique qui vont se différencier en deux aires distinctes, ce qui constitue une explication possible des différences inter-espèces relatives aux aires corticales.

Il en découle que l'on ne peut pas se fier à la topographie superficielle (qui s'est montrée inconstante et variable pour le sillon post-crucié notamment) pour définir des frontières fonctionnelles. D'où l'intérêt de notre première étude qui permet dorénavant une approche à la fois stéréotaxique et fonctionnelle du CM chez le chat, et ce en minimisant au mieux son aspect invasif.

Chapitre 8.

Étude n°2. Effets électrophysiologiques de la SCM sur l'activité unitaire du VPL

Chapitre 8. *Étude n°2* - EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA SCM SUR L'ACTIVITÉ UNITAIRE DU VPL

8.1. Résumé

Contexte : La DN chronique et réfractaire nécessite parfois le recours à des techniques de neurostimulation, comme la SCM. Cependant, les mécanismes sous-tendant les effets antalgiques de cette procédure neurochirurgicale onéreuse restent imparfaitement connus, mais l'implication de la voie somatosensorielle dans ceux-ci a été confirmée par des études tant expérimentales chez l'animal (surtout les rongeurs), que in vivo chez l'Homme grâce à l'imagerie fonctionnelle. L'objectif de cette étude est d'investiguer les effets électrophysiologqiues de la SCM sur le noyau VPL du thalamus sur un modèle de SCM chez le chat, ainsi que les différents facteurs influençant ces effets.

Méthodes : Quinze chats adultes sains ont été inclus dans cette étude électrophysiologique. Elle consiste à stimuler en situation épidurale le CM du chat et recueillir l'activité des cellules du noyau VPL homolatéral. La SCM de durées variables (1, 3, 5 et 10 minutes) est effectuée de façon mini-invasive d'une manière à pouvoir stimuler indépendamment et précisément une région d'un membre donné (antérieur ou postérieur). L'activité unitaire extracellulaire d'une cellule du VP est enregistrée et les analyses de l'activité cellulaire sont effectuées, permettant de caractériser (1) pour l'activité spontanée, la fréquence moyenne et l'écart type de la décharge de la cellule ainsi que le nombre de bouffées de potentiels d'action par seconde, et (2) pour l'activité évoquée par la stimulation électrique du champ récepteur, le post stimulus histogramme et la latence des réponses.

Résultats : La SCM a induit une modulation différentielle des cellules du VPL en fonction de la nature de la cellule enregistrée : une inhibition de l'activité (spontanée et évoquée) des cellules nociceptives (WDR) et une augmentation de celle des cellules non nociceptives (NN). Ces effets sont observés quelque soient la durée de la SCM (1, 3, 5 ou 10 minutes), et la condition du lien somatotopique (existant ou non) entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule thalamique. Il est à noter que les effets sont plus significatifs en cas de lien somatotopique.

Discussion et conclusion : Cette modulation différentielle pourrait refléter les effets antinociceptifs de la SCM qui, fort probablement, exerce une partie de son effet analgésique en inhibant les cellules WDR par le biais de la stimulation des cellules NN, au niveau thalamique. La durée de la SCM ne semble pas jouer un effet majeur sur ces effets, et la

correspondance somatotopique ne semble pas être nécessaire, quoique pouvant induire des effets plus marqués. Ces résultats auront sans doute des applications cliniques chez l'Homme pour optimiser l'usage de cette technique chez les patients atteints de DN réfractaires.

Mots-clés : Stimulation du cortex moteur, Douleur, Noyau ventro-postéro-latéral, Thalamus, Enregistrement extracellulaire unitaire in vivo, Electrophysiologie, Chat.

8.2. Introduction

La stimulation du cortex moteur (SCM) introduite dans l'arsenal thérapeutique de la neurochirurgie fonctionnelle depuis les années 90 est une technique faiblement invasive, réversible utilisée notamment en dernier recours pour le traitement de différents types de DN chroniques réfractaires (pour revue voir *Fonatine et coll. 2009, Nizard et coll 2012*). La SCM peut contrôler les douleurs d'environ 60% des patients implantés (*Cruccu et coll. 2007, Lima et Fregni 2008*), avec un taux de soulagement très variable mais encourageant, allant de 35 à 80% (*Carroll et coll. 2000, Nguyen et coll. 2000, Nuti et coll. 2005, Nizard et coll. 2012*). Malgré toutes les recherches effectuées pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent son effet antalgique, ceux-ci demeurent encore en partie spéculatifs, ce qui contribue au plafonnement de l'efficacité de cette thérapeutique (*Wallace et coll. 2004, Cruccu 2007*). La SCM semble moduler la douleur par trois mécanismes essentiels ayant comme point de départ le CM, i) par activation de structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la composante affective de la douleur (*Devinsky et coll. 1995, Vogt et coll. 1996, 2005, Garcia-Larrea et coll. 1999, Peyron et coll. 2007*), ii) activation de structures impliquant une sécrétion endogène d'opioïdes probablement responsable de l'effet durable de la SCM (*Maarrawi et coll. 2007a*), et iii) activation descendante du système de contrôle de la douleur allant du CM vers le thalamus en premier lieu (*Garcia-Larrea et coll. 1999*).

L'implication du thalamus dans les mécanismes d'action de la SCM a été suggérée et démontrée depuis la découverte de la SCM par Tsubokawa *et coll.* (*1991*) qui ont montré chez le chat, que l'hyperactivité pathologique de neurones thalamiques conséquents à une déafférentation spinothalamique est fortement atténuée par la SCM. Par la suite, il a été prouvé qu'une restauration de l'activité thalamique en cas de DN par toute thérapeutique analgésique est essentielle pour l'obtention d'un bon soulagement (*Peyron et coll. 2000a, Garcia-Larrea et coll. 2006,* voir aussi *Maarrawi et coll. 2011, Pagano et coll. 2012*).

Des études en imagerie fonctionnelle (*Peyron et coll. 1995*) ont identifié le thalamus ventro-latéral comme étant la structure activée en premier lieu suite à la SCM et dont l'activation

s'est montrée cruciale pour déclencher l'activation des autres structures cérébrale. Les noyaux somatosensoriels font partie de cette région du thalamus, incluant notamment le VPL. Ce dernier reçoit les afférences somatosensorielles de tout l'hémicorps et joue un rôle important dans la transmission de l'information sensorielle vers le cortex (*Jones 1985*), mais est aussi impliqué dans le transfert de l'information nociceptive, jouant un rôle particulier dans l'intégration et la signalisation de la composante sensori-discriminative de la douleur (*Willis et Westlund 1997, Millan 1999*).

D'autres études ont aussi confirmé la modulation du système somatosensoriel par la SCM au niveau médullaire (*Senapati et coll. 2005, Pagano et coll. 2012*) et cortical (*Chiou et coll. 2012*). Des études immunohistochimiques et électrophysiologiques ont monté que la SCM va diminuer l'activité des cellules au sein du VPL chez des rats naïfs (*Pagano et coll. 2012*), et réduire l'hyperactivité conséquente de la lésion neuropathique au sein du VPL/VPM sur des modèles de DN chez le rat (*Pagano et coll. 2011*).
Cependant, en dépit des contributions incontestables des études effectuées chez la souris et le rat, il faut noter que ces animaux sont phylogénétiquement dotés d'un système somato-sensoriel fortement évolué avec des particularités anatomo-fonctionnelles absentes chez d'autres mammifères. Leur cortex somatosensoriel présente une organisation fortement spécialisée en « tonneaux » (*Woosley et Van der Loos 1970*), et leurs noyaux thalamiques somatosensoriels sont dépourvus d'interneurones gabaergiques (*Barbaresi et coll. 1986*). Ces deux caractéristiques peuvent potentiellement biaiser une extrapolation à d'autres espèces des données obtenues chez le rongeur. Pour ces raisons, et en plus du fait que le développement de la SCM est basé sur des observations pionnières effectuées sur un modèle de chat (*Tsubokawa et coll. 1993b*), ce dernier reste un modèle plus approprié pour aborder les mécanismes d'action de la SCM chez l'Homme.
Dans la précédente étude on a établi la cartographie fonctionnelle et stéréotaxique du CM du chat (chapitre 7 ; *Kobaïter-Maarrawi et coll. 2011*), ce qui nous a permis de créer un modèle mini-invasif de SCM épidurale chez cet animal.

Notre présente étude électrophysiologique cherche à élucider les effets de la SCM sur l'activité du noyau somatosenoriel thalamique VPL. Elle se distingue des précédentes études, non seulement par le modèle animal utilisé, mais aussi par i) l'étude de l'influence de différentes durées de SCM (alors que Pagano *et coll. 2012* ont utilisé une seule SCM de 5 secondes), ii) l'investigation d'un éventuel effet de la correspondance somatotopique entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule thalamique. iii) Les cellules

thalamiques seront nettement classées selon leur nature spécifiquement non nociceptive ou nociceptive afin de tester les effets spécifiques de la SCM sur chaque type de ces cellules.

8.3. Matériel et Méthodes

Quinze chat pesant de 2.4 à 3.7 kg (poids moyen = 2.89), ont été utilisés pour cette expérimentation. Les chats ne présentaient aucune pathologie. Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique à l'Université St-Joseph (protocole numéro 2010/33) et est conforme aux recommandations internationales de la *NIH (National Institutes of Health) Guidelines for Animal Use* sur l'utilisation de modèles animaux en expérimentation.

Protocole d'anesthésie

Les animaux étaient initialement anesthésiés à l'aide d'éther (10 à 30 g par animal) ou de chloroforme (environ 5 g) et une prémédication à l'atropine sulfate 0.05% à la dose de 0.04 mg/kg en sous-cutané précédait l'administration d'un mélange de kétamine/xylazine (30-33/0.6-1 mg/kg) en intramusculaire. Puis des doses de kétamine (5 mg/kg en intramusculaire) étaient administrées durant l'expérimentation de telle manière que le niveau d'anesthésie laisse subsister un réflexe de retrait en réponse à des stimulations nociceptives. Durant toute la durée de l'anesthésie, et afin de la maintenir à un bon niveau, les paramètres physiologiques de l'animal étaient surveillés : la fréquence cardiaque (110-200 battements/minute) par la prise du pouls, la fréquence respiratoire (15-35 respiration/minute), la forme de la respiration (abdominale ou thoracique), la couleur des muqueuses, le contrôle des réflexes : du retrait du membre / oculo-palpébral / cornéen, le contrôle de la température rectale (maintenue à 38±1ºC par une couverture et une lampe chauffante si besoin).

Après rasage de la tête du chat depuis la jonction cervico-occipitale jusqu'à la racine nasale sur la ligne médiane, la zone à inciser était badigeonnée à la Bétadine®. Des anesthésiques locaux (Lidocaïne, Bupivacaïne) étaient utilisés afin de minimiser la nociception engendrée par la chirurgie et par la fixation de la tête de l'animal dans l'appareil de stéréotaxie. Une pommade ophtalmique contenant un antibiotique (Tobramycine®) est déposée sur la cornée de l'animal afin d'éviter le dessèchement et/ou l'infection des yeux.

Procédure chirurgicale pour l'implantation des électrodes au niveau du CM

Une incision cutanée paramédiane de l'ordre de 3cm est effectuée permettant d'exposer le crâne de la localisation présumée du CM jusqu'à la région correspondante à l'étendue du

thalamus. Le CM doit se trouver, selon la cartographie fonctionnelle effectuée dans notre première étude (*Kobaiter-Marrawi et coll. 2011*), entre les coordonnées médio-latérale 0 et 11 mm, et postéro-antérieur +22 et +27 mm (voir figure 2 de l'article n°1). Quatre trous d'un diamètre de 1.5 mm et distants de 2 mm environ de la ligne médiane étaient percés dans le crâne à l'aide d'une petite fraise connectée à un moteur électrique. Deux trous en situation médiane permettaient d'accéder à la région corticale motrice du membre postérieur (de 0 à 5mm en médio-latéral), et deux autres plus latéraux à la région motrice du membre antérieur (de 5 à 11 mm en médio-latéral). Deux paires d'électrodes Ag/AgCl de 1 mm de diamètre (World Precision Instruments, Inc. – USA) étaient insérées en position épidurale perpendiculairement à la surface corticale à travers les quatre trous effectués. Une fois les électrodes fixées, celles-ci étaient reliées à un stimulateur (AMSystems, Isolated Pulse Stimulator, Model 2100) permettant le réglage des paramètres de stimulation. Des stimulations électriques du CM étaient alors effectuées afin de confirmer leur bonne localisation en observant les réponses motrices obtenues.

Ainsi, durant la SCM, on utilise des paramètres similaires à ceux utilisés chez l'Homme dans le cadre de la stimulation corticale motrice à visé antalgique, à noter une stimulation de la région corticale motrice à une fréquence de 50 Hz, une largeur d'impulsion de 250 µs, et une intensité de stimulation égale à 80% de la valeur du seuil moteur (*Lima et Fregni 2008*), afin d'éviter toute interférence avec des activités motrices.

Procédure chirurgicale pour la SCM couplée au recueil de l'activité thalamique

Comme le thalamus reçoit majoritairement des projections du CM homolatéral (*Morecraft et coll. 2007, Pagano et coll. 2011*), le recueil de l'activité thalamique concernera ce côté homolatéral au CM stimulé. Le noyau VPL étant la cible de nos enregistrements, une crâniotomie est effectuée à l'aide d'un fraisage et est centrée sur les coordonnées stéréotaxiques +8.5mm en antérieur et 4.5mm en latéral par rapport à la ligne médiane (atlas de *Snider et Niemer 1961*). La microélectrode en tungstène (1 à 3 Mohms ; *FHC, USA*) était introduite de façon stéréotaxique dans le cerveau à l'aide d'un guide adapté. Le signal enregistré était recueilli en utilisant un filtre de bande passante (500 Hz - 2 kHz) et échantillonné à 20 KHz (ADInstruments, PowerLab 4/30). La forme et la durée des potentiels d'action étaient contrôlées afin de s'assurer de la stabilité de l'enregistrement. Des analyses en différé étaient effectuées à l'aide des logiciels LabChart7 Pro (LabChart® 7 Pro, version 7.3.1., ADInstruments) et Neuroexplorer (Neuroexplorer® Version 4.012, Nex Technologies).

Dans le cas où aucun champ récepteur n'était identifiable, une série de pénétrations tous les 500 micromètres pour des coordonnées allant de +6.5 à +11.5 mm en antéro-postérieur et de

3.7 à 9 mm en médio-latéral était effectuée. Quand une cellule était isolée et après s'être assuré de la stabilité de l'enregistrement unitaire, son champ récepteur était déterminé.

Identification et stimulation du champ récepteur

Caractérisation de la nature de la cellule

Différents types de stimuli étaient utilisés pour tester les activités évoquées, en commençant d'abord par une palpation générale et effleurement de toute la surface corporelle afin d'identifier grossièrement la région du champ récepteur évoquant une réponse neuronale. Des stimulations mécaniques étaient ensuite utilisées pour affiner cette localisation. Une fois la région du champ récepteur repérée, le type de cellule enregistrée était établi en utilisant des stimuli appropriés. Trois types cellulaires pouvait être observés : i/ *cellule non nociceptive* (NN) qui ne répond qu'à des stimuli non douloureux, ii/ *cellule spécifiquement nociceptive* (NS) qui ne répond qu'à des stimuli douloureux, ou iii/ *cellule nociceptive avec une large dynamique de réponse* (WDR), qui montre des activations d'une manière graduelle aux variations d'intensité du stimulus allant du non-douloureux au douloureux.

Identification du champ récepteur par stimulations électriques

Une fois le champ récepteur identifié par des stimuli mécaniques, des stimuli électriques dans le but de calculer les latences de réponse neuronale étaient appliqués. Deux aiguilles sous-cutanées espacées de 0.5cm environ étaient introduites en sous cutané au niveau du champ récepteur identifié et étaient reliées au stimulateur. Durant le protocole, une valeur de voltage égale à 90% de la valeur seuil induisant la première clonie était appliquée.

Protocole d'étude

L'activité unitaire de la cellule thalamique est recueillie selon un protocole bien défini. Un protocole entier (Figure 1) est constitué de 8 étapes successives de différentes durées de SCM (1, 3, 5 et 10 minutes, délivrées par ordre croissant) selon deux conditions de lien somatotopique (correspondance, puis absence de correspondance) entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule thalamique enregistrée. Les différentes étapes sont espacées les unes des autres de 10 minutes. Chaque étape de ce protocole comprend 7 parties successives : 1) 30 secondes d'activité spontanée sans aucune stimulation, 2) activité durant 30 stimulations électriques appliquées au niveau du champ récepteur, 3) activité spontanée pendant 30 secondes, 4) activité durant la SCM, 5) 30 secondes d'activité spontanée sans aucune stimulation, 6) activité durant 30 stimulations électriques appliquées au niveau du champ récepteur, et 7) activité spontanée pendant 30 secondes.

