

THESE

Présentée devant

L'Université Claude Bernard – Lyon 1

Pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR

Mention : NEUROSCIENCES

Par

Bérengère HOUZÉ

**PLASTICITE CORTICALE ET EFFET
ANTALGIQUE DE LA NEUROSTIMULATION**

Soutenue publiquement le 6 juin 2011 devant le jury composé de :

P. DERAMBURE

A. FARNE

L. GARCIA-LARREA (Directeur de thèse)

M. MAGNIN (Directeur de thèse)

F. MAUGUIERE

I. MERLET (Rapportrice)

L. PLAGHKI (Rapporteur)

P. RAINVILLE (Invité)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. A. Bonmartin

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

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 le Professeur I. Daniel
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. Collignon
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. Guiderdoni
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1	Directeur : M. P. Fournier
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. Pignault
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. Coulet
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur J-C. Augros
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. Bernard

Chacun cherche sa route; nous cherchons la nôtre et nous pensons que le jour où le règne de la liberté et de l'égalité sera arrivé, le genre humain sera heureux.

Louise Michel

A maman,

femme exceptionnelle sans qui je ne serais jamais allée aussi loin, les mots ne suffiront pas pour exprimer tout ce que je ressens pour toi

A mon père,

homme que je connais si peu mais que j'apprends à connaître petit à petit

A mes frères,

protecteurs et titilleurs

A Gaël,

mon âme, qui a su trouver les mots, les gestes et les silences ... « A cœur vaillant, rien d'impossible »

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe INSERM Intégration Centrale de Lyon du Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon, dirigée par Monsieur Luis Garcia-Larrea.

Je remercie la Région Rhône-Alpes du soutien financier qu'elle m'a apporté pendant ces trois années de thèse. Je remercie également la Fondation APICIL, la Fondation de la Recherche Médicale et NRJ pour leur soutien financier alloué au laboratoire qui m'a permis de réaliser cette thèse avec des équipements sophistiqués.

Je tiens à remercier

Messieurs Luis Garcia-Larrea et Michel Magnin, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse dans l'équipe, pour votre intelligence, votre sagesse, votre excellence, votre savoir-faire, vos connaissances, votre humour et enfin votre soutien, tant professionnel que personnel ainsi que vos mots face à un caractère comme le mien qui peut s'avérer difficile,

Madame Isabelle Merlet et Monsieur Léon Plaghki, pour votre gentillesse et pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi que Messieurs François Mauguière, Pierre Rainville, Philippe Derambure, et Alessandro Farné qui m'ont fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury,

Le Dr Nathalie André-Obadia, collaboratrice majeure de cette thèse ; merci beaucoup Nathalie pour ta gentillesse, ton approche clinique et ton expertise de la rTMS,

Caroline, pour ton amitié, tes paroles, ton soutien, et ton humour,

Hélène, Maud, Stéphanie et Taïssia, pour vos conseils, Ghis pour ton côté déluré qui nous fait tant rire,

Les « petits » de l'équipe, anciens et actuelle, Florian, Audran et Maïté, pour vos « détournements », votre débilité et nos fous rires,

Aurore, pour ta fidèle amitié qui m'est si chère,

Mes amis Orléanais, Toulousains-Tarnais et Lyonnais, sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui,

La Forge aux Légendes, que nos esprits créatifs poursuivent inlassablement à créer ces chimères médiévales.

Table des matières

Résumé	1
Introduction Générale	2
Chapitre 1 : Le système somatosensoriel	6
Introduction	7
I. Fibres sensibles afférentes et récepteurs périphériques	8
1.1. Les fibres myélinisées de gros calibre $A\alpha$	8
1.2. Les fibres myélinisées de gros calibre $A\beta$	9
1.3. Les fibres myélinisées de moyen calibre $A\delta$	11
1.4. Les fibres amyéliniques de petit calibre C.....	12
II. La moelle épinière : voie d'entrée des fibres afférentes sensibles dans le système nerveux central.....	13
2.1. Ganglion rachidien et zone d'entrée de la corne dorsale	13
2.2. Organisation spinale.....	15
III. Faisceaux de projections spinaux	17
3.1. La voie lemniscale.....	18
3.1.1. Les colonnes dorsales	18
3.1.2. Les noyaux gracilis et cuneatus	18
3.2. La voie spinocervicale	20
3.3. La voie antéro-latérale.....	20
3.3.1. Le faisceau spino-réticulaire.....	20
3.3.2. Le faisceau spino-mésencéphalique.....	21
3.3.3. Le faisceau spino-thalamique.....	21
IV. Le thalamus somatosensoriel	23
4.1. Description	23
4.2. Somatotopie dans les noyaux VPL et VPM	25
V. Le cortex.....	27
5.1. L'aire somatosensorielle primaire S1	27
5.1.1. Description générale	27
5.1.2. Les connexions en provenance du thalamus.....	29
5.1.3. Les connexions intracorticales	30
5.2. L'aire somatosensorielle secondaire S2	31

Table des matières

5.2.1.	Description.....	31
5.2.2.	Afférences thalamiques	32
5.2.3.	Connexions intra corticales.....	33
Chapitre 2 : Somatotopie dans S1 chez l'Homme.....		34
Introduction.....		35
I. Méthodes de localisation fonctionnelle		35
1.1.	Rappels méthodologiques sur les techniques d'imagerie fonctionnelle.....	35
1.2.	Rappels méthodologiques sur les techniques électrophysiologiques	36
1.2.1.	L'électro-encéphalographie (EEG) et la magnéto-encéphalographie (MEG)	37
1.2.2.	Les potentiels (ou champs) évoqués.....	38
1.2.3.	Localisation des sources	40
II. Représentation somatotopique de la main dans S1		43
2.1.	Apports de l'imagerie fonctionnelle.....	43
2.2.	Apports de l'électrophysiologie	44
2.2.1.	Topographie des PES et localisation des sources.....	44
2.2.2.	Evaluation de la somatotopie par PES	50
Chapitre 3 : Plasticité et somatotopie somesthésique		53
Introduction.....		54
I. Plasticité de la somatotopie		54
1.1.	Plasticité de la somatotopie dans S1	55
1.1.1.	Plasticité corticale à court-terme.....	55
1.1.2.	Plasticité corticale à long-terme.....	57
1.1.3.	Etendue de la plasticité.....	60
1.2.	Plasticité de la somatotopie dans le thalamus.....	61
II. Plasticité de la somatotopie et douleur neuropathique.....		63
Chapitre 4 : rTMS & douleur.....		66
I. Principes généraux de la TMS et de la rTMS.....		67
1.1.	La stimulation magnétique transcrânienne –TMS	67
1.1.1.	Description.....	67
1.1.2.	Utilisation de la TMS pour l'étude du système moteur	69
1.2.	La stimulation magnétique transcrânienne répétitive – rTMS	72

Table des matières

1.2.1.	Paradigmes de stimulation	73
1.2.2.	rTMS assistée par neuro-navigation	75
1.2.3.	Applications thérapeutiques de la rTMS.....	75
II.	Effets antalgiques de la rTMS.....	76
2.1.	Douleurs neuropathiques	76
2.2.	Douleur aiguë.....	78
Chapitre 5 : Etude n°1		80
Chapitre 6 : Etude n°2.....		84
Chapitre 7: Discussion.....		88
I.	Limitations et validation techniques.....	89
1.1.	La modélisation dipolaire	89
1.2.	Spécificité de la stimulation magnétique trans-crânienne du cortex moteur	94
II.	Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issus de l'aire 3b ou des aires 1-2	95
2.1.	Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issu de l'aire 3b	95
2.2.	Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issu de l'aire 1-2.....	97
III.	Induction d'une plasticité par rTMS	98
3.1.	Similitudes entre plasticité synaptique et effets induits par rTMS.....	98
3.2.	Processus sous-tendant la plasticité de S1 ?.....	99
IV.	Effet différentiel de la rTMS sur la plasticité selon le mode de stimulation	101
4.1.	Influence du nombre de stimulations magnétiques corticales	101
4.2.	Influence des stimulations périphériques somesthésiques pendant la stimulation magnétique corticale	102
4.3.	Influence neuro-anatomique des sites de stimulation choisis	103
4.4.	Influence du profil génétique sur la capacité plastique cérébrale	104
V.	Effet antalgique de la neurostimulation.....	105
Bibliographie		107

Résumé

Ce travail de thèse a pour principal objectif d'évaluer, au moyen de l'électro-encéphalographie de haute densité (EEG-HD), la plasticité de la représentation somato-sensorielle de la main chez l'Homme induite par neurostimulation non-invasive.

Cette étude a pris sa source dans le constat que la stimulation cérébrale du cortex moteur représente une alternative thérapeutique efficace pour les patients qui souffrent de douleurs neuropathiques pharmaco-résistantes. Les mécanismes responsables de l'analgésie induite par la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive (rTMS) sont encore mal connus, mais la séduisante hypothèse selon laquelle la stimulation du cortex moteur pouvait induire une plasticité dans le cortex somatosensoriel a été évoquée. Nos travaux de thèse s'attachent à déterminer, chez le sujet sain, les effets de la rTMS réalisée en regard de l'aire motrice de la main sur sa représentation somatotopique dans le cortex somatosensoriel.