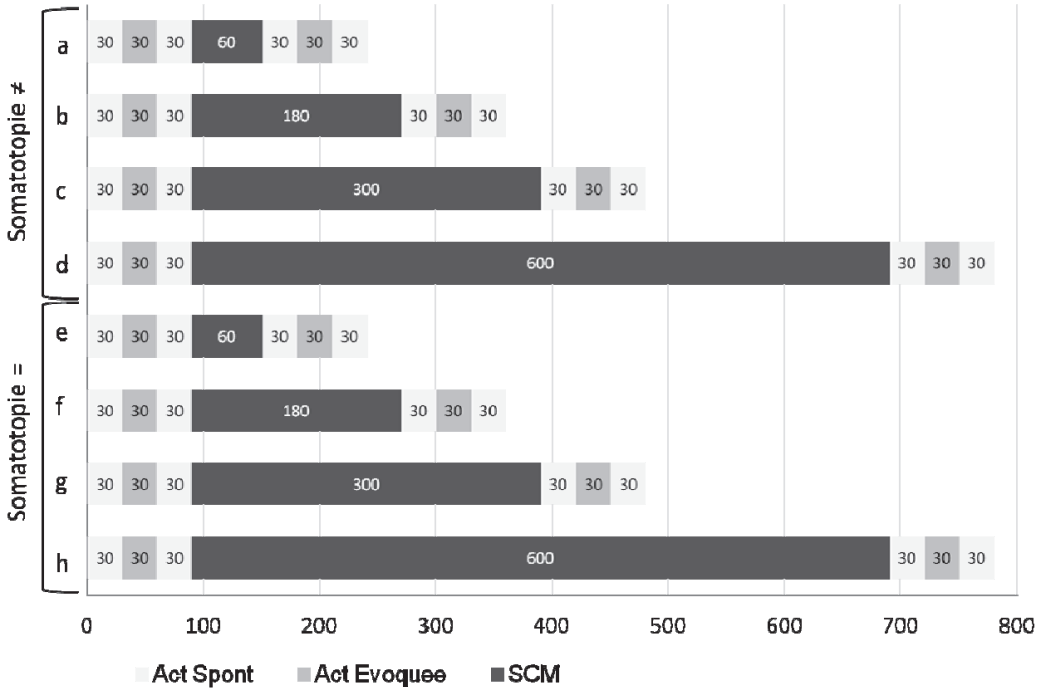


Figure 1. ***Représentation schématique du protocole.*** Un protocole entier est constitué de 8 étapes successives (de **a** à **h**) espacées les unes des autres d'un délai de 10 minutes. Durant chaque étape, l'activité unitaire est recueillie selon un même paradigme expérimental comprenant 3 conditions essentielles : i/ sans aucune stimulation (Act Spont : activité spontanée, en blanc), ii/ durant la stimulation électrique du champ récepteur (Stim CR, en gris), et iii/ durant la stimulation du cortex moteur (SCM, en noir). Quatre durées différentes de SCM sont délivrées par ordre croissant, et on commence d'abord par la stimulation de la région corticale qui ne correspond pas somatotopiquement au champ récepteur identifié (somatotopie≠, étapes **a** à **d**), puis la région corticale qui correspond somatotopiquement au champ récepteur identifié (somatotopie=, étapes **e** à **h**). Les chiffres dans les cases indiquent la durée en secondes relative à chaque condition. *Abscisse* : temps en secondes.

Les cellules thalamiques enregistrées

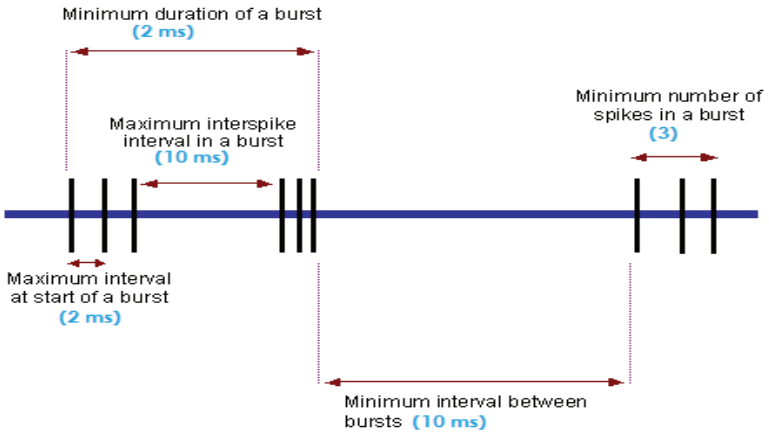
Trente six cellules ont été correctement isolées dans le VPL, sont restées stables durant les différents protocoles de l'expérimentation et ont été activées par stimulation électrique de leur champ récepteur. Vingt quatre des 36 cellules (soit 66,66%) étaient NN, et seulement 12 (soit 33,33%) étaient des cellules WDR. Le tableau 1 indique pour chaque cellule enregistrée, le protocole qui a été utilisé. Seulement 25 cellules ont pu être étudiées selon l'ensemble des différentes conditions constituant ce protocole. Cependant, les 9 cellules restantes qui n'ont pas pu être suivies pour un protocole entier (*à cause de la perte de leur activité ou de l'apparition d'une activité multicellulaire*), ont été utilisées pour le calcul statistique quand leur activité a été correcte.

Analyse de l'activité cellulaire

L'analyse de l'activité d'une cellule isolée est effectuée de prime abord à l'aide d'un histogramme de fréquence sur toute la durée d'un protocole afin d'avoir une vision globale de l'évolution de la fréquence de décharge de la cellule selon les différentes conditions d'enregistrements.

Analyse de l'activité spontanée

Deux types d'analyses étaient effectués pour l'activité spontanée; l'une permettant de caractériser la *fréquence moyenne* et l'écart type *de la décharge spontanée* de la cellule, l'autre visant à quantifier la *fréquence d'activité en bouffées* de potentiels d'action. Le nombre de bouffées de potentiels d'action par seconde était calculé considérant qu'une bouffée de potentiels d'action était définie par un intervalle entre les deux premiers potentiels d'action de la bouffée d'au moins 2ms, un intervalle maximum entre les deux derniers potentiels d'action de 10ms, un intervalle minimum de 10ms entre deux bouffées et un nombre minimum de 3 potentiel d'action dans une bouffée. Les paramètres de l'algorithme d'intervalle peuvent être schématisés comme suit :



Analyse de l'activité évoquée par la stimulation électrique du champ récepteur

Les impulsions des stimulations électriques du champ récepteur (comme celles de la SCM) sont recueillies en même temps que l'enregistrement des protocoles, ce qui permet de produire des *post stimulus histogrammes* à l'aide du logiciel Neuroexplorer (Neuroexplorer® Version 4.012 Nex Technologies, Dallas, TX) et de définir *la latence* des réponses.

Étude statistique

Après vérification de la normalité de la distribution des valeurs recueillies, un test t apparié a été utilisé pour comparer les valeurs avant et après SCM, pour une étape du protocole donnée. Une valeur de $p<.05$ a été retenue comme significative. Les études statistiques ont été réalisées grâce au logiciel STATA® (version 12, StataCorp Texas, USA).

	Somatotopie différente				Somatotopie correspondante			
Cellule	SCM 1min	SCM 3min	SCM5min	SCM10min	SCM 1min	SCM 3min	SCM5min	SCM10min
NN1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN3	✓	✓	✓					
NN4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN5	✓	✓	✓	✓				
NN6	✓	✓	✓	✓				
NN7	✓	✓	✓	✓	✓			
NN8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN11	✓	✓	✓	✓				
NN12	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
NN13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN18	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN19	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN20	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN21	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN22	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NN23	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
NN24					✓	✓	✓	✓
WDR1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR9	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
WDR10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WDR11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
WDR12	✓	✓	✓	✓				

Tableau 1. ***Illustration des cellules enregistrées en fonction de leurs participations aux différents protocoles de stimulation.*** Un protocole entier est détaillé dans la figure 1. Parmi les 24 cellules non nociceptives (NN) et les 12 cellules WDR enregistrées, seulement et respectivement 16 et 9 ont pu être soumises au protocole entier. Une case pleine indique que la qualité de l'enregistrement n'est plus optimale (signal parasité, perte de la cellule ou enregistrement multicellulaire), et qu'ainsi l'étape du protocole n'est pas effectuée.

8.4. Résultats

Coordonnées stéréotaxiques moyennes des cellules thalamiques enregistrées

Les coordonnées de l'atlas de Snider et Niemer (*1961*) ont été notre guide pour accéder au noyau VPL. Les moyennes de ses coordonnées dans les 3 plans de l'espace sont notées dans le tableau 2 pour les deux membres (antérieur et postérieur). Le membre postérieur au sein du VPL semble se trouver plus en latéral par rapport au membre antérieur, et tend à être plus en postérieur par rapport à ce même dernier. En allant du dorsal en ventral, on passe de la partie proximale d'un membre à sa partie distale, et ce pour les deux membres.

Coordonnées :	x (mm)	y (mm)	z (mm)
MP diffus	6.33 ± 0.29	8.63 ± 0.23	0.95 ± 1.67
MP proximal	6.67 ± 0.68	7.95 ± 0.6	2.19 ± 0.86
MP distal	6.6 ± 0.19	8.46 ± 0.35	1.92 ± 0.83
MA diffus	6.44 ± 0.18	8.44 ± 1.18	2 ± 1.87
MA proximal	6.42 ± 0.31	8.42 ± 0.31	1.81 ± 0.84
MA distal	6.61 ± 0.63	8.52 ± 0.35	1.02 ± 1.4

Tableau 2. ***Coordonnées stéréotaxiques moyennes des cellules enregistrées au sein du VPL.*** Le membre postérieur (MP) se trouve en postéro-latéral au sein du VPL par rapport au membre antérieur (MA). En pénétrant ce noyau en profondeur, on passe de la partie proximale d'un membre à sa partie distale. Les valeurs des coordonnées représentent leurs moyennes ± leur écart-type en mm.

Effets de la SCM sur l'activité des cellules du VPL

Effets de la SCM sur l'activité spontanée des cellules du VPL

L'activité spontanée est caractérisée par la fréquence moyenne de décharge (spikes/s) et la fréquence des bouffées de potentiels. Selon la nature de la cellule (NN ou WDR), les effets de la SCM sont différents : en général, et pour toute durée de stimulation, la SCM a tendance à induire une augmentation significative de la fréquence de décharge spontanée des cellules NN et une diminution de la décharge spontanée des cellules WDR. Ceci peut s'observer sur l'histogramme de fréquence de décharge obtenu sur une étape entière du protocole (Figure 2). Au cours de la période qui suit l'arrêt de la SCM, les cellules NN regagnent une activité qui dépasse leur niveau précédant la SCM, alors que l'activité des cellules WDR se voit déprimée. Ces effets sont indépendants du lien somatotopique entre la SCM et le champ récepteur, puisque cette même tendance s'observe que la SCM soit faite dans une région qui correspond ou pas au champ récepteur (Figure 3). Les seules exceptions observées sont l'absence d'effets significatifs induits par la SCM sur l'activité spontanée pour les cellules WDR uniquement, et ce quand 3 minutes de SCM sont effectuées dans la région qui correspond somatotopiquement au champ récepteur identifié, et quand 5 minutes de SCM sont effectuées dans une région différente somatotopiquement du champ récepteur (Figure 3).

L'activité au cours de la SCM n'a pas pu être analysée compte tenu de la présence des artefacts liés à la stimulation corticale.

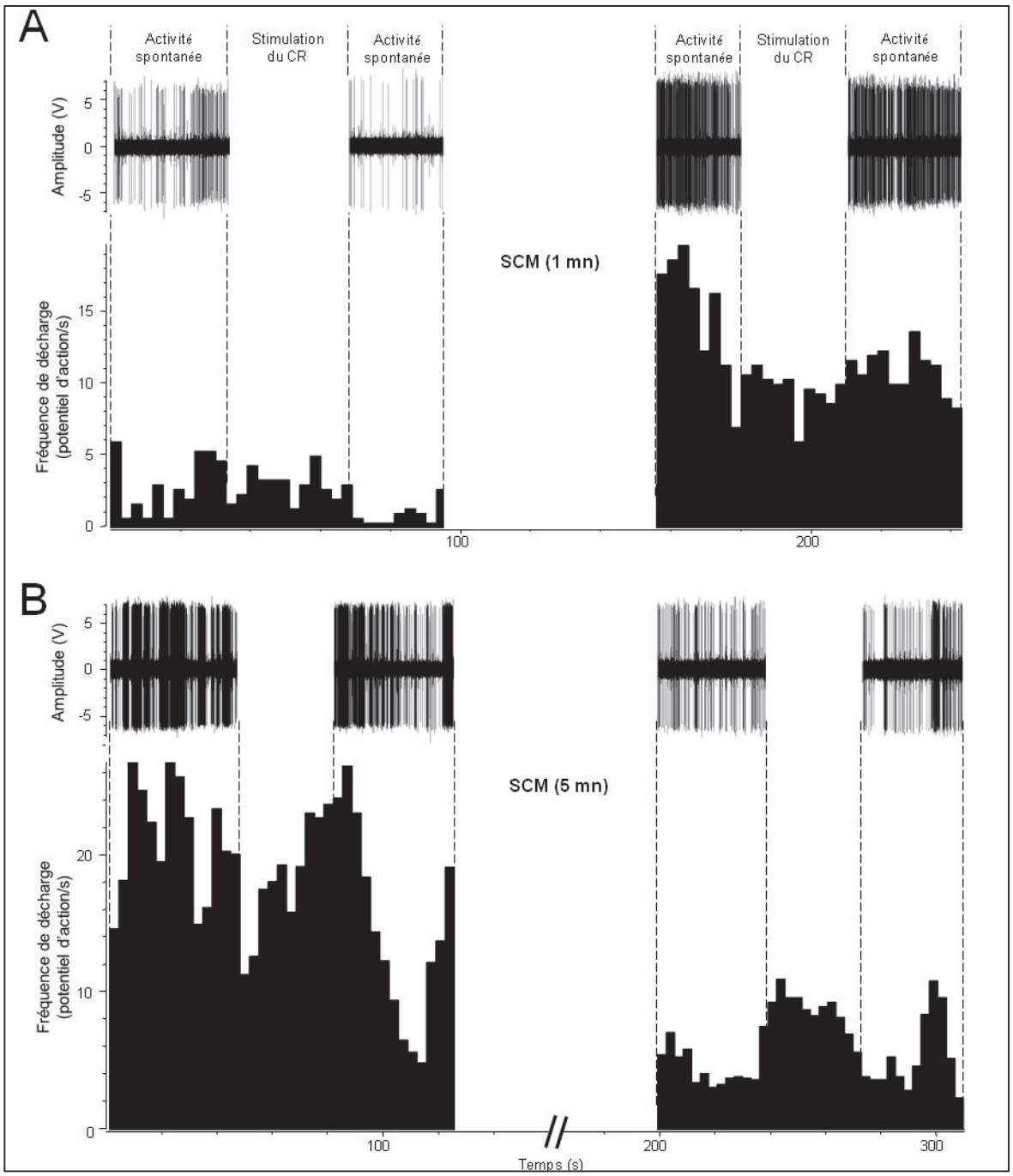


Figure 2. Exemples représentatifs des effets de la SCM sur l'activité neuronale selon la nature de la cellule thalamique. La SCM dans ces exemples est appliquée dans la région correspondant somatotopiquemnet à la localisation du champ récepteur. **A:** cellule NN; **B:** cellule WDR. Sur la ligne du haut, sont illustrés des segments d'activité spontanée brute (avant SCM – à gauche, et après SCM – à droite). Sur la ligne du bas sont présentés les histogrammes de fréquence de décharge obtenus sur la totalité de la durée d'une étape du protocole. La SCM augmente la fréquence de décharge spontanée de la cellule NN et diminue celle de la cellule WDR.

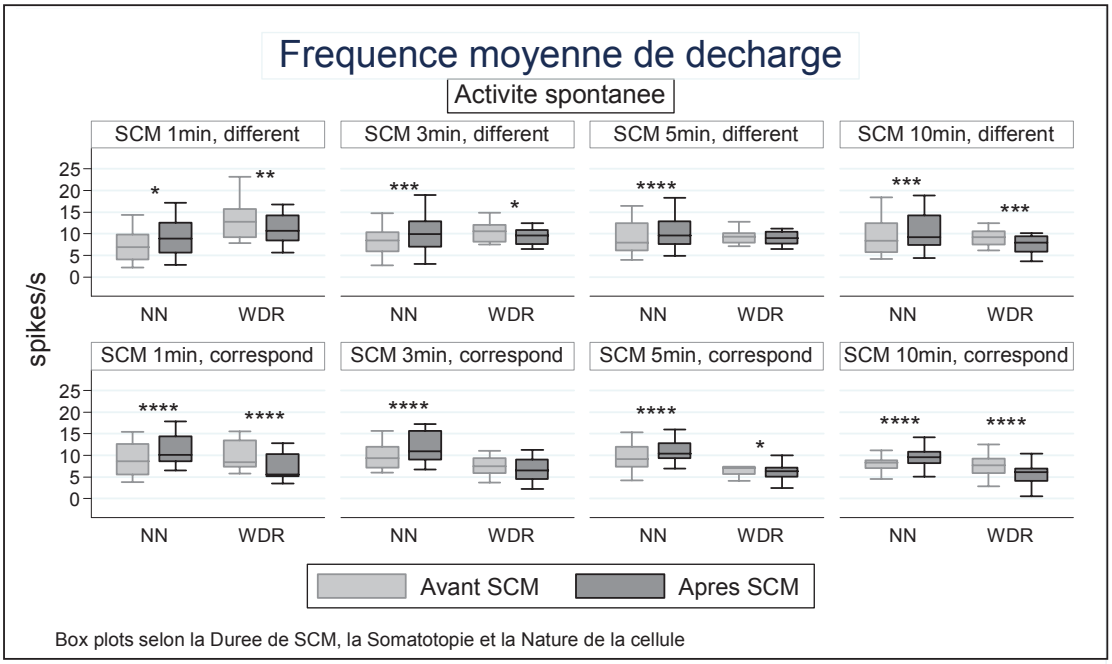


Figure 3. ***Effets de differentes conditions de SCM sur la fréquence moyenne de décharge de l'activite spontanée des cellules du VPL.*** La SCM augmente la fréquence de décharge des cellules NN et diminue celle des WDR, quelque soit son lien somatotopique avec le champ récepteur. Cette tendance n'est pas statistiquement significative pour les cellules WDR pour les conditions de 5 minutes de SCM (différent) (p=.58) et 3 minutes de SCM (correspond) (p=.22). La ligne horizontale dans les box représente la valeur de la médiane et les barres d'erreur représentent les 10ème et 90ème percentiles . L'analyse statistique est effectuée en utilisant un test t apparié (*p<.005, **p<.0005, ***p<.0002, ****p<.0001). *Correspond* : la SCM concerne la région motrice correpondant somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée. *Différent* : la SCM concerne une région motrice qui ne correspond pas somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée.