Dans le **premier chapitre** de ce document nous décrivons les réseaux anatomiques de transmission et perception somesthésique, avant de revoir dans le **Chapitre 2** la littérature pertinente sur la représentation somatotopique du cortex sensoriel primaire (S1). De nombreuses études démontrent que cette représentation n'est nullement figée, mais peut au contraire évoluer suite à des lésions somatosensorielles sous-corticales ou corticales ; la littérature spécifique à ce phénomène de plasticité post-lésionnelle est revue dans le **Chapitre 3**, ainsi que les données suggérant le rôle de cette plasticité dans le développement de douleurs neuropathiques. Les patients souffrant de ce type de douleurs peuvent avoir recours à la stimulation du cortex moteur, notamment au moyen de techniques non invasives comme la rTMS. Les particularités techniques et les effets physiologiques de cette méthode sont tout d'abord présentés dans le **Chapitre 4**, avant d'exposer les effets analgésiques de la rTMS.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse sont exposés sous forme d'articles (**Chapitres 5 & 6**). Nous avons dans un premier temps cherché à déterminer une méthodologie robuste qui permet d'évaluer la représentation somatotopique de la main à l'aide des Potentiels Evoqués Somesthésiques (PES) obtenus par la stimulation de quatre sites distincts de la main (*Auriculaire–Pouce–Nerf Cubital–Nerf Radial*). La détermination de la représentation corticale de la main dans S1 était plus reproductible et robuste sur les réponses précoces de l'aire 3b (*N20/P20*) que sur celle des aires 1-2 (*P45*). Une estimation adéquate de l'étendue de la main basée sur le couple « pouce – nerf cubital » était possible avec 64 et 128 électrodes. Lorsque l'étendue de la main était considérée avec le couple de stimulation standard « auriculaire – pouce », le plus haut niveau d'échantillonnage spatial était nécessaire. C'est pourquoi nous avons choisi le premier couple pour l'étude des possibles changements de la représentation corticale de la main suite à l'application de la rTMS, sous deux modalités distinctes (20 Hz et mode theta-burst intermittent –iTBS). Les deux modes de rTMS entraînent une certaine plasticité de la représentation somatotopique de la main dans S1, avec toutefois quelques nuances : les changements liés au mode « theta burst » étaient variables d'un sujet à l'autre et non significatifs sur la mesure d'étendue de la main. La rTMS à 20 Hz quant à elle, induisait des modifications très significatives et bien reproductibles. De plus, ce mode de stimulation était le seul à induire une augmentation du seuil nociceptif. Ces différences peuvent s'expliquer par des mécanismes d'action différents ou par des différences dans le nombre total de stimuli corticaux administrés. Bien que nos résultats suggèrent que la rTMS à haute fréquence est capable d'induire des modifications plastiques significatives et d'augmenter la représentation corticale de la région stimulée, il reste à déterminer si cette plasticité est à même d'être modifiée par la rTMS à 20 Hz chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques, et dans ce cas si elle est ou non associée aux effets analgésiques induits par ce type de technique non invasive.

Introduction Générale

La plasticité cérébrale, définie comme la faculté du cerveau à remodeler ses connexions synaptiques, est un processus majeur intervenant au cours du développement embryonnaire et de l'enfance, mais également au cours de la vie adulte. Ce processus, dépendant de l'expérience du sujet, permet la consolidation des connexions synaptiques pertinentes et la suppression de celles qui le sont moins. Ainsi, cette fonction est à l'origine des processus de mémorisation et d'apprentissage mais également des processus pathologiques, y compris certaines formes de douleur chronique.

Pendant longtemps, le cerveau adulte a été pensé par la communauté scientifique comme une structure immuable dont les connexions synaptiques régissant les fonctions des différentes aires cérébrales étaient définies et figées depuis la fin de l'enfance. Or, depuis plusieurs décennies maintenant, cette notion a été remise en question et il est clairement établi de nos jours que le cerveau adulte est également capable de réorganiser ses connexions synaptiques en fonction de l'expérience. Ce phénomène de plasticité cérébrale apparaît selon des contextes différents. Il peut par exemple se mettre en place lors d'un apprentissage manuel (maîtrise d'un instrument) aboutissant à une réorganisation procédurale, mais également après lésions du système nerveux.

Un des aspects novateurs de la notion de plasticité est l'idée qu'une aire cérébrale, prédéfinie par nos gènes pour sous-tendre une fonction spécifique, puisse être modifiée par notre environnement et nos expériences. Ainsi les aires corticales primaires prédisposées au traitement sensoriel (telle que l'audition-A1, la somesthésie-S1, la vision -V1) ou à la programmation motrice (SMA, M1) peuvent se spécialiser dans une tâche spécifique qui peut être en rapport avec la fonction initiale ou bien complètement différente. La « vision somesthésique » des aveugles (Bach-y-Rita, 1969), chez qui le cortex visuel s'active par stimulation tactile (Cohen et al. 1997) en est un exemple classique.

Les travaux réalisés par Merzenich et collaborateurs (1983, 1984) chez des primates non humains amputés ou porteurs de lésions du système nerveux font partie des premières preuves expérimentales en faveur d'une possible plasticité des aires cérébrales. Les travaux d'Elbert (1994, 1997) ont confirmé que le cerveau adulte humain était capable de réorganiser ses connexions synaptiques après lésion nerveuse. L'ensemble de ces travaux a montré que les neurones des aires corticales ne recevant plus leurs afférences sensorielles initiales sont recrutés par les régions voisines, dont la représentation devient élargie.

Cependant, la plasticité cérébrale n'est pas qu'une capacité post-lésionnelle. L'étude de Kilgard & Merzenich (1998) montre par exemple qu'il est possible d'étendre la représentation d'une fréquence particulière dans l'aire auditive primaire (A1) du rat après une exposition répétée à cette fréquence couplée à la stimulation du noyau basal de Meynert (source majeure des

afférences cholinergiques sur l'hippocampe). Chez l'homme sain, le cortex A1 peut également être malléable, notamment grâce à l'entraînement. L'apprentissage d'un instrument de musique entraîne à la fois une modification de la représentation tonotopique de A1 et somatotopique de S1 (Pantev et al. 2001). Ces auteurs ont suggéré qu'après de nombreuses années de pratique chez les musiciens professionnels, l'organisation tonotopique était spécialisée dans le traitement des tonalités musicales, et la représentation somatotopique des doigts fréquemment utilisés dans la pratique de leur instrument était plus grande que celle des sujets non-musiciens.

Parfois, ce processus de plasticité cérébrale peut être délétère : c'est le cas du syndrome de dystonie focale de la main, développée par des personnes qui utilisent de façon intensive leur main ou leurs doigts (musiciens, écrivains ...). Ce syndrome se traduit par une perte du contrôle moteur d'un ou de plusieurs doigts couplée à une promiscuité voire à la fusion des représentations somatotopiques des doigts dans S1 qui n'apparaît pas chez les sujets sains (Elbert et al. 1995). La modification des cartes corticales apparaît également dans d'autres atteintes pathologiques. Pour exemple, c'est le cas chez les personnes souffrant d'acouphènes ou de troubles de l'audition chez qui ont été démontrées des anomalies de la tonotopie (Mühlnickel et al. 1998 ; Thai Van et al. 2010). Il en va de même pour des patients, dont la pathologie est plus proche du sujet de cette thèse, et qui, suite à une désafférentation somesthésique, présentent des douleurs chroniques concomitantes à une modification de la somatotopie de S1 et de M1 (Flor et al. 1995, 1998 ; Hall et al. 1990 ; Cohen et al. 1991). La communauté scientifique est désormais persuadée que la plasticité corticale participe parfois au développement et/ou à l'entretien de symptômes dits « positifs » (Flor et al. 2006 ; Garcia-Larrea & Magnin 2008 ; Quartarone & Pisani 2010).

Des stratégies thérapeutiques de réhabilitation ont été développées, et depuis quelques années, les scientifiques cherchent à savoir si l'amélioration des symptômes est corrélée ou non à une modification de la plasticité corticale délétère. Par exemple, il a été démontré que la thérapie de mouvement sous contrainte peut améliorer les symptômes dystoniques en parallèle à une modification de la somatotopie de S1 (Candia et al. 2003). Chez des patients amputés avec douleur du membre fantôme, l'entraînement visuomoteur a été capable de diminuer l'intensité de la douleur accompagnée d'un changement du site d'activation moteur (Giroux & Sirigu 2003). La neurostimulation magnétique corticale est également utilisée, entre autres, pour le traitement de troubles moteurs (pour revue voir Machado et al. 2007) et des douleurs chroniques (Lefaucheur et al. 2004 ; Andre-Obadia et al. 2006, 2008 ; Bouhassira 2008). Les mécanismes à l'origine de l'amélioration de ces symptômes sont encore largement inconnus, mais l'hypothèse d'une contre-plasticité bénéfique et induite par neurostimulation corticale s'impose progressivement (Siebner

& Rothwell 2003 ; Lefaucheur et al. 2004 ; Gillio et al. 2007). Il s'agirait donc d'une « plasticité de la plasticité ».

Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour objectif principal de tester l'hypothèse d'une modification de la somatotopie dans S1 induite par neurostimulation magnétique corticale, chez le sujet sain et le patient avec douleurs neuropathiques. Pour ce faire, nous avons évalué au moyen de l'EEG à haute densité avec modélisation dipolaire, l'évolution de la somatotopie dans S1 avant, pendant et après neurostimulation magnétique corticale. Celle-ci a été délivrée selon deux modalités différentes : haute fréquence et « theta-burst ». En parallèle, nous avons étudié les modifications psychophysiques des seuils de perception indolore et douloureuse induites par la stimulation. Au préalable, nous avons comparé différentes méthodes de stimulation, de recueil, et de détermination de la représentation somatotopique pour asseoir une méthodologie robuste.

Il nous a semblé important de rappeler tout d'abord l'organisation générale du système somesthésique (Chapitre 1), dont nous détaillerons plus particulièrement l'organisation somatotopique évaluée par différentes techniques (Chapitre 2). Nous mentionnerons ensuite les études démontrant la plasticité de S1 après atteinte du système somatosensoriel, notamment dans le contexte de la douleur neuropathique (Chapitre 3). Après avoir introduit les traitements antalgiques par neurostimulation magnétique corticale (Chapitre 4), nous présenterons les résultats des différentes études réalisées au cours de cette thèse (Chapitre 5-6 et articles) pour terminer avec une discussion générale, les conclusions et les perspectives (Chapitre 7).

Chapitre 1 : Le système somatosensoriel

Introduction

Le terme somesthésie provient de deux mots grecs, « soma » signifiant le corps, et « esthesis » signifiant la sensibilité. La notion de somesthésie regroupe les mécanismes nerveux recueillant les informations sensorielles du corps. La somesthésie a une sensibilité double : une sensibilité proprioceptive, nous renseignant sur l'état de notre corps (muscles, articulations, viscères) et une sensibilité extéroceptive, nous informant des interactions de notre corps avec l'environnement extérieur par l'intermédiaire de la peau.

La sensibilité cutanée extéroceptive regroupe trois modalités spécifiques, à savoir la mécanocaption (sens du toucher), la thermoception (sensation de température) et la nociception (sensation douloureuse), chacune de ces modalités étant perçue par un type de récepteurs spécifiques, appelés respectivement les mécanorécepteurs, les thermorécepteurs et les nocicepteurs. Les récepteurs, via leurs fibres nerveuses afférentes, relaient l'information extéroceptive à travers la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus et les structures corticales dont le cortex somesthésique primaire, grâce à l'une des deux voies ascendantes du système nerveux central. En effet, selon Head (1920), les modalités somesthésiques peuvent être classées en deux systèmes principaux, différenciés en fonction de la modalité véhiculée par les fibres nerveuses : le système « épicrotique » -ou système de la sensibilité « fine »- d'une part, relayant les informations tactiles non douloureuses et relatives aux mouvements des articulations (arthrokinesthésie) ; le système protopathique d'autre part, relayant les informations nociceptives et thermiques. Ces deux systèmes sont globalement sous-tendus par des mécanismes qui leurs sont propres, même si leur distinction n'est pas toujours très claire, particulièrement dans le système nerveux périphérique. A titre d'exemple la qualité tactile ou douloureuse d'une stimulation peut dépendre non seulement du type de fibre activée, mais également du nombre de fibres simultanément actives (sommation spatiale) et/ou de la fréquence à laquelle elles sont stimulées (sommation temporelle), ces phénomènes dépendant largement de mécanismes d'intégration au niveau du système nerveux central. Dans ce chapitre nous nous attacherons à détailler sommairement les particularités des systèmes épicrotique et protopathique, au fur et à mesure que les informations qu'ils véhiculent cheminent à l'intérieur du système nerveux, de la périphérie jusqu'au cortex. Notre objectif dans cette partie étant de comprendre la transmission des informations somesthésiques appliquée sur la main à travers les systèmes nerveux, nous nous focaliserons sur le traitement de l'information somesthésique à partir de la stimulation de la main.

I. Fibres sensibles afférentes et récepteurs périphériques

Lorsque nous réalisons une section des nerfs périphériques, nous pouvons observer différents types de fibres sensibles qui se distinguent par leur taille, la présence ou l'absence d'une gaine de myéline ainsi que l'épaisseur de cette gaine qui définit leur calibre total et leur vitesse de conduction. Les classifications des fibres nerveuses établies par Gasser & Erlanger (1927) et Lloyd (1943) ont dénombré quatre classes de fibres nerveuses afférentes sensibles. Dans la classification de Gasser & Erlanger, les fibres myélinisées de gros calibre sont les fibres $A\alpha$ et $A\beta$, ces dernières étant légèrement plus petites que les fibres $A\alpha$; les fibres myélinisées de moyen calibre sont les fibres $A\delta$; et enfin, les fibres amyéliniques et de petit calibre sont les fibres C. Dans la classification de Lloyd, les fibres $A\alpha$ sont distinguées en deux types, Ia et Ib, les fibres $A\beta$ correspondent au type II, les fibres $A\delta$ au type III et enfin les fibres C au type IV. Les différentes caractéristiques anatomiques des fibres nerveuses sont liées au type de sensibilité qu'elles véhiculent. Dans cette thèse, nous nous référerons principalement à la nomenclature définie par Gasser & Erlanger.

1.1. Les fibres myélinisées de gros calibre $A\alpha$

Les fibres de type $A\alpha$ véhiculent principalement les informations sensibles en provenance des mécanorécepteurs proprioceptifs localisés au niveau musculaire et tendineux. Ces fibres sont responsables de la transmission des influx de la sensibilité proprioceptive inconsciente en provenance des fuseaux neuromusculaires et des mécanorécepteurs neuro-tendineux de Golgi.

Les faisceaux neuromusculaires, situés au sein même du muscle strié squelettique, sont connectés aux fibres $A\alpha$ (ou de type Ia dans la classification de Lloyd), qui viennent s'enrouler autour des fibres fusoriales à sac nucléaire dans la partie centrale du fuseau (Nadeau et al. 2006). Ces mécanorécepteurs sont responsables de la détection de la vitesse d'étirement du muscle car répondent principalement à la première phase de l'étirement musculaire (réponse dynamique ou phasique) et d'une manière plus faible au maintien de l'étirement.

Les organes tendineux de Golgi sont connectés à des fibres $A\alpha$ de gros diamètre (ou de type Ib dans la classification de Lloyd) et renseignent le système nerveux central sur les variations de la force contractile musculaire (Nadeau et al. 2006). En effet, ces mécanorécepteurs proprioceptifs

d'adaptation lente sont spécifiquement sensibles à la tension du muscle : le stimulus qui les active est la force exercée sur le tendon du muscle.

Du fait de leur taille et de leur gaine de myéline épaisse (de 13 à 20 μm de diamètre), les fibres sensitives de type $A\alpha$ permettent de véhiculer les informations proprioceptives avec une vitesse de conduction comprise entre 70 et 120 m/s.

1.2. Les fibres myélinisées de gros calibre $A\beta$

Les fibres de gros calibre et myélinisées $A\beta$ assurent la transmission des influx des sensibilités tactile discriminative (épicrotique) et proprioceptive consciente (ou sens de position articulaire).

Au niveau musculaire, les fibres $A\beta$ innervent les fuseaux neuromusculaires dans leur partie centrale en s'enroulant autour des fibres fusoriales à chaînes nucléaires. Ces fibres répondent à l'allongement musculaire par une activité électrique soutenue (statique ou tonique) durant toute la phase d'étirement (Nadeau et al. 2006).

Au niveau cutané, les fibres $A\beta$ innervent quatre types différents de mécanorécepteurs à bas seuil bien individualisés (Iggo & Andres 1982 ; Darian-Smith 1984). Leur profil de réponse dépendant du type de mécanorécepteur qu'elles innervent, elles peuvent être d'adaptation rapide ou d'adaptation lente. De même, en fonction de la taille du champ récepteur, nous distinguons deux types (1 pour un champ récepteur petit et distinct ; 2 pour un champ récepteur large aux bordures floues).