Cependant, toutes les cellules NN ne vont pas voir leur fréquence de décharge augmentée suite à la SCM, puisque cette fréquence va restée inchangée pour un faible pourcentage de cellules NN. Le même phénomène est observé pour les cellules WDR : la majorité va certes avoir sa fréquence de décharge spontanée diminuée, mais pour certaines cellules la fréquence sera inchangée, et va même diminuer pour une minorité de cellules WDR (Tableau 3).

Fréquence de Décharge Spontanée			***AUGMENTE***	***INCHANGEE***	***DIMINUE***
NN	≠	1 min	73.9% (17/23)	26.1% (6/23)	-
		3 min	65.2% (15/23)	34.8% (8/23)	-
		5 min	73.9% (17/23)	26.1% (6/23)	-
		10 min	59.1% (13/22)	36.4% (8/22)	4.5% (1/22)
	=	1 min	90% (18/20)	10% (2/20)	-
		3 min	94.7% (18/19)	5.3% (1/19)	-
		5 min	77.8% (14/18)	22.2% (4/18)	-
		10 min	82.4% (14/17)	17.6% (3/17)	-
WDR	≠	1 min	-	25% (3/12)	75% (9/12)
		3 min	8.3% (1/12)	33.3% (4/12)	58.3% (7/12)
		5 min	16.7% (2/12)	58.3% (7/12)	25% (3/12)
		10 min	-	16.7% (2/12)	83.3% (10/12)
	=	1 min	-	-	100% (11/11)
		3 min	18.2% (2/11)	36.4% (4/11)	45.5% (5/11)
		5 min	-	30% (3/10)	70% (7/10)
		10 min	-	-	100% (9/9)

Tableau 3. ***Les effets de la SCM sur la fréquence de décharge spontanée des cellules du VPL.*** Les valeurs indiquent le pourcentage (et la proportion) de cellules influencées (augmente ou diminue) ou pas (inchangée) au niveau de leurs fréquences de décharge suite aux différentes conditions de SCM. (≠) La SCM concerne la région motrice qui ne correspond pas somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée. (=) La SCM concerne la région motrice somatotopiquement correpondante au champ récepteur de la cellule enregistrée.

Concernant la fréquence des bouffées de potentiels d'action, l'analyse et l'étude statistique ne montrent aucun effet de la SCM pour les cellules NN, mais une diminution significative de la fréquence des bouffées de potentiels d'action pour les cellules WDR pour des durées de SCM supérieures ou égales à 3 minutes, quand la SCM est appliquée dans la région corticale correspondant somatotopiquement au champ récepteur de la cellule (Figure 4).

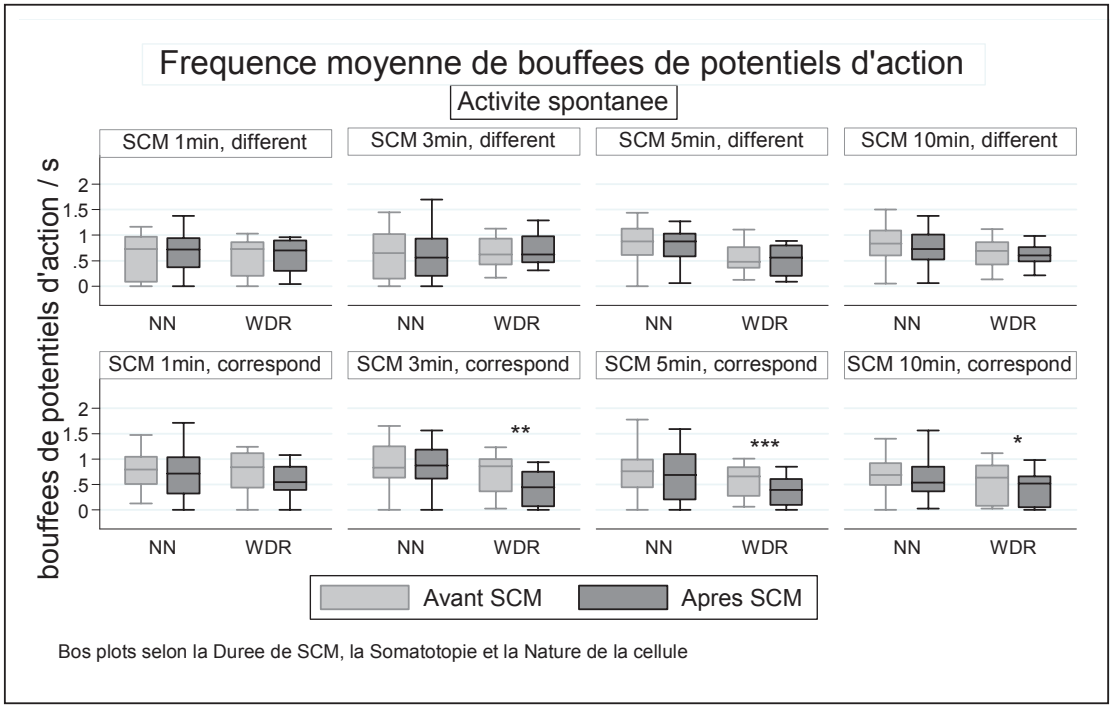


Figure 4. ***Effets de différentes conditions de SCM sur la fréquence moyenne des bouffées de potentiels d'action observées pendant l'activité spontanée des cellules du VPL.*** Aucun effet de la SCM n'est noté sur la fréqunce des bouffées pour les cellules NN, mais cette fréquence peut diminuer suite à la SCM si la cellule est du type WDR. La ligne horizontale dans les box représente la valeur de la médiane et les barres d'erreur représentent les 10ème et 90ème percentiles. L'analyse statistique est effectuée en utilisant un test t apparié (*p=.003, **p=.0006, *** p=.0001). *Différent* : la SCM concerne la région motrice qui ne correspond pas au champ récepteur de la cellule enregistrée. *Correspond* : la SCM concerne la région motrice correpondant somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée.

Effets de la SCM sur l'activité évoquée des cellules du VPL

Un exemple de post stimulus histogrammes obtenus après stimulation du champ récepteur d'une cellule NN et d'une cellule WDR avant et après SCM est présenté dans la figure 5. Ces histogrammes illustrent comment la SCM induit des effets différents selon la nature de la cellule, en diminuant la fréquence de décharge évoquée par la stimulation électrique du champ récepteur pour la cellule WDR et l'augmentant pour la cellule NN.

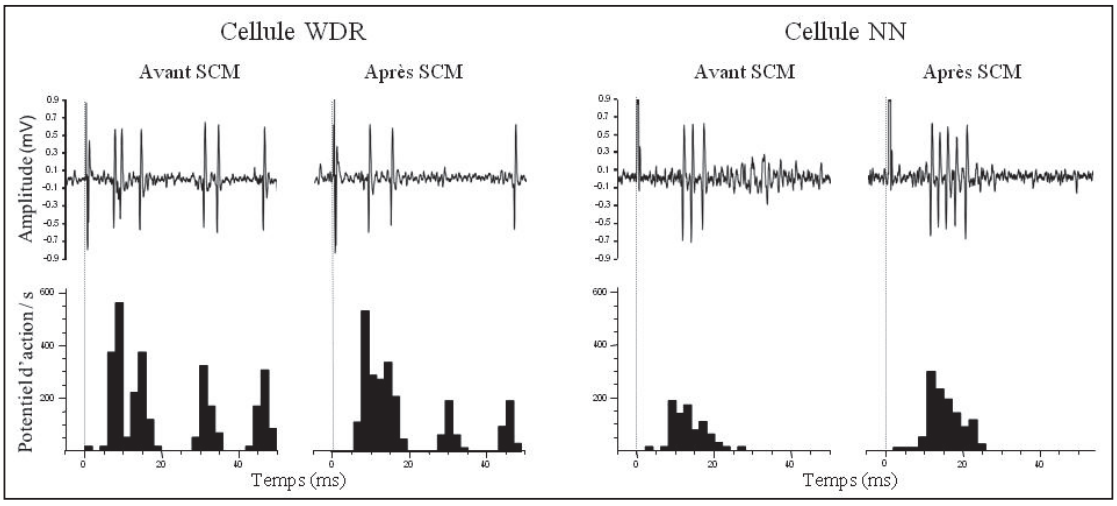


Figure 5. ***Exemples types illustrant les effets de la SCM sur la réponse évoquée par la stimulation du champ récepteur de deux cellules de nature différente***. Les deux colonnes de gauche sont relatives à une cellule WDR, et les deux colonnes de droite à une cellule NN. Ligne supérieure: Segments d'enregistrements unitaires illustrant la réponse cellulaire à une seule stimulation pour chaque type de cellule avant et après SCM. Ligne inférieure: Post stimulus histogrammes correspondant à la moyenne des réponses obtenues avant et après SCM. Les effets de la SCM sur l'activité évoquée par la stimulation électrique du champ récepteur sont différents selon la nature de la cellule : la SCM diminue celle de la cellule WDR et augmente la fréquence de décharge de la cellule NN.

L'analyse statistique portant sur l'ensemble des cellules enregistrées a montré un effet significatif de la SCM sur les fréquences moyenne (Figures 5 et 6) et maximale (Figures 5 et 7) de la réponse évoquée, effet qui est variable selon la nature de la cellule. Tout comme pour l'activité spontanée, la SCM augmente ces valeurs pour les cellules NN et les diminue pour les cellules WDR à quelques exceptions près.

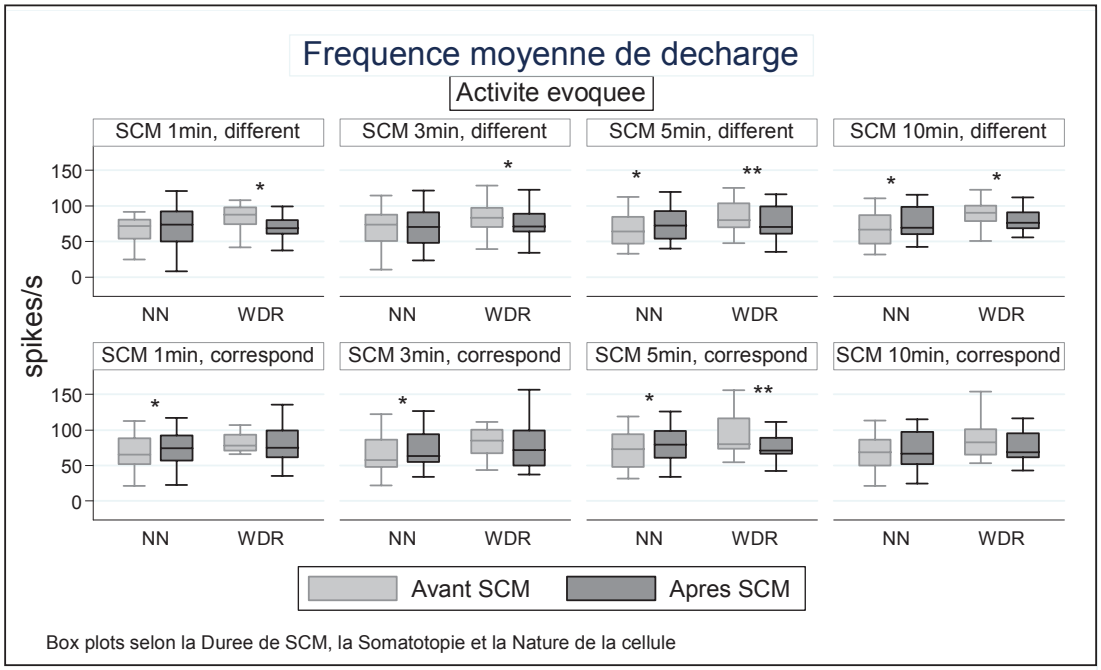


Figure 6. ***Effets de différentes conditions de SCM sur la fréquence moyenne de décharge de l'activité des cellules du VPL en réponse à la stimulation électrique du champ récepteur.*** La SCM augmente la fréquence moyenne de décharge des cellules NN et diminue celle des WDR, indépendemment du lien somatotopique avec le champ récepteur. Cette tendance n'augmente pas avec la durée de la SCM mais se trouve plus marquée pour des durées de SCM de 5 minutes. La ligne horizontale dans les box représente la valeur de la médiane et les barres d'erreur représentent les $10^{ème}$ et $90^{ème}$ percentiles. L'analyse statistique est effectuée en utilisant un test t apparié (*p<.05, **p<.03). *Différent* : la SCM concerne une région motrice qui ne correspond pas somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée. *Correspond* : la SCM concerne la région motrice correpondant somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée. La fréquence moyenne de décharge est obtenue en moyennant les valeurs de chaque bin pour tous les bins situés après l'artefact de stimultion électrique du champ récepteur (soit 25 bins de 2ms chacun durant 50ms post stimulation).

Ces changements observés sont indépendants du lien somatotopique entre la localisation de la SCM et celle du champ récepteur de la cellule et ne sont pas corrélés à la durée de la SCM, augmenter la durée de la SCM ne renforce pas ces changements, qui apparaissent plus significatifs pour des SCM de 5 minutes.

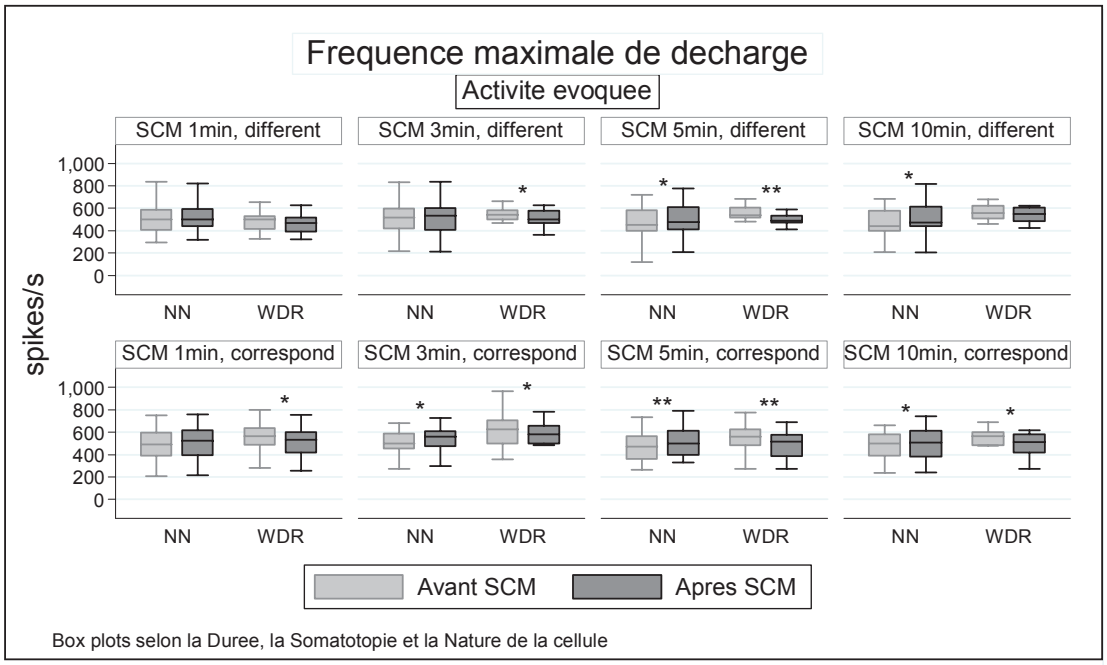


Figure 7. ***Effets de différentes conditions de SCM sur la fréquence maximale de décharge des cellules du VPL en réponse à la stimulation électrique du champ récepteur.*** La SCM augmente la fréquence maximale de décharge des cellules NN et diminue celle des WDR, quelque soit son lien somatotopique avec le champ récepteur. Cette tendance n'augmente pas avec la durée de la SCM mais se trouve plus marquée pour des durées de SCM de 5 minutes La ligne horizontale dans les box représente la valeur de la médiane et les barres d'erreur représentent les 10ème et 90ème percentiles. L'analyse statistique est effectuée en utilisant un test t apparié (*p=.04, **p=.02). *Différent* : La SCM concerne la région motrice qui ne correspond pas au champ récepteur de la cellule enregistrée. *Correspond* : La SCM concerne la région motrice correpondante somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée.