Les fibres $A\beta$ d'adaptation rapide de type 1 innervent les corpuscules de Meissner (1853), qui sont localisés dans les saillies des papilles dermiques de l'épiderme, permettant aux déformations cutanées d'étirer les corpuscules (Kaas, 1990). Chaque fibre nerveuse innervant des groupes exigus de corpuscules, les champs récepteurs sont petits, uniformes et avec des bordures bien définies (Johansson, 1978). Lorsque les corpuscules de Meissner sont stimulés, les fibres $A\beta$ déchargent de façon phasique, au début et à la fin du stimulus (Knibestöl 1973, Schady & Torebjörk 1983 ; Srinivasan & Lamotte 1987), permettant la transmission de la forme et de l'intensité des déformations cutanées pendant le toucher actif. Ces particularités confèrent à ce récepteur la propriété d'être extrêmement sensible aux aspects dynamiques cutanés et donc aux mouvements sur la peau (Vallbo 1981 ; Willis & Coggeshall, 1991).

Les fibres $A\beta$ d'adaptation lente de type 1 se terminent au niveau des disques de Merkel (Darian-Smith, 1984). Chaque récepteur inclut une cellule de Merkel (1875) spécialisée, qui est

distincte des autres cellules épidermales adjacentes et des terminaisons nerveuses d'origine myélinisée: l'unité mécanoréceptrice est en réalité un complexe neurite-cellule de Merkel. Ces complexes présentent un profil de réponse lent et continu lors des déformations soutenues de la peau (Knibestöl & Vallbo 1970 ; Knibestöl 1973, 1975). Leurs champs récepteurs étant petits, les complexes de Merkel ont une haute résolution spatiale et sont sensibles aux caractéristiques du stimulus telles que la pression, la forme ou la texture de l'objet appliqué sur la peau plutôt qu'à la déformation elle-même (Johnson 2001).

Les fibres A β d'adaptation rapide de type 2 se terminent dans les corpuscules de Pacini (1835) qui sont localisés à la jonction du derme profond et de l'hypoderme. La terminaison nerveuse non myélinisée est encapsulée par de multiples couches formées de cellules et de lamelles de tissus connectifs. Grâce à cette disposition, ces unités mécanoréceptrices agissent comme des filtres mécaniques de haute fréquence, atténuant les basses fréquences (Kaas 1990). Lorsque les corpuscules de Pacini sont stimulés, leurs fibres afférentes présentent une réponse phasique rapide, leurs champs récepteurs sont grands et aux frontières diffuses. D'un point de vue sensoriel, les corpuscules de Pacini transmettent les informations vibratoires, même infimes, sur de larges territoires cutanés et articulaire incluant un doigt entier ou une partie de la face palmaire de la main (Johansson & Vallbo, 1983 ; Johnson 2001).

Enfin, les fibres A β d'adaptation lente de type 2 se terminent au niveau des corpuscules de Ruffini (1905) qui sont localisés dans le derme profond et au niveau des capsules articulaires. Lorsque les corpuscules de Ruffini sont activés par les déformations de la peau, et plus précisément aux étirements de la peau ou à la position articulaire, leurs fibres afférentes déchargent lentement et de façon continue (Johansson & Vallbo 1979a ; Johansson et al. 1980 ; Edin 1992). Les mouvements de la peau engendrent un étirement du corpuscule car ce dernier est rattaché au tissu environnant. Grâce à ces particularités, ces unités corpusculaires informent de façon détaillée sur la direction et la magnitude des tensions de la peau et, entre la peau et les structures plus profondes (Johansson 1978).

Les fibres A β étant de gros calibre (entre 6 et 12 μ m) et myélinisées, elles permettent de transmettre les informations cutanées et articulaires à une vitesse de conduction comprise entre 35 et 70 m/s.

1.3. Les fibres myélinisées de moyen calibre A δ

Les fibres myélinisées de moyen calibre A δ transmettent des influx thermiques non nocifs (essentiellement le froid) et mécanothermiques nociceptifs, via l'activation de leurs terminaisons nerveuses (Willis & Coggeshall 1991). Ces terminaisons ne sont pas encapsulées et sont appelées des 'terminaisons libres' qui jouent le rôle de récepteur (Sherrington 1906). Ces terminaisons libres sont localisées juste en dessous de la surface de la peau, à la jonction dermo-épidermique voire au sein de l'épiderme mais aussi dans le derme profond. Leurs champs récepteurs sont petits et distincts de ceux des fibres voisines.

Les fibres A δ sensibles à la température non douloureuse répondent à une large gamme de températures comprises entre 0 et 40°C (Hensel & Kenshalo 1969) et sont donc impliquées dans la sensibilité au froid. À l'état basal, les thermorécepteurs ont une activité faible qui est liée à la température cutanée (Willis & Coggeshall 1991). Lorsqu'un changement de température est détecté, les thermorécepteurs répondent de façon phasique en augmentant leur taux de décharge entre 35°C et 25°C, puis le diminuant jusqu'à être nul à 10°C (anesthésie au froid). Ces réponses résultent de l'activation de récepteurs transmembranaires correspondant à des canaux ioniques de type TRPM8 (pour *Transient Receptor Potential*, sous famille Mélastatine) pour une température comprise entre 25°C et 8°C et/ou TRPA1 (sous famille Ankyrine) pour une température inférieure ou égale à 17°C (Dhaka et al. 2006).

D'autre part, les terminaisons des fibres A δ agissent comme des mécano-nocicepteurs (AMH pour *A-Type Mecano-Heat Receptors*) (Willis & Coggeshall 1991). Elles ne répondent qu'à des stimulations nociceptives mécaniques de haute intensité et à haute température dont le seuil dépend de l'activation des molécules transductrices. Les canaux ioniques de type TRPV1 et TRPV2 sont impliqués dans la sensibilité à la chaleur nociceptive, avec des seuils respectifs de 42°C et 52°C (Dhaka et al 2006), alors que ce sont les canaux ioniques de type ENaC (pour *Epithelial Na⁺ Channel*) qui semblent être activés par les stimulations mécaniques de fortes intensités (Price et al. 2000). Le taux de décharge des fibres est corrélé positivement au caractère nocif de la stimulation (Willis & Coggeshall 1991). Lorsque la stimulation nociceptive est prolongée (cas d'une inflammation par exemple), les récepteurs peuvent se sensibiliser, entraînant une diminution du seuil d'activation des fibres A δ qui peuvent alors être activées par un stimulus initialement non nociceptif.

Compte tenu des caractéristiques anatomiques des fibres A δ (diamètre variant de 1 à 5 μ m) ces dernières assurent la transmission des informations sensibles moins rapidement (5 à 30 m/s) que les fibres A α et A β . La petite taille de leurs champs récepteurs permet la détection de

sensations douloureuses très localisées de type piqûre, pincement, coupure (Willis & Coggeshall 1991).

1.4. Les fibres amyéliniques de petit calibre C

A l'instar des fibres A δ , les terminaisons nerveuses libres des fibres C ont une fonction de récepteur thermosensible non nociceptif ou nociceptif, et dans ce dernier cas, polymodal (thermo-mécano-chimique) (Willis & Coggeshall 1991).

Les fibres C thermosensibles non nociceptives répondent à la même gamme de température que les fibres A δ (0-40°C) et un sous-groupe de fibres C (C-warmth) répondent à une gamme plus restreinte de températures comprise entre 30 et 42°C : ces fibres sont donc sensibles au froid et à la chaleur modérée (Willis & Coggeshall 1991). Comme les fibres A δ , les fibres C présentent une décharge constante à température ambiante de la peau et une réponse dynamique lors des changements thermiques. A la surface membranaire de ces fibres C, sont donc présents les canaux ioniques activés par les stimulations froides (TRPM8 et TRPA1) et des canaux ioniques activés par les stimulations chaudes (TRPV3 et 4) (Willis Jr 2007).

Les nocicepteurs polymodaux associés aux fibres C sont sensibles à des combinaisons variées de stimuli intenses qu'ils soient mécaniques, thermiques (froid et /ou chaud) et/ou chimiques (Willis Jr 2007). Comme les mécano-nocicepteurs associés aux fibres A δ , les nocicepteurs polymodaux associés aux fibres C ont un taux de décharge qui est fonction de l'intensité du stimulus et ils peuvent se sensibiliser lors d'une stimulation durable (Willis & Coggeshall 1991). Ils présentent à leur surface membranaire plusieurs canaux ioniques spécialisés dans la transduction d'informations sensorielles nociceptives : le canal TRPV1 est sensible à la chaleur, à l'acidité et à certains produits chimiques (Willis Jr 2007); le canal TRPV2 est également sensible à la chaleur ; enfin sont présents les canaux ioniques de type ASICs (pour *Acid-Sensing Ion Channels*) qui sont sensibles au pH faible et les canaux de type ENaC pour les stimulations mécaniques intenses.

Les champs récepteurs des nocicepteurs polymodaux sont généralement formés d'un ou de deux spots ou alors d'une large région de sensibilité uniforme. De plus, la fibre afférente de type C étant de petit diamètre et amyélinique (de 0.2 à 1.5 μ m), ce type de nocicepteur transmet lentement (0.5 à 2 m/s) une information nociceptive ou non, correspondant à une sensation peu localisée et durable du type brûlure (Willis & Coggeshall 1991).