Cependant, toutes les cellules NN ne vont pas voir leur fréquence moyenne et maximale de décharge en réponse à la stimulation du champ récepteur augmentée suite à la SCM, puisque cette fréquence va restée inchangée pour un faible pourcentage de cellules NN, ou même diminué pour d'autres cellules. Le même phénomène est observé pour les cellules WDR : la majorité va certes avoir sa fréquence de décharge évoquée diminuée, mais pour certaines cellules la fréquence sera inchangée, et va même diminuer pour une minorité de cellules WDR (Tableau 4).

Fréquence de Décharge Évoquée			*AUGMENTE*	*INCHANGEE*	*DIMINUE*
NN	≠	1 min	69.6% (16/23)	-	30.4% (7/23)
		3 min	65.2% (15/23)	4.3% (1/23)	30.4% (7/23)
		5 min	82.6% (19/23)	4.3% (1/23)	13% (3/23)
		10 min	81.8% (18/22)	9.1% (2/22)	9.1% (2/22)
	=	1 min	90% (18/20)	5% (1/20)	5% (1/20)
		3 min	100% (19/19)	-	-
		5 min	100% (18/18)	-	-
		10 min	70.6% (12/17)	17.6% (3/17)	11.8% (2/17)
WDR	≠	1 min	-	-	100% (12/12)
		3 min	-	8.3% (1/12)	91.7% (11/12)
		5 min	8.3% (1/12)	-	91.7% (11/12)
		10 min	-	-	100% (12/12)
	=	1 min	9.1% (1/11)	18.2% (2/11)	72.7% (8/11)
		3 min	-	18.2% (2/11)	81.8% (9/11)
		5 min	-	-	100% (10/10)
		10 min	-	22.2% (2/9)	77.8% (7/9)

Tableau 4. ***Les effets de la SCM sur la fréquence de décharge évoquée par la stimulation du champ récepteur des cellules du VPL.*** Les valeurs indiquent le pourcentage (et la proportion) de cellules influencées (augmente ou diminue) ou pas (inchangée) au niveau de leurs fréquences de décharge suite aux différentes conditions de SCM. (≠) La SCM concerne la région motrice qui ne correspond pas somatotopiquement au champ récepteur de la cellule enregistrée. (=) La SCM concerne la région motrice somatotopiquement correpondante au champ récepteur de la cellule enregistrée.

Aucun effet reproductible de la SCM n'est observé sur la latence d'apparition de la réponse évoquée.

8.5. Discussion

Nos résultats ont montré que la SCM induit une augmentation des fréquences de décharge spontanée et provoquée des cellules du VPL qui répondent seulement à des stimuli non nociceptifs (cellules NN), ainsi qu'une diminution des fréquences de décharge spontanée et provoquée des cellules WDR. Cette réponse est pour une grande majorité de ces cellules indépendante de la durée de stimulation et d'une correspondance entre la somatotopie du CM stimulé et celle du champ récepteur de la cellule enregistrée.

Justification du choix de la cible thalamique

Les études effectuées chez l'animal visant à comprendre les mécanismes d'action de la SCM ont validé le fait que cette technique induit des effets antinociceptifs (tel que le contrôle de l'hyperalgésie et de l'allodynie – *Pagano et coll. 2011*) chez des rats présentant des DN chroniques [rats déafférentés (*Rusina et coll. 2005*), rats avec modèle de constriction chronique du sciatique (*Vaculin et coll. 2008, Pagano et coll. 2011*)], mais aussi chez des rats sans pathologie douloureuse (*Fonoff et coll. 2009*). Ces effets ont été associés dans tous les cas à une modulation de la réponse neuronale au sein de la voie somatosensorielle induite par l'activation du CM.

De plus, il a été démontré que les structures primordialement activées par la stimulation de la surface du CM n'étaient pas des dendrites apicales ou des corps cellulaires (donc pas la zone sous-jacente), mais plutôt des axones descendants (*Amassian et coll. 1987, Katayama et coll. 1988, Garcia-Larrea et coll. 1999*) ce qui signifie que la SCM va mettre en jeu une activation de fibres et circuits sous-corticaux. Ceci explique les effets de la SCM observés à différents niveaux sous-corticaux, qui sont multiples.

Effets thalamiques de la SCM

Nos résultats montrent de façon évidente une modulation induite par la SCM de l'activité spontanée et provoquée des cellules du VPL, et ce de façon différentielle selon la nature de la cellule enregistrée (NN ou WDR). Plusieurs études ont déjà prouvé une influence de la SCM sur le thalamus. Ainsi, Hirayama *et coll.* (*1991*) ont montré chez le chat, que l'hyperactivité pathologique de neurones thalamiques suite à une déafférentation sensitive est inhibée par la

SCM. Par la suite, et grâce aux études en imagerie fonctionnelle, Peyron *et coll.* (*1995*) ont montré une augmentation du DSCr au niveau thalamique suite à la SCM, et que cette dernière va normaliser l'hypoactivité thalamique en cas de DN. Ainsi les auteurs ont postulé que la SCM pourrait induire l'activation de système thalamique inhibiteur de la douleur (détaillée dans le chapitre 5, paragraphe 5.2.2.1.) auparavant évoqué par Hirayama et coll., avec activation de connexions thalamo-néocorticales et limbiques et des noyaux relais au niveau du tronc cérébral. Ces auteurs ont considéré que la SCM pourrait réactiver le noyau réticulaire thalamique fonctionnellement déafférenté (*Cesaro et coll. 1986, 1991, Schott et coll. 1986*) ou ses entrées au sein du VPL/VPM via une boucle thalamo-cortico-thalamique (*Albe-Fessard et coll. 1972*). Par la suite, Son *et coll.* (*2003*) ont montré l'implication majeure du thalamus dans les mécanismes d'action de la SCM dans le contexte des douleurs régionales complexes avec déficit hémisensoriel.

D'autres modèles de rats avec DN ont pu mettre en évidence une forte activation des noyaux somatosensoriels thalamiques VPL (*Pagano et coll. 2011, 2012*) et VPM (*Mao et coll. 1993, Pagano et coll. 2011, 2012*), qui va être renversée par la SCM. La réactivité aux marqueurs de l'activité neuronale, diminue après la SCM au niveau des noyaux thalamiques sensitifs VPL et VPM (en plus de leur diminution au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière) (*Pagano et coll. 2011*).

Notre étude électrophysiologique vient étayer les effets retrouvés chez les modèles de rat, mais montre cependant que l'activité de toutes les cellules du VPL ne va pas être influencée. On a pu montré que cette inhibition thalamique concernerait surtout les cellules WDR, alors que les cellules NN vont voir leur activité augmentée par la SCM.

Effets de la SCM au niveau de l'aire SI

Comme le VPL constitue le dernier relai avant la projection des fibres sensitives sur l'aire SI, il convient de voir l'effet de la SCM sur ce cortex pour essayer de comprendre les effets observés dans notre étude. Chiou *et coll.* (*2012*) ont démontré chez le rat, une suppression des potentiels évoqués somesthésiques (PES) au sein de l'aire SI homolatérale, suite à la SCM. Les auteurs expliquent que cette inhibition de la réponse de SI peut être dûe à des projections directes depuis le CM ou indirectes à travers d'autres voies descendantes, mais traduit dans tous les cas un blocage de la transmission de l'information somatosensorielle depuis la périphérie jusqu'à l'aire SI pouvant refléter l'effet antinociceptif de la SCM. Nos résultats

montrent à l'inverse une augmentation de la fréquence de décharge des cellules non nociceptives du VPL et ne permettent pas d'expliquer cet effet observé sur les PES, sauf si la modulation de la SCM se fait directement sur la réponse somato-sensorielle du SI sans passer par le thalamus.

Notons que ces mêmes auteurs ont postulé une implication du système opioïde endogène dans l'effet inhibiteur des PES induit par la SCM, puisque cet effet est bloqué par la naloxone administrée avant la SCM. Il est donc fort probable, que cet effet qui est strictement issu du système opioïde endogène (*Chiou et coll. 2012*), se fait directement sur SI, et ne concerne pas le VPL.

Synthèse des effets de la SCM sur les différents relais somato-sensoriels

À la lumière de nos résultats et de ceux de la littérature, la SCM semble moduler les informations nociceptives par une inhibition de l'activité neuronale au sein de la corne dorsale de la moelle (*Senapati et al. 2005*), des noyaux thalamiques sensitifs (*Pagano et coll. 2011, Kobaïter-Maarrawi et coll. en préparation*) et de SI (*Chiou et coll. 2012*), ainsi que par une augmentation de l'activité de la SGPA (*Pagano et coll. 2011*), structure faisant partie du système opioïde endogène et du système descendant inhibiteur de la douleur.

Si la plupart des auteurs sont d'accord sur cette modulation du VPL par la SCM, l'effet qui a été retrouvé est principalement inhibiteur. Ainsi Pagano *et coll.* (*2011*) suggèrent que la diminution de l'activité thalamique induite par la SCM va se faire bilatéralement et indirectement à travers une inhibition des neurones de la corne dorsale de la moelle. Une action directe de la SCM sur l'inhibition du complexe VPL/VPM peut être aussi suggérée, considérant l'existence de projections cortico-thalamiques réciproques (*Lee et coll. 2008, Jones et coll. 2009*) mais aussi une activation du système limbique et du système inhibiteur descendant de la douleur (*Pagano et coll. 2011*). Notre étude se distingue de ces précédents résultats par un effet différentiel dépendant de la nature de la cellule thalamique enregistrée. Si la SCM inhibe les cellules WDR, elle parait augmenter la fréquence de décharge des cellules NN. Nos résultats concordent également avec les effets retrouvés de la stimulation directe du thalamus. Chez le singe, la stimulation thalamique a induit une *action antinociceptive* (*Goodman et Holcombe 1976*). Chez des patients, la stimulation des noyaux thalamiques somatosensoriels VPL et VPM (*Hosobuchi et coll. 1973*), a permis un contrôle de la douleur dans de multiples pathologies douloureuses comme l'*anesthesia dolorosa* de la face, retrouvé aussi chez 4 autres patients (*Adams et coll. 1974*), la névralgie post herpétique, et le syndrome thalamique (*Mazars et coll. 1973, 1974, 1976, Hosobuchi et coll. 1973,*

Turnbull et coll. 1980). Sur un modèle de rat avec DN, la stimulation du VPL à haute fréquence (mais pas à basse fréquence) a pu ***atténuer la douleur***, et rétablir l'hyperactivité conséquente au sein même du VPL ainsi que les propriétés de décharge en bouffées de potentiel d'action altérées par la DN (*Iwata et coll. 2011*). Notons toutefois que la stimulation thalamique est susceptible de ***provoquer une douleur*** (*Lenz et coll. 1993a,b, 1994c*). Par exemple, chez un patient avec une angine de poitrine, la stimulation du VPL induit une douleur angineuse (sans aucun changement cardiovasculaire accompagnant), ce qui suggère fortement que le noyau VPL est impliqué dans la douleur viscérale et la douleur référée (*Lenz et coll. 1994b*).

Ces expériences de stimulation directe des noyaux sensitifs du thalamus, couplées à nos résultats, pourraient suggérer que la stimulation des cellules nociceptives (cellules WDR incluses) induit une douleur et la stimulation des cellules NN du VPL soulage la douleur. Ainsi **au niveau du noyau VPL, la SCM activerait les cellules NN qui à leur tour inhiberaient les cellules WDR de ce même noyau, aboutissant à un effet antalgique, selon un principe similaire à celui du système du portillon au niveau spinal**.

Néanmoins cet effet antalgique pourrait ne pas se limiter au processus évoqué ci-dessus. Il pourrait être dû aussi à une action descendante. La stimulation du noyau VPL peut en effet indirectement activer des neurones du noyau du raphé magnus (*Tsubokawa et coll. 1981, Willis et coll. 1984*), et induire une libération de sérotonine au niveau de la moelle épinière (*Sorkin et coll. 1992*) qui se traduit par une inhibition à ce niveau. Cette inhibition peut être expliquée par la mise en jeu d'une boucle de contrôle cortical (*Willis et Westlund 1997*). De même, la stimulation du noyau VPL peut engendrer une inhibition des neurones du FST (*Gerhart et coll. 1983*) résultant d'une activation antidromique des axones des neurones du FST qui envoient des collatérales à certains noyaux du tronc cérébral tels que la SGPA et le noyau du raphé magnus.

Caractérisation des effets électrophysiologiques de la SCM sur les cellules du VPL

Les neurones thalamiques que nous avons enregistrés ont été caractérisés par leur activité spontanée, l'occurrence de bouffées de potentiel d'action, la latence et le pattern temporel de leur décharge à la stimulation de leur champ récepteur. La moyenne de la fréquence de décharge observée est 9.47±3.92Hz, et correspond bien à la fréquence rapportée dans la littérature (10 Hz ; *De Carvalho 1994*). A contrario des résultats d'Angel et Clarke (*1975*), les

cellules du VPL sont donc spontanément actives comme l'avaient déjà démontré Cropper et Eisenman (*1986*) puis Francis *et coll.* (*2008*).

Dans nos conditions l'activité spontanée des cellules thalamiques se composait pour une part de bouffées de potentiels d'action qui semblaient correspondre à des « *low thresholds calcium spikes* », lesquels sont générés quand la cellule est hyperpolarisée, et dont la fréquence pouvait changer selon le niveau d'anesthésie. La SCM s'est montrée inefficace à modifier ce type d'activité en bouffées pour les cellules NN. En revanche, les cellules WDR montraient une diminution de l'occurrence de ces bouffées de PA suite à des SCM supérieures ou égales à 3 minutes appliquées sur la région corticale correspondant somatotopiquement à la localisation de leur champ récepteur.

Effet : activateur ou inhibiteur ?

Les fibres en provenance du cortex ont été considérées dans un premier temps comme ayant un effet inhibiteur au niveau thalamique (*Ogden 1960, Albe-Fessard et coll. 1972*). Puis Giuffrida et Rustioni (*1988*) ont démontré que tout les neurones cortico-thalamiques étaient excitateurs (glutamatergiques). Yezierski *et coll.* (*1983*) ont montré qu'une très courte durée de SCM induisait instantanément et préférentiellement une excitation des cellules nociceptives du FST, ou une excitation suivie d'une inhibition, ce qui diffère de nos résultats, où on observe suite à la SCM un effet surtout inhibiteur de l'activité des cellules nociceptives au sein du VPL. Il est fort probable que cette différence soit dûe i/ aux patterns de stimulation du CM différents entre notre étude (longue durée de SCM) et celle de Yezierski *et coll.* (*1983*) (maximum 2 secondes de SCM), et ii/ au moment de recueil de l'activité des cellules, où Yezierski *et coll.* (*1983*) voient l'effet immédiat, alors que nous investiguons aussi l'effet bien après l'arrêt de la SCM.

Cependant, nos résultats ont montré que toutes les cellules WDR ne vont pas être inhibées par la SCM. Ceci est aussi vrai pour les cellules NN qui ne seront pas toutes activées par la SCM. Cette découverte explique en partie les controverses évoquées dans la littérature concernant la nature excitatrice ou inhibitrice des projections cortico-thalamiques.

Effet selon la durée de la SCM

D'après Chiou *et coll.* (*2012*) la durée de SCM la plus longue n'est pas forcément celle qui est la plus efficace. Dans notre étude, nous n'avons pas pu discerner un effet différentiel sur l'activité spontanée lié à la durée de SCM : les effets de la SCM sur la fréquence de décharge spontanée des cellules WDR VPL bien qu'ils apparaissent après 1 minute de stimulation, sont parfois non significatifs pour 3 ou 5 minutes de stimulation. Un effet de la durée de la SCM a

été observé sur la forme de décharge de l'activite évoquée par la stimulation du champ récepteur, où on a notamment noté des effets plus marqués pour des durées de SCM de 5 minutes et qui vont être moins marqués ou disparaître pour des SCM de 10 minutes. Mais un biais lié à une interférence entre deux SMC successives ne peut être exclus compte tenu du fait que nos SCM étaient espacées de 10 minutes, et que plusieurs études, chez l'animal comme chez l'Homme, avaient montré que les effets de la SCM peuvent perdurer au-delà de la stimulation et ce pour une période variable (*Peyron et coll. 1999a, b, 2007, Vaculin et coll. 2008, Chiou et coll. 2012*).

Cependant si une première stimulation montre un effet, on peut supposer qu'une deuxième stimulation renforce encore cet effet ; ce qui n'exclue pas un éventuel effet de saturation. Malgré tout, l'effet observé est réel et validé, et la question de la durabilité de l'effet pourra être étudiée ultérieurement par des protocoles différents.

Effet d'autres paramètres de SCM

Il est essentiel de mentionner la valeur du seuil moteur, qui nous parait informative et utile pour s'approcher des paramètres de SCM utilisés chez l'Homme, où on se base sur cette valeur seuil pour choisir et régler l'intensité de stimulation à environ 80 % de ce seuil moteur dans la plupart des études cliniques. Cette notion qu'on a choisi dans notre protocole, n'est pas toujours respectée par les auteurs des autres études (*Senapati et coll. 2005, Pagano et coll. 2011,2012, Chiou et coll. 2012, Cha et coll. 2013*). Ces derniers auteurs ont montré qu'augmenter l'intensité de la SCM ne s'accompagne pas d'une prolongation de l'effet de la SCM, ainsi l'intensité de SCM la plus élevée n'est pas forcément celle qui est la plus efficace.

Effet du lien somatotopique entre localisation de la SCM et localisation du champ récepteur

Chez l'Homme, on préfère implanter les électrodes de SCM sur la région corticale motrice qui correspond à la région douloureuse du corps (*Nguyen et coll. 1999*), cependant, ce sujet prête à équivoque. D'un côté, des études récentes utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétitive motrice montrent une absence de différence dans les effets observés de cette technique, qu'elle soit appliquée sur une région motrice correspondant somatotopiquement ou non à la région douloureuse des patients (*Jetté et coll. 2013*). D'un autre côté, *França et coll.* (*2013*) ont récemment montré un effet antinociceptif selectif de la SCM sur la région du corps qui lui correspond somatotopiquement, et selon *Chiou et coll.* (*2012*), la SCM induit une inhibition des PES au sein de SI mais uniquement dans la région somatotopiquement homologue qui a été stimulée au niveau du CM ; aucun changement

significatif des PES n'est noté si les régions sensitives (du recueil) et motrices (de stimulation) n'ont pas de relation somatotopique. Nos observations concordent en partie avec chacune de ces deux precedentes constations. Nos observations sur les fréquences de décharges (spontanée et évoquée) vont plutôt dans le sens des données en stimulation magnétique transcrânienne répétitive motrice, où on note que les effets de la SCM sur ces fréquences de décharge des cellules NN et WDR se manifestent quelque soit le lien somatotopique entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule, bien que quelque exceptions se sont montrées. Cependant, on n'a noté aucune influence de la SCM sur la forme de décharge des cellules en bouffées potentiels d'action en cas d'absence de lien somatotopique entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule, et ce pour les cellules NN et WDR. Bien que cet effet reste absent pour les cellules NN, quand le lien somatotopique existe, une SCM supérieure ou égale à 3 minutes induit une réduction significative de cette fréquence de bouffées de potentiels d'action.

Nos résultats electrophysiologiques pourraient en quelque sorte expliquer cette divergence dans la littérature concernant l'importance du lien somatotopique sur l'apparition des effets de la SCM (antinociceptifs et électrophysiologiques au niveau cortical), ce lien pouvant se montrer essentiel pour observer certains des effets de la SCM.

Effet selon la nature de la cellule thalamique

La nature de la cellule thalamique constitue le facteur influençant le plus les effets observés suite à une SCM. Les cellules vont répondre différemment selon leur nature. La SCM a montré une prédominance d'un effet activateur des cellules NN et d'un effet suppresseur de l'activité des cellules WDR. Ce pattern différentiel constitue un résultat original dans la mesure où il n'a pas été mentionné à ce jour dans d'autres études. Ceci pourrait être lié au fait que le distinguo entre les différents types de cellules n'est pas systématiquement considéré dans certaines études précédentes, notamment celle de Pagano *et coll.* (*2012*) qui ont classé les cellules en des cellules répondant à des stimuli non nociceptifs (donc incluant les cellules NN, mais aussi les WDR) et des cellules répondant à des stimuli nociceptifs (donc incluant les cellules WDR et les NS).

Proportion des différents types de cellules et somatotopie au sein du VPL

Les proportions de cellules nociceptives et non-nociceptives sont semblables chez le primate et le chat et sont respectivement égales à environ 10% et 90% (*Mehler 1957, Guilbaud et coll. 1977, Apkarian et Shi 1994*). Dans notre étude, on ne s'est pas intéressé à estimer la

proportion de chaque type de cellules, mais il nous a été plus facile d'identifier un grand nombre des cellules NN, relativement moins des cellules WDR, mais aucune cellule NS. Ceci témoigne de la forte proportion de cellules NN au sein du VPL et d'une faible proportion de cellules nociceptives.

Les cellules NN se sont trouvées surtout localisées dans la partie centrale (« core region ») du noyau VPL, et les cellules WDR dans les régions périphériques ventrale et dorsale de ce noyau. Ceci est en parfait accord avec les données de la littérature (*Hirai et coll. 1988, Hutchison et coll. 1994*), dont la « *shell theory of thalamic nociception* » de Yokota (*1989*) observée chez le chat et le singe et revue par Hutchison *et coll.* (*1991*) chez le chat, qui postule que les cellules répondant aux stimuli nociceptifs se trouvent au niveau des périphéries ventrale et dorsale du VPL. Aucune cellule NS n'a été identifiée à ce niveau, ni au niveau de la région caudale du VPL [qui doit aussi contenir des cellules nociceptives selon Hirai *et coll.* (*1988*) et Yokota *et coll.* (*1988*)].

Il se peut que l'impossibilité d'identifier des cellules NS soit dûe à différentes raisons : le faible pourcentage de cellules NS au sein du VPL, l'endroit de la pénétration au sein du VPL, le type de stimulation nociceptive (on a utilisé des pincements, mais peut être fallait-il essayer des variations extrêmes de température), la nature de l'anesthésie. Concernant ce dernier point, il est à noter que tout au long des expérimentations, le niveau d'anesthésie était bien contrôlé, et le réflexe du retrait du membre était présent, excluant le biais d'une anesthésie profonde. Cependant, la nature de l'anesthésique (la kétamine) fait de lui un excellent antalgique cutané, par dépression du relais périphérique des stimulations nociceptives au niveau de la moelle épinière (*Conseiller et coll. 1972, Dickenson 1990, Kitahata et coll. 1973*) et dépression des relais centraux (thalamo-corticaux) du message douloureux (*Ohtani et coll. 1979*). Cependant, on a pu identifier par des stimulations nociceptives des cellules WDR, ce qui nous permet d'écarter la possibilité que la kétamine ait pu empêcher la réponse des cellules NS.

Notre analyse des coordonnées stéréotaxiques au sein du VPL, notées à l'endroit où on a identifié des champs récepteurs nous a permis de dresser une somatotopie générale de ce noyau. Le membre postérieur se trouve plus en postéro-latéral que le membre antérieur (qui est donc plus en antéro-médial). La représentation dans le plan médio-latéral est en accord avec celle décrite par Yokota *et coll.* (*1988*). On n'a rien trouvé dans la littérature concernant la somatotopie dans le plan antéro-postérieur pour les membres chez le chat. En allant du dorsal en ventral, on passe de la partie proximale d'un membre à sa partie distale.

Conclusion

Nos résultats abordent un aspect des effets physiologiques pouvant sous-tendre l'effet analgésique de la SCM, à savoir une inhibition de la nociception (cellules WDR) probablement en stimulant les cellules NN de la voie somatosensorielle, au niveau thalamique. Cet effet semble indépendant de la durée de la SCM, indépendant du lien somatotopique entre la région corticale stimulée et la cellule thalamique enregistrée pour les effets sur la fréquence de décharge, mais dépendant de ce lien pour les effets sur la forme de décharge des cellules WDR. Ces résultats peuvent avoir des applications cliniques chez l'Homme.

Les résultats de cette étude n° 2 ont d'ores et déjà fait l'objet de trois présentations:

i. Au 14ème congrès international de l'IASP en août 2012 à Milan.

Kobaiter-Maarrawi S, Maarrawi J, Abou Zeid H, Fares N, Saadé N, Magnin M, Garcia-Larrea L. A cat model of motor cortex stimulation based on stereotactic mapping of motor cortex. *14th World Congress on Pain, International Association for the Study of Pain*; August 27-31. ***Pain*** 2012, Milan – Italy.

ii. À la journée (*Neuromodulation in CNS : Bench to Bedside*) organisée par Cleveland Clinic Center for Continuing Education, le 12 janvier 2013 à Beyrouth.

Kobaiter-Maarrawi S, Maarrawi J, Saadé N, Garcia-Larrea L, Magnin M. Electrophysiological effects of epidural motor cortex stimulation (MCS) on somatosensory thalamic nuclei – A cat model of MCS. *Cleveland Clinic Center for Continuing Education:* Neuromodulation in CNS – Bench to Bedside. January 12, 2013. Beirut – Lebanon

iii. Au VIIème congrès du WALN (World Association of Lebanese Neurosurgeons), en juin 2013 à Beyrouth.

Kobaiter-Maarrawi S, Maarrawi J, Saadé N, Garcia-Larrea L, Magnin M. Electrophysiological effects of epidural motor cortex stimulation (MCS) on the ventro-postero-lateral thalamic nucleus – An experimental study on a cat model of MCS. *The VIIth World Association of Lebanese Neurosurgeons WALN Home Coming Meeting.* June 22-24, 2013. Beirut – Lebanon

Chapitre 9.

Conclusion générale et Perspectives

Chapitre 9. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

9.1. Conclusion générale

Mon travail de thèse a permis de démontrer et/ou de réaliser les points suivants :

(1) Le CM du chat est bien défini et possède une organisation somatotopique fine. Il est séparé du cortex somesthésique qui lui est caudalement adjacent.

(2) La carte motrice du chat s'avère être indépendante de la situation épi- ou sous-durale de la stimulation, la présence de la dure-mère n'ayant pas influencé les résultats de la cartographie stéréotaxique.

(3) Les seuils de stimulation pour l'obtention d'une réponse motrice sont supérieurs quand la dure-mère est présente. Ces seuils moteurs dépendent également de la région corticale stimulée.

(4) Les coordonnées stéréotaxiques du CM, de ses limites extrêmes et de ses différentes régions présentent très peu de variabilité inter-individuelle. La région du membre antérieur occupe la plus large surface du CM, suivie de celles du membre postérieur et de la face qui occupent des surfaces quasiment égales.

(5) La région du membre antérieur se situe en latéral au sein du CM par rapport à celle du membre postérieur, comme c'est le cas chez l'Homme.

(6) Le sillon crucié constitue un repère constant et fixe, situé au sein du CM. En revanche, le sillon post-crucié n'est pas constant et il est observé chez 80% des chats étudiés. Il possède une position variable par rapport à la limite postérieure du CM, mais constitue une limite postérieure extrême, que le CM ne peut pas dépasser caudalement. D'après nos résultats, il ne correspond pas, lorsqu'il est présent, à l'équivalent du sillon central chez l'Homme, mais on

peut supposer que ce sillon post crucié représente un précurseur préliminaire incomplètement et inconstamment développé de ce « futur » sillon central des primates.

(7) Nous avons pu démonter une modulation de l'activité de décharge des cellules du VPL induite par la SCM, qui est différente selon la nature de la cellule au sein de ce noyau. La SCM va principalement augmenter cette fréquence de décharge (spontanée et évoquée) des cellules non nociceptives (répondant seulement à des stimuli non nociceptifs) et diminuer l'activité (spontanée et évoquée) des cellules qui répondent à des stimuli nociceptifs.

(8) Les effets de la SCM sur les cellules du VPL sont généralement indépendants de la durée de stimulation, puisqu'ils ont été observés pour toutes les durées de SCM choisies. Seulement les effets sur l'activité évoquee sont renforcés en cas de SCM de 5 minutes.

(9) Les effets observés de la SCM sur la fréquence de décharge (spontanée et évoquée) des différents types de cellules du VPL sont indépendants de la correspondance somatotopique entre la région anatomo-fonctionnelle du CM stimulé et le champ récepteur de la cellule thalamique enregistrée.

(10) Cependant, si on considère la fréquence des bouffées de potentiels d'action, l'analyse et l'étude statistique ne montrent aucun effet de la SCM pour les cellules NN, mais une diminution significative de cette fréquence pour les cellules WDR pour des durées de SCM supérieures ou égales à 3 minutes, seulement quand la SCM est appliquée dans la région corticale correspondant somatotopiquement au champ récepteur de la cellule. La forme de décharge des cellules est le seul paramètre qui montre un effet différentiel dépendant du lien somatotopique, de la durée de stimulation, de la nature de la cellule.

9.2. Perspectives

9.2.1. Ajustement du protocole

Afin d'éviter les effets *carry-out* pouvant être du à la succession des SCM il convient d'envisager de faire une seule SCM par protocole, bien que ceci puisse induire l'inconvénient d'utiliser un plus grand nombre de chats, pour ne pas faire subir au même chat plusieurs anesthésie-chirurgie-fixation stéréotaxique. Ainsi, à la place d'un protocole actuel constitué de 8 étapes, permettant l'enregistrement de 8 conditions de SCM (4 durées de SCM pour

chacune des deux conditions de lien somatotopique (existant ou non) entre la région corticale stimulée et le champ récepteur de la cellule thalamique, on devra effectuer 8 protocoles d'une condition de SCM chacun, soit la multiplication de notre effectif de chats par 8. Si on opte pour ce choix, on pourra envisager de suivre dans le temps l'évolution des effets de la SCM sur les cellules (NN et WDR) du VPL, afin de comprendre comment et combien durent les effets inhibiteurs et excitateurs, et effectuer donc le recueil de l'activité de la cellule pendant un temps plus long et jusqu'à son retour à l'état de base.

De même, on peut aussi envisager de changer la nature de l'anesthésie utilisée, en utilisant un produit qui induit le moins de changements sur la transmission du signal de la périphérie vers le cortex, tel que l'uréthane (*Sceniak et coll. 2006*). Mais il faut toujours faire attention au problème d'éthique en essayant d'induire le moins de douleur possible à l'animal.

Finalement, il faut peut-être penser à enregistrer les cellules du VPL qui ne présentent pas de champ récepteur identifiable afin de voir si elles sont influencées (et comment dans l'affirmative) par la SCM, auquel cas tirer des informations sur les mécanismes précis de la modulation du VPL par la SCM.

9.2.2. Compléter le protocole

Après l'étude des effets de la SCM sur une structure (le VPL dans notre cas) en condition physiologique, il serait intéressant de les comparer à ceux obtenus sur un modèle animal présentant une DN. Ainsi, on peut prévoir dans le futur induire des lésions du système somatosensoriel sur un faible nombre de chats. Mais il faut voir si ceci est éthiquement envisageable pour un félin, et prévoir l'euthanasie de l'animal après la fin de l'expérimentation. Sinon on pourra choisir un autre modèle animal tel que le rat ou la souris où la question d'éthique est plus facile à surpasser. Sur ce modèle, on pourrait voir si les effets de la SCM sur l'activité des cellules du VPL qui se sont montrés indépendant du lien somatotopique entre la région corticale stimulée et la cellule thalamique, est aussi vrai pour l'effet clinique antinociceptif.

On pourrait aussi étudier l'implication du système opioïde dans les effets observés au sein du VPL, et changer certains autres paramètres de la SCM (tel que la fréquence et l'intensité de stimulation, ainsi que le type de stimulation : monopolaire) afin de voir lesquelles influencent le mieux l'activité des cellules du thalamus somatosensoriel.

De même, on peut envisager d'étudier les effets de la SCM sur les cellules du VPL controlatéral qui peut avoir l'avantage de confirmer la latéralité de l'action de la SCM, et si elle n'influence pas le VPL en controlatéral, les résultats serviront de témoin.

9.2.3. Etudier les effets électrophysiologiques de la SCM sur d'autres noyaux thalamiques

La SCM semble induire ses effets antinociceptifs en impliquant plusieurs structures et voies. Ses effets sont variables selon le type des cellules au sein d'une structure donnée et seront fort probablement variables selon la structure considérée. Il nous semble donc intéressant d'explorer tout type de cellules au sein du thalamus, et le plus de noyaux thalamiques envisageables. Notre étude sur le VPL est certes intéressante, comme le montre les résultats obtenus, mais le VPL contient une faible proportion de cellules nociceptives.

D'autres cibles thalamiques recevant une forte concentration d'afférences spinothalamiques seront plus intéressantes pour étudier les effets de la SCM sur les cellules nociceptives. Parmi ces noyaux, on note les noyaux du groupe postérieur qui est constitué de 38.1% de cellules nociceptives, le noyau ventro-postéro-inférieur VPI constitué de 50% cellules nociceptives (*Guilbaud et coll. 1977, Apkarian et Shi 1994, Willis et Westlund 1997*), mais aussi certains noyaux du thalamus médial qui est directement connecté au CM (*Powell et Cowan 1967*) dont le *Centre-Médian* par exemple. Un autre noyau qui semble important à explorer est le noyau réticulaire thalamique (Ret) qui est fortement impliqué dans la voie de rétrocontrôle cortico-thalamique qui exerce un effet inhibiteur sur la voie nociceptive ascendante par le biais d'inhibiteurs GABAergiques (*Le Bars et coll. 2002*). Cependant, le noyau Ret est très petit et donc difficile à repérer et enregistrer.

9.2.4. Etudier les effets électrophysiologiques de la SCM sur d'autres structures cérébrales

Des expérimentations futures sont aussi nécessaires afin d'examiner si des mécanismes engageant d'autres structures supra-spinales sont impliquées dans les effets cliniques à long-terme de la SCM. Ces structures peuvent inclure les structures cérébrales où on a observé des changements débimétriques en tomographie par émission de positons, notamment l'insula, le gyrus cingulaire, le cortex orbito-frontal et le tronc cérébral.

Bibliographie

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Adams JE, Hosobuchi Y and Fields HL. Stimulation of internal capsule for relief of pain. *J Neurosurg* 1974; 41: 740-744.

Adkins RJ, Cegnar MR and Rafuse DD. Differential effects of lesions of the anterior and posterior sigmoid gyri in cats. *Brain Res* 1971; 30: 411-414.

Al-Chaer ED, Westlund KN and Willis WD. Nucleus gracilis: an integrator for visceral and somatic information. *J Neurophysiol* 1997; 78(1):521-517.

Albe-Fessard D, Besson JM, Guilband G, et al. Cortical control of somatic inflow into medial thalamus. In Frigyesi TL, Rinvik E, Yahr MD: Corticothalamie Projections and Sensorimotor Activities. New York, Raven Press. 1972; pp 283-302.