Il existe également des nocicepteurs qui ne répondent aux stimuli chimiques, thermiques ou mécaniques une fois qu'une blessure a eu lieu (Willis & Coggeshall 1991). Ces nocicepteurs sont généralement désignés comme des nocicepteurs silencieux étant donné que leur réponse apparaît lors de l'inflammation des tissus environnants.

Des fibres C non thermosensibles et non nociceptives sont également retrouvées au niveau de la peau poilue. Ces fibres afférentes, nommées les fibres C tactiles (CT), ont un type de réponse phasique lorsque des forces et des mouvements de bas seuils traversent leurs champs récepteurs (Johansson et al. 1988 ; Loken et al. 2009).

Jacobs & Love (1985) rapportent une proportion plus importante pour les fibres de petit calibre de type C par rapport aux fibres myélinisées. De même, les fibres de type A δ sont en quantité plus importante que les fibres myélinisées de gros calibre.

II. La moelle épinière : voie d'entrée des fibres afférentes sensibles dans le système nerveux central

2.1. Ganglion rachidien et zone d'entrée de la corne dorsale

Les corps cellulaires des neurones sensoriels, ou neurones de premier ordre, se regroupent et forment les ganglions rachidiens qui sont localisés à l'extérieur de la moelle, dans les trous de conjugaison de la colonne vertébrale. Ces neurones sont bipolaires, leur corps cellulaire étant éloigné des axones distal et proximal. De ce fait le signal nerveux ne passe pas à travers le corps cellulaire, mais passe directement de l'axone distal à l'axone proximal, qui va pénétrer dans la moelle épinière au niveau de la corne postérieure (Kaas 1990). La région corporelle innervée par les axones distaux des neurones de chaque ganglion rachidien représente le champ récepteur de ces neurones. Les régions corporelles innervées par les neurones du ganglion définissent un territoire nommé dermatome : il correspond à la région corporelle innervée par ce ganglion. De façon générale, les dermatomes présentent des territoires continus, et lorsqu'ils sont issus de ganglions rachidiens adjacents, ils se chevauchent largement (Dykes & Terzis, 1981).

L'organisation des fibres afférentes a été caractérisée (Ranson & Billingsley 1916 ; Sindou et al. 1974) au niveau des racines dorsales et à l'intérieur de la moelle chez l'homme. Après avoir

réalisé des coupes de moelle épinière à différents niveaux, les auteurs ont marqué les coupes grâce au procédé de Bodian, qui permet de déterminer la taille relative des fibres, combiné au marquage par le Luxol, qui met en évidence la présence de myéline ou non. Alors que les fibres nerveuses sont mélangées au niveau périphérique, elles sont organisées de façon spécifique à l'intérieur de la racine dorsale juste avant de pénétrer à l'intérieur de la moelle (jonction radiculo-médullaire) : les fibres myélinisées de gros calibre $A\alpha$ et $A\beta$ se regroupent en position centrale et médio-dorsale, alors que les fibres de petit calibre $A\delta$ et C sont regroupées en position latéro-ventrale (**Figure 1-1**). Une fois à l'intérieur de la moelle, la majorité des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ rejoint les cordons postérieurs, et la majorité des fibres $A\delta$ et C pénètre dans la substance grise par la corne postérieure. Ainsi la disposition des fibres au niveau de la jonction radiculo-médullaire est spécifique de chaque type de fibre.

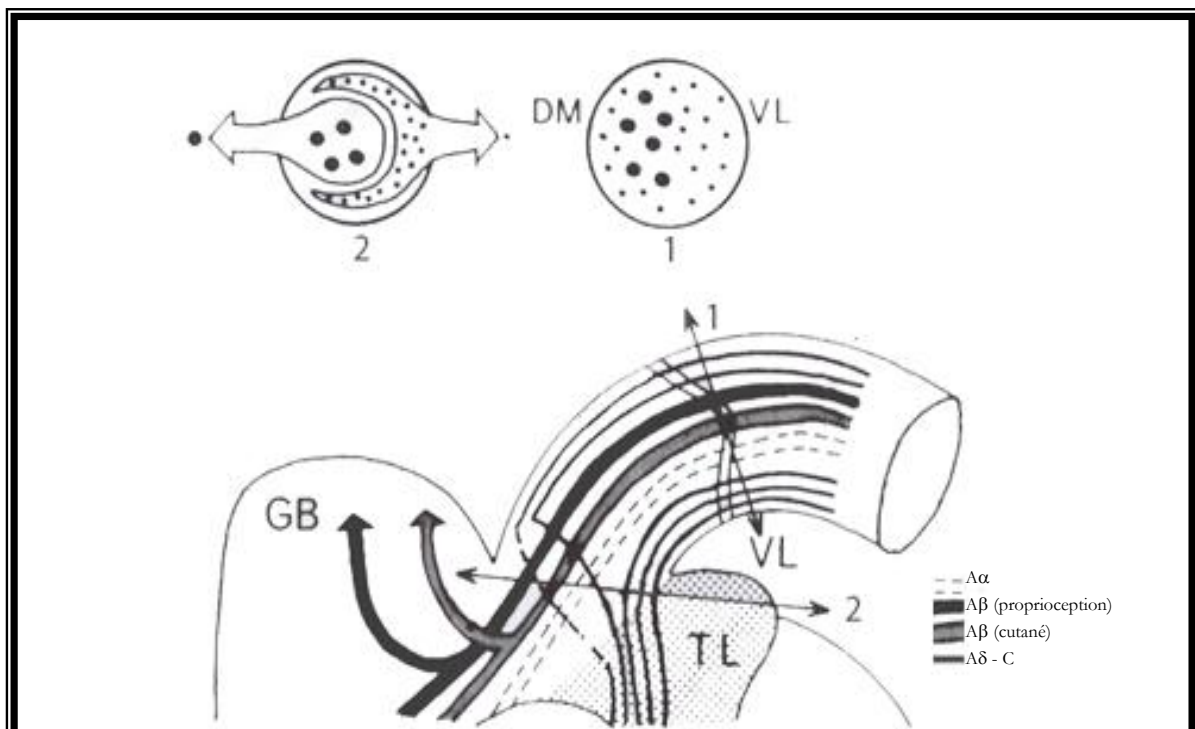


Figure 1-1 : Schéma de l'organisation des fibres sensibles à l'entrée de la moelle épinière chez l'homme.

Dans la racine postérieure (coupe 1), les fibres de gros calibre $A\alpha$ et $A\beta$ sont situées en position dorsomédiane (DM). Ces fibres bifurquent soit vers les faisceaux de Goll et Burdach (GB), soit vers la substance grise médullaire. Les fibres $A\alpha$ peuvent également envoyer des collatérales dans la partie dorsolatérale de la moelle. Les fibres de plus petit calibre $A\delta$ et C sont en position ventrolatérale dans la racine (VL, coupe 1), puis se regroupent en tract (Tract de Lissauer, TL) et pénètrent la substance grise médullaire par la corne postérieure latérale.

D'après Sindou et al. 1974

2.2. Organisation spinale

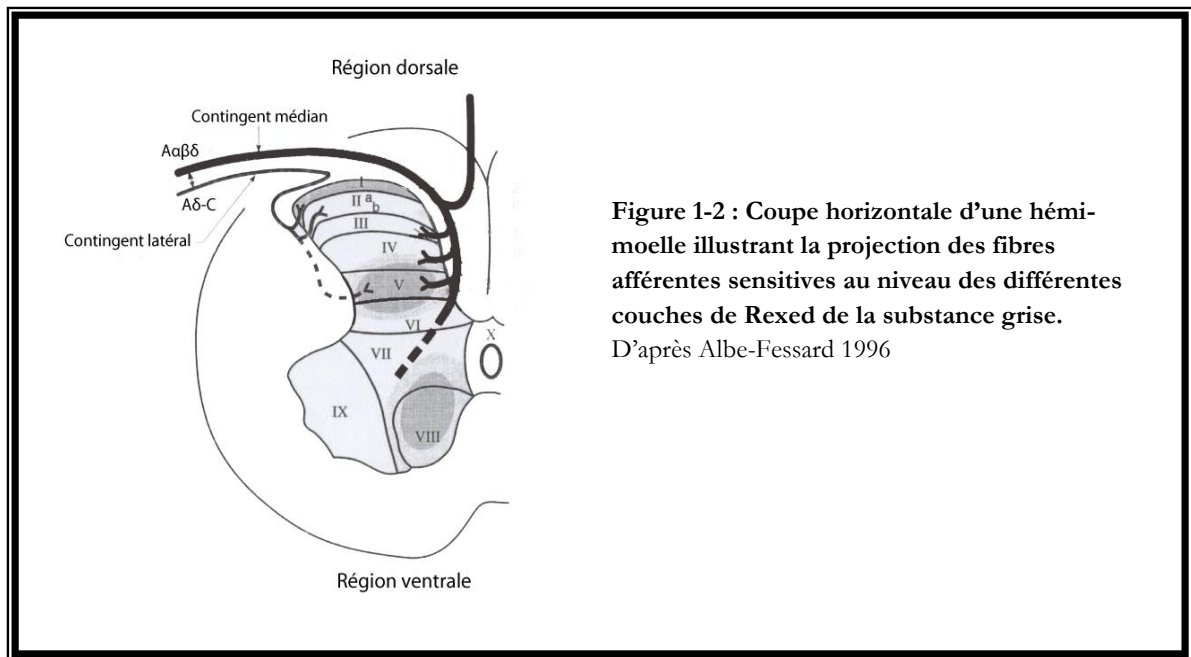
La **majorité des fibres A α et A β** bifurquent à l'entrée de la moelle épinière vers le cerveau à travers la substance blanche dorsale de la moelle, formant ainsi la voie des colonnes dorsales, jusqu'à la jonction cervico-bulbaire ipsilatérale (voie lemniscale détaillée ci-après).