Albe-Fessard DC and Rampin O. Neurophysiological studies in rats deafferented by dorsal root sections. In: Jr.Nashold Jr BS, Ovelmen-Levitt, editors. Deafferentation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment. New York: Raven Press. 1991; pp. 125-140.

Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV, Chien HF, Flavahan NA, Campbell JN et al. Uninjured Cfiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999; 81:455-466.

Almeida TF, Roizenblatt S and Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000:40-56.

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ and Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987; 20:74-93.

Andersen P, Eccles JC and Sears TA. Presynaptic inhibitory action of cerebral cortex on the spinal cord. *Nature* 1962; 194:740-741.

Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B and Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control: double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:1536–1544.

Angel A and Clarke KA. An analysis of the representation of the forelimb in the ventrobasal thalamic complex of the albino rat. *J Physiol* 1975; 249: 399–423.

Apkarian AV and Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *J Comp Neurol* 1989a; 288(3):447-473.

Apkarian AV and Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 1989b; 288(3):474-492.

Apkarian AV and Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* 1989c; 288(3):493-511.

Apkarian AV and Shi T. Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci* 1994 ; 14(11 Pt 2):6779-6795.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD and Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463-484.

Armand J, Padel Y and Smith AM. Somatotopic organization of the corticospinal tract in cat motor cortex. *Brain Res* 1974; 74(2): 209-227.

Armand J and Aurenty R. Dual organization of motor corticospinal tract in the cat. *Neurosci Lett* 1977; 6:1-7.

Armstrong DM and Drew T. Topographical localization in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. *J Physiol* 1984; 350:33-54.

Asanuma H and Sakata H. Functional organization of a cortical efferent system examined with focal depth stimulation in cats. *J Neurophysiol* 1967; 30:35-54.

Asanuma H and Ward JE. Patterns of contraction of distal forelimb muscles produced by intracortical stimulation in cats. *Brain Res 1971;* 27:97-109.

Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22(3):229-244.

B

Bakola S, Passarelli L, Gamberini, Fattori P and Galletti C. Cortical Connectivity Suggests a Role in Limb Coordination for Macaque Area PE of the Superior Parietal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 2013; 33(15):6648–6658.

Barbaresi P, Spreafico R, Frassoni C and Rustioni A. GABAergic neurons are present in the dorsal column nuclei but not in the ventroposterior complex of rats. *Brain Res* 1986; 382:305–326.

Basbaum AI and Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7:309–338.

Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A, et al. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 2006; 30(3):692-699.

Benabid AL, Henriksen SJ, McGinty JF and Bloom FE. Thalamic nucleus ventro-postero-lateralis inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway. *Brain Res* 1983; 280:217–231.

Bencherif B, Fuchs PN, Sheth R, Dannals RF, Campbell JN and Frost JJ. Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [^{11}C]-carfentanil and positron emission tomography (PET). *Pain* 2002; 99:589–598.

Berkley K.J and Hubscher C H. Are there separate central nervous system pathways for touch and pain? *Nature Med* 1995 ; 1:766–773.

Berman AL. The Brain Stem of the Cat: A Cytoarchitectonic Atlas With Stereotaxic Coordinates. University of Wisconsin Press, 430 Sterling Ct, Madison, Wis. 1968; 175 pp.

Berntson GG, Paulucci TS and Torello MW. An atlas of the deep cerebellar nuclei and subtentorial brainstem of the cat with compensation for skull-size. *Brain Res Bull* 1978; 3(5):475-492.

Brown JA and Barbaro NM. Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: current status. *Pain* 2003; 104(3):431-435.

Brown JA and Pilitsis JG. Motor cortex stimulation for central and neuropathic facial pain: a prospective study of 10 patients and observations of enhanced sensory and motor function during stimulation. *Neurosurgery* 2005; 56:290–297.

Brüggemann J, Galhardo V and Apkarian AV. Immediate reorganization of the rat somatosensory thalamus after partial ligation of sciatic nerve. *J Pain* 2001; 2:220-228.

Burstein R, Cliffer KD and Giesler GJ Jr. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *J Neurosci* 1987; 7(12):4159-4164.

C

Campbell JN and Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52(1):77-92.

Canavero S, Bonicalzi V, Castellano G, Perozzo P and Massa-Micon B. Painful supernumerary phantom arm following motor cortex stimulation for central poststroke pain. Case report. *J Neurosurg* 1999; 91:121–123.

Canavero S and Bonicalzi V. Motor cortex stimulation. *J Neurosurg* 2001; 94:688–689.

Canavero S and Bonicalzi V. Therapeutic extradural cortical stimulation for central and neuropathic pain: a review. *Clin J Pain* 2002; 18:48–55.

Canedo A. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 287-335.

Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J and Aziz TZ. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 2000; 84:431-437.

Carstens E and Campbell IG. Parametric and pharmacological studies of midbrain suppression of the hind limb flexion withdrawal reflex in the rat. *Pain* 1988; 33:201-213.

Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA, and Frey KA. Imaging the brain in pain: potentials, limitations, and implications. In: Bromm B, desmedt JE, Eds. Pain and the brain (Series: Advances in Pain Research and Therapy n°22). Basel: Karger. 1995; pp. 201-211.

Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(14):7668-7674.

Casey KL. Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain. *Prog Brain Res* 2000; 129:277-287.

Casey KL, Geisser M, Lorenz J, Morrow TJ, Paulson P and Minoshima S. Psychophysical and cerebral responses to heat stimulation in patients with central pain, painless central sensory loss, and in healthy persons. *Pain* 2012; 153(2):331-341.

Cavada C, Compañy T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ and Reinoso-Suárez F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A Review. *Cereb Cortex* 2000; 10 (3):220-242.

Cesaro P, Amsallem B, Pollin B, Nguyen-Legros J and Moretti JL. Organization of the median and intralaminar nuclei of the thalamus: hypotheses on their role in the onset of certain central pain. [Article in French]. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142(4):297-302.

Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, Defer G, Roualdés B, Nguyen JP and Degos JD. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain* 1991; 47(3):329-336.

Cha M, Ji Y and Masri R. Motor cortex stimulation activates the incertothalamic pathway in an-animal model of spinal cord injury. *J Pain* 2013; 14(3):260-269.

Chiou RJ, Lee HY, Chang CW, Lin KH and Kuo CC. Epidural motor cortex stimulation suppresses somatosensory evoked potentials in the primary somatosensory cortex of the rat. *Brain Res* 2012; 1463:42-50.

Christensen BN and Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J Neurophysiol 1970; 33(2):293-307.

Clascá F, Llamas A and Reinoso-Suárez F. Insular cortex and neighboring fields in the cat: a redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. *J Comp Neurol* 1997; 384(3):456-482.

Clascá F, Llamas A and Reinoso-Suárez F. Cortical connections of the insular and adjacent parieto-temporal fields in the cat. *Cereb Cortex* 2000; 10(4):371-399.

Cliffer KD and Giesler GJ Jr. Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. III. Distribution of ascending afferent fibers. *J Neurosci* 1989; 9(9):3146-368.

Cliffer KD, Hasegawa T and Willis WD. Responses of neurons in the gracile nucleus of cats to innocuous and noxious stimuli: basic characterization and antidromic activation from the thalamus. *J Neurophysiol* 1992; 68(3):818-832.

Conseiller C, Benoist JM, Hamann KF, Maillard MC and Besson JM. Effets of kétamine (CI 581) on cell responses to cutaneous stimulations in laminae IV and V in the cat's dorsal horn. *Eur J Pharmacol* 1972; 18:346-352.

Coulter JD, Maunz RA and Willis WD. Effects of stimulation of sensorimotor cortex on primate spinothalamic neurons. *Brain Res* 1974; 65:351-356.

Craig AD. Medial thalamus and nociception: the nucleus submedius. In: Besson JM, Guilbaud G, Peschanski M (eds) Thalamus and pain. Elsevier, Amsterdam. 1987; pp 227-243.

Craig AD. Retrograde analyses of spinothalamic projections in the macaque monkey: input to ventral posterior nuclei. *J Comp Neurol* 2006; 499:965-978.

Cropper EC and Eisenman JS. Localization of responses in the somatosensory thalamus of the rat. *Brain Res Bull* 1986 ; 16:83–91.

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14(9):952-970.

D

Davidson N. The projection of afferent pathways on the thalamus of the rat. *J Comp Neurol* 1965; 124:377-390.

Davis KD, Lozano AM, Tasker RR and Dostrovsky JO. Brain targets for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71(4):173-9.

Davis KD, Taub E, Duffner F, Lozano AM, Tasker RR, Houle S and Dostrvsky JO. Activation of the anterior cingulated cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 2000; 92:64-69.

De Carvalho LA. Modeling the thalamocortical loop. *Int J Biomed Comput*; 1994; 35(4):267-296

De Salles AA and Bittar GT Jr. Thalamic painsyndrome: anatomic and metabolic correlation. Surg Neurol 1994;41:147-51.

Deen B, Pitskel NB and Pelphrey KA. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cereb Cortex* 2011; 21(7):1498–1506.

Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906; 14:521-532.

Delgado JMR. Hidden motor cortex of the cat. *Amer J Physiol 1952;* 170:673-681.

Dellemijn PLI, VanDuijn H and Vanneste JAL. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:220-229.

Derbyshire SW. Exploring the pain « neuromatrix ». *Curr Rev Pain* 2000; 4:467-477.

Devinsky O, Morrell MJ and Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118(Pt 1):279-306.

Di Piero V, Jones AKP, Iannotti F, Powell M, Perani D, Lenzi GL and Frakowiak RSJ. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 1991; 46:9-12.

Dickenson A.H. A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *TIPS* 1990; 11:307-309.

Djouhri L and Lawson SN. Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46(2):131-145.

Dostrovsky JO, Hutchison WD, Davis KD and Lozano A. Potential role of orbital and cingulated cortices in nociception. In: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, Eds. Forebrain areas involved in pain processing. Paris: John Libbey Eurotext. 1995; pp.171-181.

Ducreux D, Attal N, Parker F and Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006; 129(Pt 4):963-976.

Dum RP, Levinthal DJ and Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009; 29(45):14223-14235.

Duncan G, Kupers RC, Marchand S, Villemure JG, Gybels JM and Bushnell MC. Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by Positron Emission Tomography. *J Neurophysiol* 1998; 80:3326-3330.

E

Ebel H, Rust D, Tronnier V, Boker D, Kunze S. Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir* (Wien) 1996; 138:1300-1306.

El-Khoury C, Hawwa N, Baliki M, Atweh SF, Jabbur SJ and Saadé NE. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience* 2002; 112(3):541-553.

F

Fetz EE. Pyramidal tract effects on interneurons in the cat lumbar dorsal horn. *J Neurophysiol* 1968; 31:69–80.

Fields HL and Adams JE. Pain after cortical injury by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* 1974; 97:169-178.

Fields HL and Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 1978; 40:217–248.

Florence SL and Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 1995; 15:8083-8095.

Fonoff ET, Dale CS, Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ and Giorgi R. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opiod system. *Behav Brain Res* 2009; 196:63-70.

Fontaine D, Hamani C and Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg* 2009; 110(2):251-256.

França NRM, Toniolo EF, Franciosi AC, Alves AS, de Andrade DC, Fonoff ET, Ritto LR and Dale CS. Antinociception induced by motor cortex stimulation : somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. *Behav Brain Res* 2013; in press.

Francis JT, Xu S and Chapin JK. Proprioceptive and cutaneaous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *J Neurophysiol* 2008; 99:2291-2304.

Franzen R, Bouhy D and Schoenen J. Nervous system injury: focus on the inflammatory cytokine ‘‘granulocyte-macrophage colony stimulating factor’’. *Neurosci Lett* 2004; 361:76-78.

Friedman DP and Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 1986; 252:348–373.

G

Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguiere F, Sindou M and Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999; 83:259-273.

Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res* 2000; 31(3):248-257.

Garcia-Larrea L, Frot M and Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003; 33(6):279-292.

Garcia-Larrea L, Maarrawi J, Peyron R, Costes N, Mertens P, Magnin M and Laurent B. On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: a PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *Eur J Pain* 2006; 10(8):677-688.

Garcia-Larrea L and Magnin M. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles experimentaux et des mécanismes proposés. Presse Med, 2008 ; 37:315-340.

Garcin R. Thalamic syndrome and pain of central origin. In: Soulairac A, Cahn J, Charpentier J, editors. Pain. London: Academic Press. 1968; pp. 521-541.

Garol HW. The “motor” cortex of the cat. J *Neuropathol Exp Neurol* 1942; 1:139-145.

Geha PY, Baliki MN, Wang X, Harden RN, Paice JA and Apkarian AV. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain* 2008; 138(3):641-656.

Georgopoulos AP. Cortical representation of intended movements. In: Neurosciences: From neural networks to artificial intelligence. Eds. Rudomin P, Arbib MA, Cervantes-Perez F and Romo R. Springer-Verlag: Berlin. 1993; pp.398-412.

Gerhart KD, Yezierski RP, Wilcox TK, Grossman AE, and Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ipsilateral or controlateral ventral posterior lateral (VPLc) thalamic nucleus. *Brain Res* 1981; 229:514–519.

Gerhart KD, Yezierski RP, Fang ZR and Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral thalamic nucleus: possible mechanisms. *J Neurophysiol* 1983; 49:406-423.

Ghosh S. Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *J Comp Neurol* 1997; 380:191-214.

Giesler Jr GJ, Nahin RL and Madsen AM. Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. I. Anatomical studies. *J Neurophysiol* 1984; 51:260–275.

Giesler GJ, Katter JT and Dado RJ. Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. *Trends Neurosci* 1994; 17(6):244-250.

Giuffrida R and Rustioni A. Glutamate and aspartate immunoreactivity in corticothalamic neurons of rats. In Cellular Thalamic Mechanisms, (Eds: G Macchi, M Bentivoglio and R Spreafico), Elsevier. 1988; pp. 331-320.

Godinho F, Magnin M, Frot M, Perchet C and Garcia-Larrea L. Emotional modulation of pain: is it the sensation or what we recall? *J Neurosci* 2006; 26(44):11454-11461.

Goodman SJ and Holcombe V. Selective and prolonged analgesia in monkey resulting from brain stimulation. In: Bonica JJ, Albefessard D, Eds. Advances in pain research and therapy, vol. I. New York: Raven Press. 1976; 495-502.

Grant JA, Courtemanche J and 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):150-156.

Groos WP, Ewing LK, Carter CW and Coulter JD. Organization of corticospinal neurons in the cat. *Brain Res* 1978; 143:393-419.

Guilbaud G, Caille D, Besson JM and Benelli G. Single units activities in ventral posterior and posterior group thalamic nuclei during nociceptive and non nociceptive stimulations in the cat. *Arch Ital Biol* 1977; 115(1):38-56.

Guilbaud G, Peschanski M, Gautron M and Binder D. Neurones responding to noxious stimulation in VB complex and caudal adjacent regions in the thalamus of the rat. *Pain* 1980; 8:303-318.

Guilbaud G. Thalamic nociceptive systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 308(1136):339-345.

Guilbaud G, Benoist JM, Jazat F and Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990; 64:1537-1554.

Guldin WO and Markowitsch HJ. Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the cat. *J Comp Neurol* 1984; 229(3):393-418.

Gybels JM and Sweet WH, eds. Neurosurgical treatment of persistent pain. Basel: Karger, 1989.

Gybels J and Kupers R. Subcortical stimulation in humans and pain. Pain and the Brain Series: Advances in Pain Research and Therapy 22. 1995; pp. 187-199.

H

Hains BC, Saab CY and Waxman SG. Changes in electrophysiological properties and sodium channel Nav1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury. *Brain* 2005; 128:2359-2371.

Handwerker HO, Iggo A and Zimmermann M. Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1975; 1:147-165.

Hansson P, Lacerenza M, and Marchettini P. *Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. In: Neuropathic pain: Pathophysiology and Treatment,* Progress in pain research and management, ed. Hansson PT., Fields HL., Hill RG., and Marchettini P. Vol. 21. 2001; pp1-18. Seattle: IASP-Press.

Harris F, Jabbur SJ, Morse RW and Towe AL. Influence of the cerebral cortex on the cuneate nucleus of the monkey. *Nature* 1965; 208(5016):1215-1216.

Harris RM and Hendrickson AE. Local circuit neurons in the rat ventrobasal thalamus: a GABA immunocytochemical study. *Neuroscience* 1987; 21:229-236.

Hassler R and Muhs-Clement K. Architectonic construction of the sensomotor and parietal cortex in the cat. *J Hirnforsch* 1964; 20:377-420.

Hatanaka N, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Nambu A and Takada M. Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol* 2003; 462(1):121-138.

Hayes NL and Rustioni A. Descending projections from brainstem and sensorimotor cortex to spinal enlargements in the cat. Single and double retrograde tracer studies. *Exp Brain Res* 1981; 41:89-107.

Herregodts P, Stadnik T, Deridder F and Dhaens J. Cortical stimulation for central neuropathic pain: 3-D surface MRI for easy determination of the motor cortex. In: Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 1995; 11: pp. 132-135.

Herzberg U, Eliav E, Dorsey JM, Gracely RH and Kopin IJ. NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1997; 8:1613-1618.

Hirai T, Schwark HD, Yen CT, Honda CN and Jones EG. Morphology of physiologically characterized medial lemniscal axons terminating in cat ventral posterior thalamic nucleus. *J Neurophysiol* 1988; 60(4):1439-59.

Hirano S. Neuroimaging findings of central nervous system dysfunction in neuropathic pain. [article in Japanese]. *Brain Nerve* 2012; 64(11):1267-1272.

Hirato M, Horikoshi S, Kawashima Y, Satake K, Shibasaki T and Ohye C. The possible role of the cerebral cortex adjacent to the central sulcus for the genesis of central (thalamic) pain--a metabolic study. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 58:141-144.

Hirato M, Watanabe K, Takahashi A, Hayase N, Horikoshi S, Shibasaki T and Ohye C. Pathophysiology of central (thalamic) pain: combined change of sensory thalamus with cerebral cortex around central sulcus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 300-303.

Hirayama T, Tsubokawa T, Katayama Y, Maejima S, Koyama S and Yamamoto T. Chronic changes in activity of thalamic lemniscal relay neurons following spino-thalamic tractotomy in cats: effects of motor cortex stimulation. *Pain* 1991; 41(Suppl 1):s273.

Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN and Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996; 67(2-3):291-305.

Holsheimer J. Effectiveness of spinal cord stimulation in the management of chronic pain: analysis of technical drawbacks and solutions. *Neurosurgery* 1997; 40:990-999.

Holsheimer J, Lefaucheur JP, Buitenweg JR, Goujon C, Nineb A and Nguyen JP. The role of intra-operative motor evoked potentials in the optimization of chronic cortical stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10):2287-2296.

Hosobuchi Y, Adams JE and Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 1973; 29:158-161.

Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P and Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63:225-236.

Hutchison WD, Lühn M and Schmidt RF. Knee joint input to the peripheral regions of the ventral posterior lateral nucleus of cat thalamus. *Eur J Physiol* 1991; 418(Suppl 1):R20.

Hutchison WD, Lühn MAB and Schmidt RF. Responses of lateral thalamic neurons to algesic chemical stimulation of the cat knee joint. *Exp Brain Res* 1994; 101:452-464.

I

Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byassmith MG, Coghill RC, Gracely RH and Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63:55-64.

Ide LS. The fine structure of the perigeniculate nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1982; 210:317-334.

Iwata M, LeBlanc BW, Kadasi LM, Zera ML, Cosgrove RG and Saab CY. High-frequency stimulation in ventral posterolateral thalamus reverses electrophysiologic changes and hyperalgesia in a rat model of peripheral neuropathic pain. *Pain* 2011; 152:2505-2513.

J

Jabbur SJ and Towe AL. Effect of pyramidal tract activity on dorsal column nuclei. *Science* 1960; 132:547-548.

Jabbur SJ and Towe AL. Cortical excitation of neurons in dorsal column nuclei of cat, including an analysis of pathways. *J Neurophysiol* 1961; 24:499-509.

Jeanmonod D, Magnin M and Morel A. A thalamic concept of neurogenic pain. *Progr Pain Res* 1994a; 2:767-787.

Jeanmonod D, Magnin M and Morel A. Chronic neurogenic pain and the medial thalamotomy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994b; 83(23):702-707.

Jeanmonod D, Magnin M and Morel A. Lowthreshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 1996; 119:363-375.

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A and Siegemund M. Surgical control of thalamocortical dysrhytmia : I. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. *Thalamus and related systems* 2001; 1:71-79.

Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G and Martin E. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2012; 32(1):E1. doi: 10.3171/2011.10.FOCUS11248.

Jetté F, Côté I, Meziane HB and Mercier C. Effect of Single-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Hand Versus Leg Motor Area on Pain After Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]

Jia H, Xie YF, Xiao DQ and Tang JS. Involvement of GABAergic modulation of the nucleus submedius (Sm) morphine-induced antinociception. *Pain* 2004; 108(1-2):28-35.

Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, Qi LY and Frackowiak RSJ. Chronic and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci* 1991; 244(1309):39-44.

Jones EG. Some aspects of the organization of the thalamic reticular complex. *J Comp Neurol* 1975; 162:285-308.

Jones EG and Porter R. What is area 3a? *Brain Res* 1980; 203(1):1-43.

Jones EG. The thalamus. Plenum Press, New York. 1985.

Jones EG and Pons TP. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science* 1998; 282:1121-1125.

Jones EG. Synchrony in the interconnected circuitry of the thalamus and cerebral cortex. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1157:10–23.

Jones EG and Burton H. Cytoarchitecture and somatic sensory connectivity of thalamic nuclei other than the ventrobasal complex in the cat. *J Comp Neurol* 1974; 154(4):395-432.

Jones MW, Apkarian AV, Stevens RT and Hodge CJ Jr. The spinothalamic tract: an examination of the cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways in cats. *J Comp Neurol* 1987; 260(3):349-361.

K

Kaas JH, Florence SL and Jain N. Subcortical contributions to massive cortical reorganizations. *Neuron* 1999; 22:657-6560.

Katayama Y, Tsubokawa T, Hirayama T,cKido G, Tsukiyama T and Iio M. Response of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism to thalamic stimulation in humans as revealed by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6:637-641.

Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T and Yamamoto T. Corticospinal direct responses in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:50-59.

Katayama Y, Tsubokawa T and Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. *Stereotactic Funct Neurosurg* 1994; 62:295-299.

Katayama Y, Fukaya C and Yamamoto T. Post stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998; 89:585–591.

Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H and Fukaya C. Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77(1-4):183-186.

Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H and Fukaya C. Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87:121-123.

Kievit J and Kuypers HG. Basal forebrain and hypothalamic connection to frontal and parietal cortex in the Rhesus monkey. *Science* 1975; 187(4177):660-662.

Kim SH and Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50:355-363.

Kinnischtzke AK, Simons DJ and Fanselow EE. Motor Cortex Broadly Engages Excitatory and Inhibitory Neurons in Somatosensory Barrel Cortex. *Cereb Cortex* 2013; Mar 31.

Kitahata LM, Taub A and Kosaka Y. Lamina-specific suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* 1973; 38:4-11.

Kobaïter-Maarrawi S, Maarrawi J, Abou Zeid H, Samaha E, Okais N, Garcia-Larrea L and Magnin M. Stereotactic functional mapping of the cat motor cortex. *Behav Brain Res* 2011; 225(2):646-650.

Kobaïter-Maarrawi S, Maarrawi J, Saadé N, Garcia-Larrea L, Magnin M. Electrophysiological effects of epidural motor cortex stimulation (MCS) on somatosensory thalamic nucleus - a cat model of MCS. Neuromodulation in CNS: Bench to Bedside - Cleveland Clinic Center for Continuing Education; January 12, 2013 at AUB Campus, Beirut, Lebanon.

Kobaïter-Maarrawi S, Maarrawi J, Abou Zeid H, Fares N, Saadé N, Magnin M, Garcia-Larrea L. A cat model of motor cortex stimulation based on stereotactic mapping of motor cortex. 14th World Congress on Pain, International Association for the Study of Pain; August 27-31. Pain 2012, Milan – Italy.

Kobaïter-Maarrawi S et al. Electrophysioogical effects of motor cortex stimulation on the ventral posterior nuclei of the somatosensory thalamus. An experimental study on a cat model of motor cortex stimulation. 2013; In preparation

Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O and Brock M. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir* (Wien) 1999; 141(12):1295-1301.

Konietzny F, Perl ER, Trevino D, Light A and Hensel H. Sensory experiences in man evoked by intraneural electrical stimulation of intact cutaneous afferent fibers. *Exp Brain Res* 1981; 42:219-22.

Krames E. Spinal Cord Stimulation: Indications, Mechanism of Action, and Efficacy. *Curr Rev Pain* 1999; 3(6):419-426.

Künzle H. Thalamic projections from the precentral motor cortex in Macaca fascicularis. *Brain Res* 1976; 105(2):253-267.

Künzle H. Cortico-cortical efferents of primary motor and somatosensory regions of cerebral cortex in macaca fascicularis. *Neuroscience* 1978; 3:25-39.

Kupers RC, Gybels JM and Gjedde A. Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain* 2000; 87:295-302.

Kupers R and Kehlet H. Brain imaging of clinical pain states: a critical review and strategies for future studies. *Lancet Neurol* 2006; 5:1033-1044.

Kupers R, Lonsdale MN, Aasvang E and Kehlet H. A positron emission tomography study of wind-up pain in chronic postherniotomy pain. *Eur J Pain* 2011; 15(7):698.e1-16.

L

Lazorthes Y, Sol JC, Fowo S, Roux FE, and Verdie JC. Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(2):37–44.

Le Bars D, Dickenson AH and Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979a; 6:283-304.

Le Bars D, Dickenson AH and Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II, Lack of effect on non-convergent neurons, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979b; 6:305-327.

Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Rev* 2002; 40(1-3): 29-44.

Lee BH, Se-Hun Park SH, Won R, Park YG and Sohn JH. Antiallodynic effects produced by stimulation of the periaqueductal gray matter in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters* 2000; 291:29-32.

Lee SH, George EC and Simons DJ. Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nat Neurosci* 2008; 11(12):1430-1438.

Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I and Nguyen JP. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2004a; 34:91-95.

Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y and Nguyen JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004b; 75:612-616.

Leichnetz GR. Afferent and efferent connections of the dorsolateral precentral gyrus (area 4, hand/arm region) in the macaque monkey, with comparisons to area 8. *J Comp Neurol* 1986; 254(4):460-492.

Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO and Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989; 496:357-360.

Lenz FA, Seike M, Lin YC, et al. Neurons in the area of human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli. *Brain Res* 1993a; 623:235-240.

Lenz FA, Seike M and Richardson RT, et al. Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol* 1993b; 70:200-212.

Lenz FA, Kwan HC, Martin R, Tasker R, Richardson RT and Dostrovsky JO. Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *J Neurophysiol* 1994a; 72: 1570-1587.

Lenz FA, Gracely RH, Hope EJ, et al. The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. *Pain* 1994b; 59:119-125.

Lenz FA, Gracely RH and Rowland LH, Dougherty PM. A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond to painful mechanical stimuli. *Neurosci Lett* 1994c; 180:46-50.

Levitt M, Carreras M, Liu CN and Chambers WW. Pyramidal and extrapyramidal modulation of somatosensory activity in gracile and cuneate nuclei. *Arch Ital Biol* 1964; 102:197-229.

Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA and Belzberg AJ. Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain* 2000; 85:493-502.

Li CY, Song YH, Higuera ES and Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004; 24:8494-8499.

Lim J, Lim G, Sung B, Wang S and Mao J. Intrathecal midazolam regulates spinal AMPA receptor expression and function after nerve injury in rats. *Brain Res* 2006; 1123:80-88.

Lima MC and Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008; 70(24):2329-2337.

Lindblom UF and Ottosson JO. Influence of pyramidal stimulation upon the relay of coarse cutaneous afferents in the dorsal horn. *Acta Physiol Scand* 1957; 38(3-4):309-318.

Lindblom U, Tapper N and Wiesenfeld Z. The effect of dorsal column stimulation on the nociceptive response of dorsal horn cells and its relevance for pain suppression. *Pain* 1977; 4:133-144.

Liu CN, Wall PD, Ben-Dor E, Michaelis M, Amir R and Devor M. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 2000; 85:503-521.

Livingston A and Phillips CG. Maps and thresholds for the sensorimotor cortex of the cat. *Quart J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1957; 42(2):190-205.

Lloyd DPC. The spinal mechanism of the pyramidal system in cats. *J Neurophysiol* 1941; 4:525-546.

Lucier GE, Rüegg DC and Wiesendanger M. Responses of neurones in motor cortex and in area 3A to controlled stretches of forelimb muscles in cebus monkeys. *J Physiol* 1975; 251(3):833-853.

Lund RD and Webster KE. Thalamic afferents from the dorsal column nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J Comp Neurol* 1967a; 130:301-312.

Lund RD and Webster KE. Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J Comp Neurol* 1967b; 130:313-328.

Lundberg A and Voorhoeve PE. Pyramidal activation of interneurones of various spinal reflex arcs in the cat. *Experientia (Basel)* 1961; 17:46-47.

Lundberg A and Voorhoeve P. Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiol Scand* 1962; 56:201-219.

Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21:1868-1875.

M

Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B and Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007a; 69(9):827-834.

Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B and Garcia-Larrea L. Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain* 2007b; 127:183-194.

Maarrawi J, Mertens P, Peyron R, Garcia-Larrea L and Sindou M. Functional exploration for neuropathic pain. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2011; 37:25-63.

MacKibben PS and Wheelis DR. Experiments on the motor cortex of the cat. *J comp Neurol* 1932; 56:373-388.

Mao J, Mayer DJ and Price DD. Patterns of increased brain activity indicative of pain in a rat model of peripheral mononeuropathy. *J Neurosci* 1993; 13:2689-2702.

Matos FF, Rollema H, Brown JL, Basbaum AI. Do opioids evoke the release of serotonin in the spinal cord? An in vivo microdialysis study of the regulation of extracellular serotonin in the rat. *Pain* 1992; 48(3):439-447.

Mayer DJ and Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 1976; 2:379-404.

Mazars G, Merienne L, and Cioloca C. Stimulations thalamiques intermittentes antalgiques. *Note Prelim Rev Neurol* 1973; 128:273–279.

Mazars G, Merienne L, and Cioloca C. Traitement de certains types de douleurs par des stimulateurs thalamiques implantables. *Neuro-Chirurgie* 1974; 2:117-124.

Mazars GJ, Merienne L and Cioloca C. Contribution of thalamic stimulation to the physiopathology of pain. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D, eds. Advances in pain research and therapy, vol. 1. New York: Raven Press. 1976; 483-485.

Mazars G, Merienne L and Cioloca C. Present state of pain surgery. [Article in French]. *Neurochirurgie*. 1976; 22(1):5-164.

McGuinness CM and Krauthamer GM. The afferent projections to the centrum medianum of the cat as demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Brain Res* 1980; 184(2):255-269.

Mehler WR. The mammalian 'pain tract' in phylogeny. *Anat Rec* 1957; 127:332.

Mehler WR. The posterior thalamic region in man. *Confin Neurol* 1966, 27:18-29.

Melzack R and Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699): 971-979.

Merskey H and Bogduk N. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms*. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage". IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk 2nd ed. Seattle: IASP-Press. 1994; pp 209-214.

Mertens P, Nuti C, Sindou M, Guenot M, Peyron R, Garcia-Larrea L and Laurent B. Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73(1-4):122-125.

Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121:1013-1052.

Meyerson BA, Lindblom U, Linderoth B, Lind G and Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* (Wien) 1993; 58:150-153.

Meyerson B. Motor cortex stimulation-effective for neuropathic pain but the mode of action remains elusive. *Pain* 2005; 118:6-7.

Michel D, Laurent B, Convers P, Garcia- Larrea L, Le Bas JF, Mauguière F et al. Cortical pain. Clinical, electrophysiologic and topographic study of 12 cases. *Rev Neurol* (Paris) 1990; 146:405-414.

Miki K, Iwata K, Tsuboi Y, Sumino R, Fukuoka T, Tachibana T, Tokunaga A and Noguchi K. Responses of dorsal column nuclei neurons in rats with experimental mononeuropathy. *Pain* 1998; 76(3):407-415.

Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57:1-164.

Miron D, Duncan GH and Bushnell MC. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 1989; 39(3):345-352.

Modesti LM and Waszak M. Firing pattern of cells in human thalamus during dorsal column stimulation. *Appl Neurophysiol* 1975; 38:251-258.

Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H and Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724-6731.

Morecraft RJ, McNeal DW, Stilwell-Morecraft KS et al. Amygdala interconnections with the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 2007; 500:134-165.

Morel A, Magnin M and Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 1997; 387(4):588-630.

Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 1957; 20(4):408-434.

Mufson EJ and Mesulam MM. Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J Comp Neurol* 1984; 227(1):109-120.

Myasnikov AA, Dykes RW and Leclerc SS. Correlating cytoarchitecture and function in cat primary somatosensory cortex: the challenge of individual differences. *Brain Res* 1997; 750(1-2):95-108.

N

Nadeau SE, Ferguson TS, Valenstein E, Vierck CJ, Petruska JC, Streit WJ and Ritz LA. Neurosciences medicales. Eds. Elsevier / Masson. Collection: Campus reference. 2006; 569pp.

Namba S and Nishimoto A. Stimulation of internal capsule, thalamic sensory nucleus (VPM) and cerebral cortex inhibited deafferentation hyperactivity provoked after gasserian ganglionectomy in cat. *Acta Neurochir Suppl* 1988; 42:243-247.

Newman HM, Stevens RT and Apkarian AV. Direct spinal projections to limbic and striatal areas: anterograde transport studies from the upper cervical spinal cord and the cervical enlargement in squirrel monkey and rat. *J Comp Neurol* 1996; 365(4):640-658.

Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpenter A, Fontaine D et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999; 82: 245-251.

Nguyen JP, Lefaucher JP, Le Guerinel C et al. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res* 2000; 31(3):263-265.

Nieoullon A and Rispal-Padel L. Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain Research* 1976; *105(3):405–422*.

Nizard J, Raoul S, Nguyen JP and Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14(77):237-246.

Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M and Mertens P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 2005; 118(1-2):43–52.

O

Oakley JC and Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(22):2574-2583.

Ochoa J and Torebjörk E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol* 1989; 415:583-599.

Ogden TE. Cortical control of thalamic somatico-sensory delay nuclei. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1960; 12:621-634.

Ohtani M, Kekuchi H, Kitahata LM, Taub A, Toyooka H, Hanaoka K and Dohi S. Effects of kétamine on nociceptive celles in the medial medullary reticular formation of the cat. *Anesthesiology* 1979; 51:414-417.