Un contingent de **fibres afférentes de type A α** se projette au niveau des couches laminaires VI et VII de la substance grise de la moelle où elles font synapses avec des motoneurones α soit de façon directe (arc réflexe myotatique) soit de façon indirecte via un interneurone inhibiteur (Nadeau et al. 2006). Certaines fibres de type A α peuvent également s'organiser en faisceaux spinocerebelleux qui véhiculent la proprioception inconsciente. Deux faisceaux peuvent être individualisés, à savoir le faisceau spinocérébelleux direct (ou faisceau de Flechsig) et le faisceau spinocérébelleux indirect (ou faisceau de Gowers). Pour le faisceau direct, les fibres A α font synapse au niveau des neurones de second ordre du noyau de Clark, qui projettent ses axones directement sur le cervelet ipsilatéral. Ce faisceau est responsable de la transmission des informations en provenance du tronc et des membres inférieurs. Pour le faisceau indirect, les fibres A α projettent leur axone dans la région ventromédiane de la moelle controlatérale où elles font synapse avec des neurones de second ordre au niveau du noyau de Betcherew, ces derniers projetant leurs axones sur le cervelet ipsilatéral. Ce faisceau est responsable de la transmission des informations en provenance des membres supérieurs et n'est donc présent que dans les segments cervicaux de la moelle.

Certaines **fibres afférentes de type A β** se projettent vers la substance grise médullaire où elles font synapse avec des neurones de second ordre au niveau des couches laminaires III, IV et V de Rexed (1954) de la moelle ipsilatérale (Kaas 1990 ; Schoenen & Grant 1990). Ces neurones spinaux peuvent projeter leurs axones selon différentes voies : ils peuvent soit envoyer des collatérales ascendantes et rejoindre la voie ipsilatérale des colonnes dorsales, soit croiser la ligne médiane de la moelle épinière et rejoindre le faisceau spinothalamique (Kaas 1990 ; Willis & Coggeshall 1991).

Les **fibres A δ et C** pénètrent dans la substance grise de la moelle dans sa partie dorsolatérale. Ces fibres se projettent au niveau des couches laminaires I, II et V où elles font synapse avec des neurones de second ordre. Les axones de ces neurones croisent la ligne médiane dans la commissure antérieure de la moelle pour rejoindre la partie ventrolatérale de la substance blanche médullaire. Ces axones montent ensuite vers le tronc cérébral et le thalamus sous la forme de faisceaux (Kaas 1990 ; Schoenen & Grant 1990).

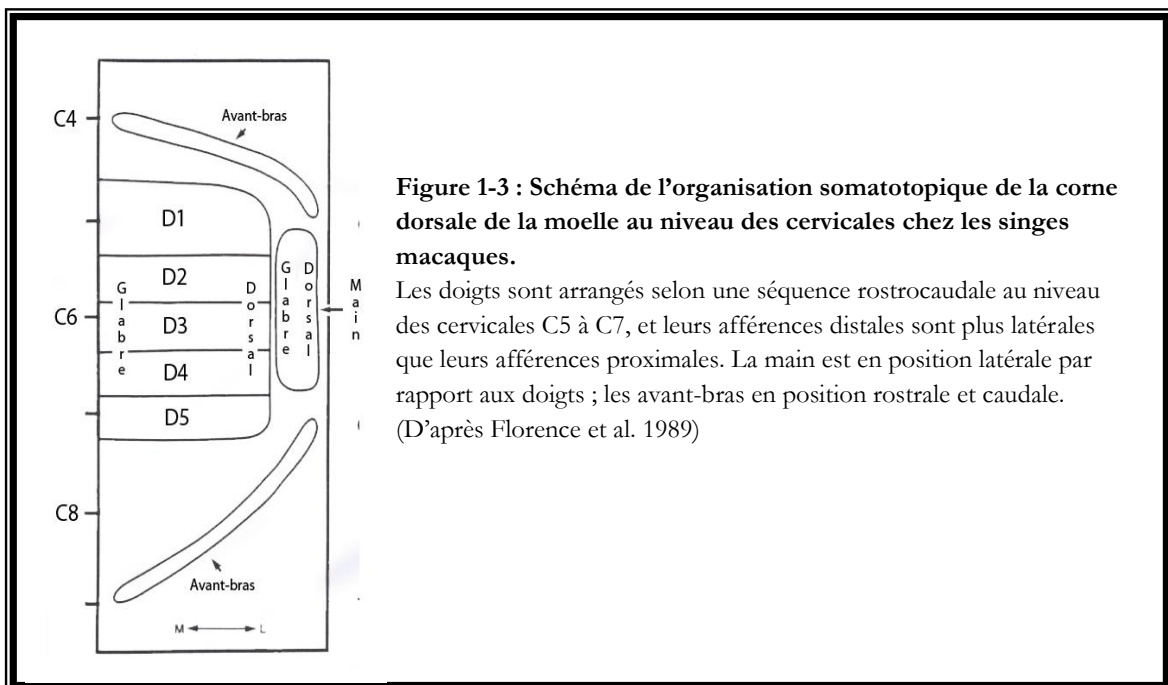
La **Figure 1-2** résume les différentes projections des fibres afférentes sensibles à l'intérieur de la moelle épinière.



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 :

- Les neurones nociceptifs spécifiques, présents au niveau des couches I, II et V de la corne dorsale de la moelle. Ces neurones sont spécifiques des stimulations nociceptives (Christensen & Perl 1970)
- Les 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 appelés des neurones WDR pour *Wide Dynamic Range*. Ils sont essentiellement localisés dans les couches I, II et V de Rexed (Wall 1967).
- Les neurones répondant à des stimulations spécifiques tactiles, présents dans les couches III, IV et V de Rexed.

L'organisation des terminaisons synaptiques des fibres afférentes au niveau de ces neurones spinaux a été étudiée chez les singes et d'autres mammifères (Nyberg & Blomqvist 1985 ; Florence et al. 1988, 1989, 1991 ; Brown 1989). Florence et collaborateurs ont démontré que les fibres afférentes faisaient synapse au niveau des neurones de second ordre de la substance grise de la moelle de façon ordonnée chez les primates non humain avec notamment le pouce en position rostrale par rapport à l'auriculaire (**Figure 1-3**). De plus, les extrémités distales des doigts sont disposées latéralement par rapport à leur portion proximale. Cette disposition est retrouvée chez plusieurs mammifères, ce qui suggère que cette disposition puisse être retrouvée chez l'homme (Florence et al. 1989 ; Kaas 1990). Une distribution somatotopique est donc déjà présente au niveau spinal.



III. Faisceaux de projections spinaux

Grâce à différentes méthodes de traçage de voies, telle que la peroxydase de Raifort ou la perfusion d'acides aminés tritiés, différents auteurs ont mis en évidence les voies ascendantes sensibles provenant de la moelle épinière, dont la voie des colonnes dorsales, autrement appelée la voie lemniscale, plusieurs voies ventrolatérales, y compris la voie spinothalamique et une voie latérodorsale, la voie spinocervicale (Kaas, 1990).

3.1. La voie lemniscale

3.1.1. Les colonnes dorsales

Les colonnes dorsales sont formées par les axones proximaux des cellules bipolaires localisées dans le ganglion spinal ipsilatéral et présentent une organisation bien spécifique. En effet, les fibres sensibles dérivant d'un même dermatome forment des bandes longitudinales qui se décalent progressivement vers la ligne médiane pour faire place aux branches ascendantes du dermatome suivant (Whitsel et al. 1969). Ainsi, les fibres venant des segments sacrés se disposent en position médiane, alors que les fibres des dermatomes supérieurs viennent se placer latéralement, et ainsi de suite. Les colonnes dorsales se déclinent alors en faisceau *gracilis* ou de Goll, regroupant les fibres en provenance de la partie inférieure du corps, et en faisceau *cuneatus* ou de Burdach, rassemblant les afférences en provenance de la partie supérieure du corps (Kaas, 1990 ; Lamotte et al. 1991 ; Willis & Coggeshall 1991) ; ces deux faisceaux se terminent au niveau de la jonction cervico-bulbaire dans les noyaux *gracilis* et *cuneatus* respectivement.