Oswaklo-Cruz E and Tsouladze S. Induction of activity in the anterior sigmoid gyrus of cat by stimulation of muscular or cutaneous nerves. *J Physiol (Paris)* 1957; 49:327-329.

Owen SL, Green AL, Stein JF and Aziz TZ. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain* 2006a; 120:202–206.

Owen SL, Green AL, Nandi D, Bittar RG, Wang S and Aziz TZ. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neuromodulation* 2006b; 9(2):100-106.

Owen SL, Green AL, Nandi DD, Bittar RG, Wang S and Aziz TZ. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(Pt 2):111-116.

P

Padel Y and Relova JL. Somatosensory reponses in the cat motor cortex I. Identification and course of an afferent pathway. *J Neurophysiol* 1991; 66(6):2041-2058.

Pagano RL, Assis DV, Clara JA, Alves AS, Dale CS, Teixeira MJ, Fonoff ET and Britto LR. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: A profile of neuronal activation. *Eur J Pain* 2011; 15(3):268.e1-14.

Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ and Britto LRG. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. *Pain* 2012; 153(12):2359-2369.

Pagni CA and Canavero S. Functional thalamic depression in a case of reversible central pain due to a spinal intramedullary cyst: case report. *J Neurosurg* 1995; 83:163-165.

Paillard J. The patterning of skilled movements. In J Fieds, Magoun H.W. and Hall V.E. (Eds), *handbook of Physioogy. Neurophysioogy III,* Amer Physio Soc, Washington, D.C. 1960; pp. 1679-1708.

Palecek J, Paleckova V and Willis WD. Fos expression in spinothalamic and postsynaptic dorsal column neurons following noxious visceral and cutaneous stimuli. *Pain* 2003; 104(1-2):249-257.

Panerai AE, Sacerdote P, Bianchi M, Brini A and Mantegazza P. Brain and spinal cord neuropeptides in adjuvant induced arthritis in rats. *Life Sci* 1987; 41(10):1297-1303.

Pappas CL and Strick PL. Physiological demonstration of multiple representation in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol 1981a;* 200(4):481–490.

Pappas CL and Strick PL. Anatomical demonstration of multiple representation in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 1981b; 200(4): 491-500.

Per Roland, Cortical representation of pain. *TINS* 1992; 15:3-5.

Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM and Hansson P. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999; 83(3):459-470.

Petrovic P and Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002; 95(1-2): 1-5.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F and Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995; 62:275-286.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D and Laurent B. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 1998; 121(Pt 2):345-356.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Mertens P, Costes N, Mauguière F, Michel D, Sindou M and Laurent B. Temporal pattern of cerebral blood flow (CBF) in patients with electrical motor cortex stimulation (MCS) for pain control. Society for Neuroscience, Miami, October 1999a.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguière F, Michel D and Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans : sensory and attentional networks. *Brain* 1999b; 122(Pt 9):1765-1780.

Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Richard A, Manet L et al. Parietal and cingulated processings in central pain. A positron emission tomography (PET) study of one original case. *Pain* 2000a; 84:77-87.

Peyron R, Laurent B and Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000b; 30:263-288.

Peyron R, Schneider F, Faillenot I, Convers P, Barral FG, Garcia-Larrea L, Laurent B. An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 2004; 63(10):1838-1846.

Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B and Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 2007; 34(1):310-321.

Peyron R, Faillenot I, Pomares FB, Le Bars D, Garcia-Larrea L and Laurent B. Mechanical allodynia in neuropathic pain. Where are the brain representations located? A positron emission tomography (PET) study. *Eur J Pain* 2013 Mar 27. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00307.x. [Epub ahead of print]

Pons TP and Kaas JH. Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 1986; 248(3):313-335.

Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M and Nichelli P. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems ? *J Neurosci* 2002; 22:3206-3214.

Powell TP and Cowan WM. The interpretation of the degenerative changes in the intralaminar nuclei of the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30(2): 140-153.

R

Radhakrishnan V, Tsoukatos J, Davis KD, Tasker RR, Lozano AM and Dostrovsky JO. A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain* 1999; 80: 567-575.

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B and Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulated but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277(5328):968-971.

Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(2): 195-204.

Ralston HJ 3rd. Pain and the primate thalamus. *Prog Brain Res* 2005; 149:1-10.

Ramcharan EJ, Gnadt JW and Sherman SM. Burst and tonic firing in thalamic cells of unanesthetized, behaving monkeys. *Vis Neurosci* 2000; 17(1):55-62.

Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Unterberg A and Tronnier VM. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. *Pain* 2006; 121:43-52.

Rezai AR, Lozano AM, Crawley AP, Joy ML, Davis KD, Kwan CL et al. Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Technical note. *J Neurosurg* 1999; 90:583-590.

Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D and Chodakiewitz J. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 1991; 74: 415-421.

Rinvik E. The corticothalamic projection from the pericruciate and coronal gyri in the cat. An experimental study with silver-impregnation methods. *Brain Res* 1968; 10(2):79-119.

Rinvik E. "Organization of thalamic connections from motor and somatosensory cortical areas in the cat," in: Corticothalamic Projections and Sensorimotor Activities, (T. Frigyesi, E. Rinvik, and M. Yahr, eds.), New York. 1972; pp. 57-87.

Rosso T, Aglioti SM, Zanette G, Ischia S, Finco G, Farina S et al. Functional plasticity in the human primary somatosensory cortex following acute lesion of the anterior lateral spinal cord: neurophysiological evidence of short-term cross-modal plasticity. *Pain* 2003; 101:117-127.

Rouiller EM, Tanné J, Moret V, Kermadi I, Boussaoud D and Welker E. Dual morphology and topography of the corticothalamic terminals originating from the primary, supplementary motor, and dorsal premotor cortical areas in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998; 396(2):169-185

Rouiller EM and Welker E. A comparative analysis of the morphology of corticothalamic projections in mammals. *Brain Res Bull* 2000; 53(6):727-741.

Rusina R, Vaculin S, Yamamotova A, Barek S, Dvorakova H and Rokyta R. The effect of motor cortex stimulation in deafferentated rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26:83-88.

S

Saadé NE, Tabet MS, Atweh SF and Jabbur SJ. Modulation of segmental mechanisms by activation of a dorsal column brainstem spinal loop. *Brain Res* 1984; 310(1):180-184.

Saadé N, Atweh AF, Tabet MS and Jabbur SJ. Inhibition of nociceptive withdrawal flexion reflexes through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 1985a; 335(2):306-308.

Saadé NE, Tabet MS, Banna NR, Atweh SF and Jabbur SJ. Inhibition of nociceptive evoked activity in spinal neurons through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 1985b; 339(1):115-118.

Saadé NE, Tabet MS, Soueidan SA, Bitar M, Atweh SF and Jabbur SJ. Supraspinal modulation of nociception in awake rats by stimulation of the dorsal column nuclei. *Brain Res* 1986; 369(1-2):307-310.

Saadé NE, Atweh SF, Privat A and Jabbur SJ. Inhibitory effects from various types of dorsal column and raphe magnus stimulations on nociceptive withdrawal flexion reflexes. *Brain Res* 1999; 846(1):72-86.

Saadé NE, Kafrouni AI, Saab CY, Atweh SF and Jabbur SJ. Chronic thalamotomy increases pain-related behavior in rats. *Pain* 2000; 83(3):401-409.

Saadé NE, Baliki M, El-Khoury C, Hawwa N, Atweh SF, Apkarian AV and Jabbur SJ. The role of the dorsal columns in neuropathic behavior: evidence for plasticity and non-specificity. *Neuroscience* 2002; 115(2):403-413.

Saitoh Y, Shibata Y and Mashimo T. Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 1999; 353:212.

Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, Hirata M, Mashimo T and Yoshimine T. Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: report of eight cases. *J Neurosurg* 2000; 92:150–155.

Saitoh Y, Kato A, Ninomiya H, Baba T, Shibata M, Mashimo T and Yoshimine T. Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87:149-152

Saitoh Y and Yoshimine T. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(Pt 2): 51-56.

Sakata H and Miyamato J. Topographic relationship between the receptive fields of neurons in the motor cortex and the movements elicited by focal stimulation in freely moving cats. *Jap J Physiol* 1968; 18:489-507.

Sceniak MP and Maciver MB: Cellular actions of urethane on rat visual cortical neurons in vitro. *J Neurophysiol* 2006; 95:3865-3874.

Schott B, Laurent B and Mauguière F. Thalamic pain: critical study of 43 cases. [Article in french]. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142(4):308-315.

Schott GD. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(4):329-333.

Seki K, Perlmutter L and Fetz E. Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nature Neuroscience* 2003; 6:1309-1316.

Senapati AK, Huntington PJ and Peng YB. Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. *Brain Res* 2005; 1036:173-179.

Sherington C. *The Integrative Action of the Nervous System*. 1906; New Haven, CT: Yale Univ. Press (1947 ed).

Sherman SM. A wake-up call from the thalamus. *Nat Neurosci* 2001; 4(4):344-346.

Shimizu T. Structure and function of nociceptive neuronal receptors. *Nippon Rinsho* 2005; 63(10): 1713-1719.

Sindou M, Mertens P and Wael M. Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries:long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 2001; 92(1-2):159-171.

Snider R.S. and Niemer W.T. 1961. A stereotaxic atlas of the cat brain. The university of Chicago Press.

Sokoloff L, Porter A, Roland P, Wise O, Frakowiack RH, Jones T, Raichle ME, Fox P and Plum F. General discussion. In: Chadwick C, Derek J, Whelan J, editors. Exploring brain functional anatomy with positron emission, Ciba Foundation Symposium, London: Wiley and Sons, 1991. pp. 43-56.

Sol JC, Casaux J, Roux FE, et al. Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: correlations between pain relief and functional imaging studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77:172–176.

Son UC, Kim MC, Moon DE and Kang JK. Motor cortex stimulation in a patient with intractable complex regional pain syndrome type II with hemibody involvement. Case report. *J Neurosurg* 2003; 98(1):175-179.

Sorkin LS, McAdoo DJ and Willis WD. Stimulation in the ventral posterior lateral nucleus of the primate thalamus leads to release of serotonin in the lumbar spinal cord. *Brain Res* 1992; 581:307-310.

Spetea M, Rydelius G, Nylander I, et al. Alteration in endogenous opioid systems due to chronic inflammatory pain conditions. *Eur J Pharmacol* 2002; 435(2-3):245-252.

Stacher G, Abatzi TA, Schulte F, Schneider C, Stacher-Janotta G, Gaupmann G, Mittelbach G, and Steinringer H. Naloxone does not alter the perception of pain induced by electrical and thermal stimulation of the skin in healthy humans. *Pain* 1988; 34(3):271-276.

Steriade M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci* 1999; 22(8):337-345.

Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 2000; 101:243-276.

Steriade M. To burst, or rather, not to burst. *Nat Neurosci* 2001; 4(7):671.

Stevens RT, London SM and Apkarian AV. Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res* 1993; 631:241-246.

Strick PL. Anatomical analysis of ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. *J Neurophysiol* 1976; 39:1020–1031.

Sugimoto T, Bennett GJ and Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990; 42:205-213.

Sun H, Ren K, Zhong CM, Ossipov MH, Malan TP, Lai J and Porreca F. Nerve injury-induced tactile allodynia is mediated via ascending spinal dorsal column projections. *Pain* 2001; 90(1-2):105-111.

Svensson P, Johannsen P, Jensen TS, Arend-Nielsen L, Nielsen J, Stodkilde-Jorgersen H, et al. A cerebral representation of graded painful phasic and tonic heat in humans: a positron emission tomography stimuli. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, Eds. Processings of the 8th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol.8 Seattle: IASP Press. 1997; pp.867-878.

T

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC and Duncan G. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251:1355-1358.

Tanaka D Jr, Sakai ST and Górska T. Corticothalamic projections from postcruciate area 4 in the dog. *J Comp Neurol* 1983; 214(1):17-31.

Tang JS, Qu CL and Huo FQ. The thalamic nucleus submedius and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway. *Prog Neurobiol* 2009; 89(4):383-389.

Tasker RR. Identification of pain processing systems by electrical stimulation of the brain. *Hum Neurobiol* 1982;1(4):261-272.

Tasker RR. Thalamotomy. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1:841-864.

Thomas RJ. Excitatory amino acids in health and disease. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1279-1289.

Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T et al. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain : a Positron Emission Tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999; 45:40-47.

Towe AL and Jabbur SJ. Cortical inhibition of neurons in dorsal column nuclei of cat. *J Neurophysiol* 1961; 24:488-498.

Tran TD, Inui K, Hoshiyaama M, Lam K and Kakigi R. *Pain* 2002; 95:125-131.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18):1630-1635.

Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y and Moriyasu N. Diencephalic modulation of activities of raphe-spinal neurons in the cat. *Exp Neurol* 1981; 74(2):561-572.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T and Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991a; 14(1):131-134.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T and Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl* (Wien) 1991b; 52: 137-139.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T and Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993a; 78(3): 393-401.

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Maejima S, Koyama S and Fujii M. Treatment of deafferentation pain with thalamic and motor cortex stimulation: possible role of reorganization of neural circuits. VIIth World Congress on Pain. Book of Abstracts, IASP Publications, Seattle, 1993b, pp. 504-505.

Tsumoto T, Nakamura S and Iwama K. Pyramidal tract control over cutaneous and kinesthetic sensory transmission in the cat thalamus. *Exp Brain Res* 1975; 22(3):281-294.

Turnbull IM, Shulman R and Woodhurst WB. Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 1980; 52:486-493.

V

Vaculin S, Franek M, Yamamotova A and Rokyta R. Motor cortex stimulation in rats with chronic constriction injury. *Exp Brain Res* 2008; 185:331–335.

Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P and Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis. *Pain* 2004; 109:399-408.

Vicario DS, Martin JH and Ghez C. Specialized subregions in the cat motor cortex: a single unit analysis in the behaving animal. *Exp Brain Res* 1983; 51:351-367.

Viisanen H and Pertovaara A. Antinociception by motor cortex stimulation in the neuropathic rat: does the locus coeruleus play a role? *Exp Brain Res* 2010a; 201:283-296.

Viisanen H and Pertovaara A. Roles of the rostroventromedial medulla and the spinal 5-HT1A receptor in descending antinociception induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. *Neurosc Lett* 2010b; 476:133–137.

Vilela Filho O. Thalamic ventrobasal stimulation for pain relief. Probable mechanisms, pathways and neurotransmitters. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52(4):578-584.

Vogt BA, Derbyshire S and Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MRI imaging. *Eur J Neurosci* 1996; 8:1461-1473.

Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulated gyrus. *Nature reviews Neuroscience* 2005; 6:533-544.

W

Wall PD. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiol (Lond)* 1967; 188:403-423.

Wallace BA, Ashkan K and Benabid A L. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15:343-357.

Waxman SG and Hains BC. Fire and phantoms after spinal cord injury: Na+ channels and central pain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 207-215.

White FA and Kocsis JD. A-fiber sprouting in spinal cord dorsal horn is attenuated by proximal nerve stump encapsulation. *Exp Neurol* 2002; 177:385-395.

Wiech K, Farias M, Kahane G, Shackel N, Tiede W and Tracey I. An fMRI study measuring analgesia enhanced by religion as a belief system. *Pain* 2008; 139(2):467-476.

Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* 2009; 47(3):987-994.

Willis WD, Gerhart KD, Willcockson WS, Yezierski RP, Wilcox TK and Cargill CL. Primate raphe- and reticulospinal neurons: effects of stimulation in periaqueductal gray or VPLc nucleus. *J Neurophysiol* 1984; 51:467-480.

Willis WD. The pain system. Basel: Karger, 1985.

Willis WD and Coggeshall RE. Sensory mechanisms of the spinal cord, 2nd ed. New York: Plenum Press, 1991.

Willis WD and Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14(1):2-31.

Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ and Westlund KN. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(14):7675-7679.

Witting N, Kupers RC, Svensson P and Jensen TS. A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 2006; 120(1-2):145-154.

Woods TM, Cusick CG, Pons TP, Taub E and Jones EG. Progressive transneuronal changes in the brainstem and thalamus after long-term dorsal rhizotomies in adult macaque monkeys. *J Neurosci* 2000; 20:3884-3899.

Woolsey CN, Marshall WH and Brad P. Representation of cutaneous tactile sensibility in the cerebral cortex of the monkey as indicated by evoked potentials. *Bulls Johns Hopkins Hosp* 1942; 70:399-431.

Woolsey CN. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In Harlow H.F. and Woolsey C.N. (Eds). *Biological and Biochemical Basis of Behaviour,* University of Wisconsin Press, Madison, Wisc. 1958; pp. 63-81.

Woosley TA and Van der Loos H. The structural organization of layer IV of the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. *Brain Res* 1970; 17: 205-242.

Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, Weerahandi HM et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002; 22:7746-7753.

Y

Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T and Tsubokawa T. Pharmacological classification of central pot-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997; 72:5-12.

Yezierski RP, Gerhart KD, Schrock BJ and Willis WD. A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol* 1983; 49(2):424-441.

Yokota T, Asato F, Koyama N, Masuda T and Taguchi H. Nociceptive body representation in nucleus ventralis posterolateralis of cat thalamus. *J Neurophysiol* 1988; 60(5):1714-1727.

Yokota T. Thalamic mechanism of pain: shell theory of thalamic nociception. *Jpn J Physiol* 1989; 39:335-348.

Z

Zhao P, Waxman SG and Hains BC. Sodium channel expression in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus after peripheral nerve injury. *Mol Pain* 2006; 2:27.

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, and Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293(5528):311-315.