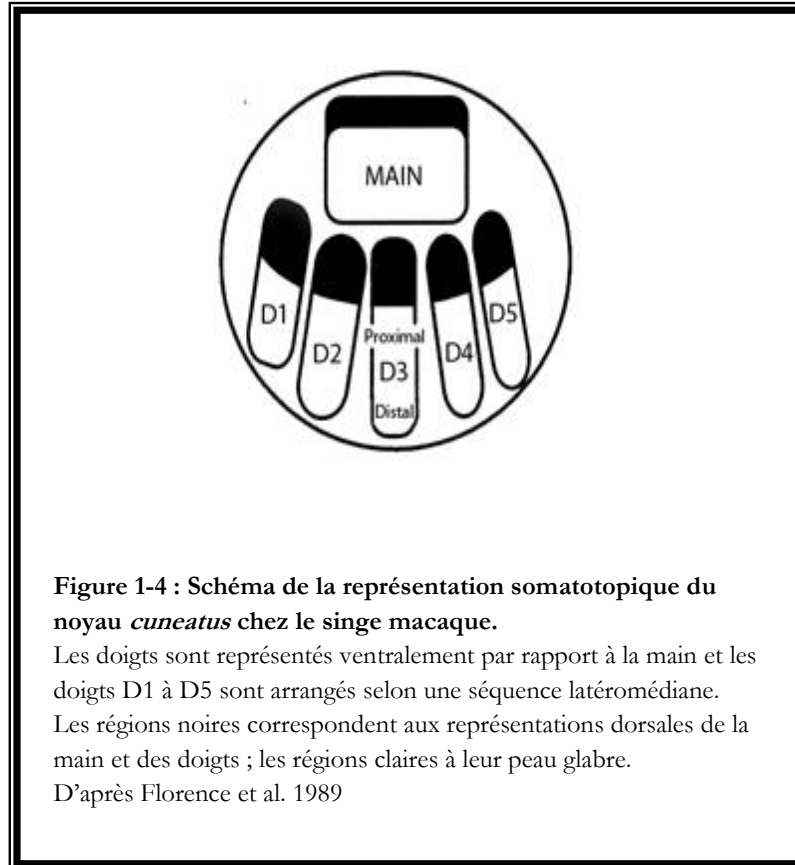
En plus des axones de premier ordre des fibres sensibles, des axones de second ordre sont retrouvés dans les colonnes dorsales. Ces fibres constituent la voie des colonnes dorsales post-synaptique, et relayent les informations relatives à l'activité des nocicepteurs jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales (Angaut-Petit et al. 1975 ; Ferrington et al. 1991).

3.1.2. Les noyaux *gracilis* et *cuneatus*

Les neurones des noyaux *gracilis* et *cuneatus* qui reçoivent la synapse des neurones de premier ordre, sont appelés les neurones de deuxième ordre. Le noyau *gracilis*, en position la plus médiane, reçoit les afférences provenant des membres postérieurs ; le noyau *cuneatus*, plus latéral, reçoit les afférences provenant des membres supérieurs, dont la main (Nyberg & Blomqvist 1985 ; Ferrington et al. 1988 ; Florence et al. 1989, 1991 ; Lamotte et al. 1991 ; Xu & Wall 1996).

Florence et collaborateurs ont étudié la représentation somatotopique de la main au niveau du noyau *cuneatus* chez différentes espèces de primates (1998, 1989, 1991). Chez le singe macaque et le singe écureuil, les terminaisons des afférences des doigts s'organisent selon une séquence latéro-médiane du pouce à l'auriculaire (Florence et al. 1989, 1991). De plus, les afférences issues des extrémités digitales sont en position ventrale par rapport à celles issues de la partie proximale des doigts. Enfin, les afférences en rapport avec la peau dorsale des doigts sont en position dorsale (**Figure 1-4**). Les afférences de la main quant à elles sont en position encore plus dorsale, la partie glabre étant plus ventrale que la peau dorsale. Des similitudes d'organisation

du noyau *cuneatus* étant retrouvées chez l'homme (Florence et al. 1989), les auteurs proposent une organisation et une fonctionnalité de ce noyau similaires chez le macaque et l'homme.



Ferrington et collaborateurs (1991) ont étudié les cellules constituant le noyau *gracilis* et ont souligné l'existence d'une somatotopie qui est fonction du type de stimulus sensitif. Il est apparu que les cellules répondant aux stimuli de bas seuils sont disposées au niveau caudal du noyau, alors que les cellules répondant à une large gamme dynamique de stimuli (WDR) sont présentes dans la partie rostrale du noyau.

Les neurones des noyaux *gracilis* et *cuneatus* projettent leurs axones vers la partie caudale contralatérale du bulbe, et forment le lemnisque médian. Ils véhiculent l'information sensitive fine à travers le bulbe, le pont et le mésencéphale pour se terminer au niveau du noyau ventro-postérieur latéral du thalamus, dont les neurones sont de type WDR (Berkley et al. 1980 ; Ferrington et al. 1988 ; Albe-Fessard et al. 1975 ; Boivie et al. 1975, 1978 ; Albe-Fessard et al. 1974 ; Kalil 1981).

3.2. La voie spinocervicale

La voie spinocervicale prend son origine au niveau des neurones spinaux de second ordre, qui projettent leurs axones sur le noyau cervical latéral ipsilatéral. L'existence de ce noyau chez l'homme est controversée car, bien que présent chez de multiples espèces (Willis & Coggeshall, 1991) il n'a été décrit chez l'homme que par Truex et collègues (1970). Il a été démontré chez le singe que les neurones du noyau cervical latéral sont des neurones à bas seuils qui répondent à des stimulations mécaniques légères (Downie et al. 1988). Ces neurones décussent leurs axones au niveau de la jonction cervico-bulbaire, rejoignent le lemnisque médian et se projettent sur le noyau ventropostérieur latéral du thalamus (Boivie, 1980).

3.3. La voie antéro-latérale

La voie antéro-latérale prend son origine au niveau des neurones spinaux de second ordre. Cette voie relaye majoritairement les informations thermiques et nociceptives, mais aussi les informations tactiles grossières (Willis & Coggeshall, 1991). Les neurones appartenant à cette voie projettent leurs axones sur trois cibles : (1) la formation réticulée, soit le faisceau spino-réticulaire ; (2) le mésencéphale, soit le faisceau spino-mésencéphalique et (3) le noyau ventropostérieur latéral du thalamus, soit le faisceau spino-thalamique.

3.3.1. Le faisceau spino-réticulaire

Les neurones appartenant à cette voie sont préférentiellement nociceptifs et sont localisés au niveau des couches profondes de la corne dorsale et dans les couches VII et VIII de la corne ventrale (Willis & Westlund 1997). Les axones de ces cellules se projettent sur différentes cibles de la formation réticulée comme le noyau réticulaire latéral, le noyau gigantocellulaire, le noyau paragigantocellulaire dorsal et latéral, et les noyaux reticularis pontis caudalis et oralis (Willis & Westlund 1997). Les projections vers la formation réticulée permettent d'alerter le système nerveux central sur la stimulation nociceptive. Les projections de la voie spinoréticulaire ne sont pas organisées de façon somatotopique.

3.3.2. Le faisceau spino-mésencéphalique

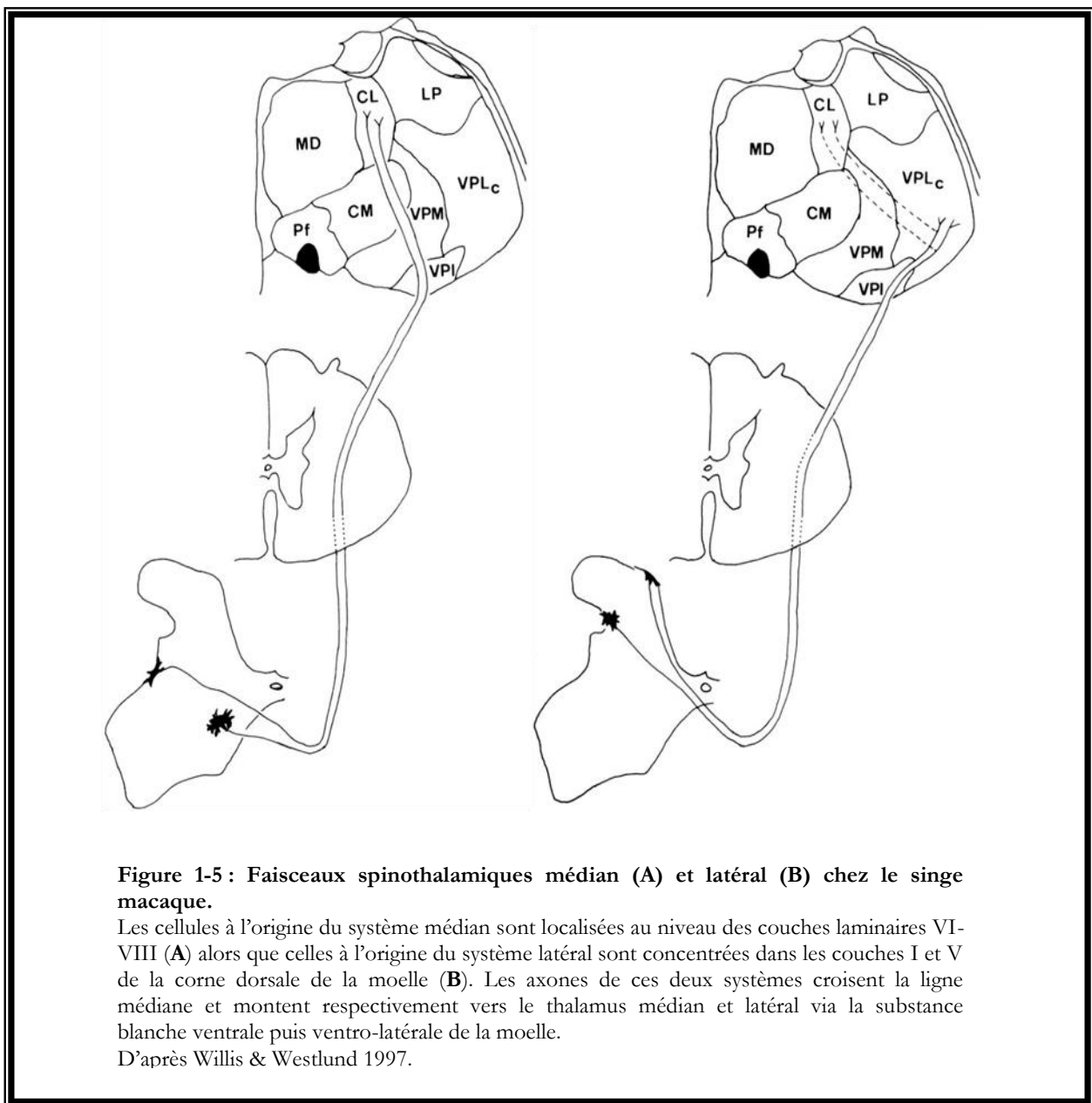
Chez les primates, les cellules à l'origine de cette voie sont localisées dans les couches laminaires I et IV-VI. Les neurones projettent leur axone, après avoir traversé la ligne médiane, vers différentes structures du mésencéphale dont la substance grise périaqueducale, le noyau cunéiforme, le noyau intercolliculus, les couches profondes du colliculus supérieur (Willis & Westlund 1997). Les projections sont organisées somatotopiquement, c'est-à-dire que les projections en provenance des parties caudales du corps se terminent caudalement dans le mésencéphale, les projections en provenance des parties rostrales se terminent rostralement (Willis & Westlund 1997). L'activation de la substance grise périaqueducale permet de mettre en place, en partie, les processus de régulation de la douleur.

3.3.3. Le faisceau spino-thalamique

Mis en évidence chez l'homme par Mehler en 1962, le faisceau spino-thalamique transmet des informations thermiques, nociceptives et tactiles grossières (Willis 1985 ; Willis & Coggeshall 1991 ; Lenz et al. 2009) et peut être distingué en deux systèmes, à savoir le système médian et le système latéral, nommés ainsi en fonction de leur cible thalamique (médiane ou latérale). Le système médian véhicule la sensibilité douloureuse lente et thermique (ou sensibilité thermoalgique) alors que le système latéral véhicule la sensibilité douloureuse rapide et la sensibilité tactile grossière, non discriminative.

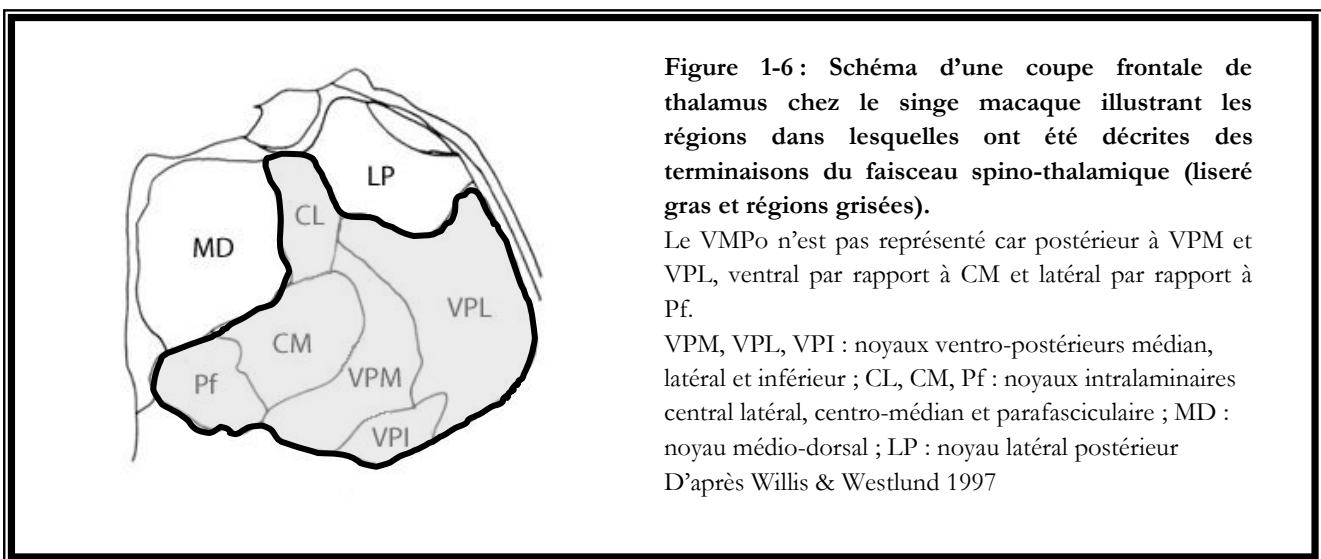
Chez le singe, la majorité des cellules à l'origine du faisceau spino-thalamique sont localisés dans les élargissements cervicaux supérieurs (C1-C4), lombaires inférieurs (L4-L7) et sacrés (S1-S3) (Apkarian & Hodge 1989b) dans lesquelles ces cellules sont largement dispersées dans les couches de la substance grise médullaire. Toutefois un plus grand nombre de cellules sont localisées dans les couches I et IV-VI de la corne dorsale de la moelle (Apkarian & Hodge 1989a,b,c) bien que certaines cellules à l'origine du faisceau soient retrouvées au niveau de la couche laminaire X. Il existe également une ségrégation entre les différentes couches en fonction du système auquel appartiennent les neurones. Ainsi, les neurones à l'origine des systèmes médian et latéral sont répartis différemment dans la corne dorsale médullaire (Willis et al. 1979, 2001). Les neurones à l'origine du système médian sont majoritairement situés dans la couche la plus profonde des cornes dorsales (couche VI) mais une petite partie d'entre eux proviennent également du haut de la corne ventrale de la moelle (couches VII et VIII) (**Figure 1-5A**). Les neurones à l'origine du système latéral proviennent quant à eux des couches I et V de la corne

dorsale médullaire (Willis et al. 1979) (**Figure 1-5B**). La majorité des axones de ces neurones croisent la ligne médiane et se projettent sur le thalamus controlatéral, mais une partie de ces axones se projettent sur le thalamus ipsilatéral (Apkarian & Hodge 1989b). Un certain nombre de neurones à l'origine du faisceau spino-thalamique est également retrouvé au niveau de la couche VIII médullaire et bilatérale, ainsi que dans les couches I-VII controlatérales à la cible thalamique (Apkarian & Hodge 1989b). Les projections vers le thalamus, et par conséquent vers le cortex, permettent d'établir les processus de traitement de plus haut niveau, à savoir la localisation de la douleur et son analyse qualitative et quantitative.



Les fibres du faisceau spino-thalamique se terminent au niveau de plusieurs noyaux thalamiques: le complexe ventro-postérieur (VP), composé des noyaux ventro-postérieurs latéral (VPL), médian (VPM) et inférieur (VPI), la partie postérieure du complexe ventral médian (VMpo), la partie médiane du complexe postérieur (PO_M), les noyaux intralaminaires central latéral (CL), centro-médian (CM) et parafasciculaire (Pf) (Apkarian & Hodge 1989 ; Apkarian & Shi 1994 ; Willis & Westlund 1997). (**Figure 1-6**)

Le principal relai thalamique des afférences somatosensorielles étant le complexe ventro-postérieur, il sera détaillé dans la partie suivante.



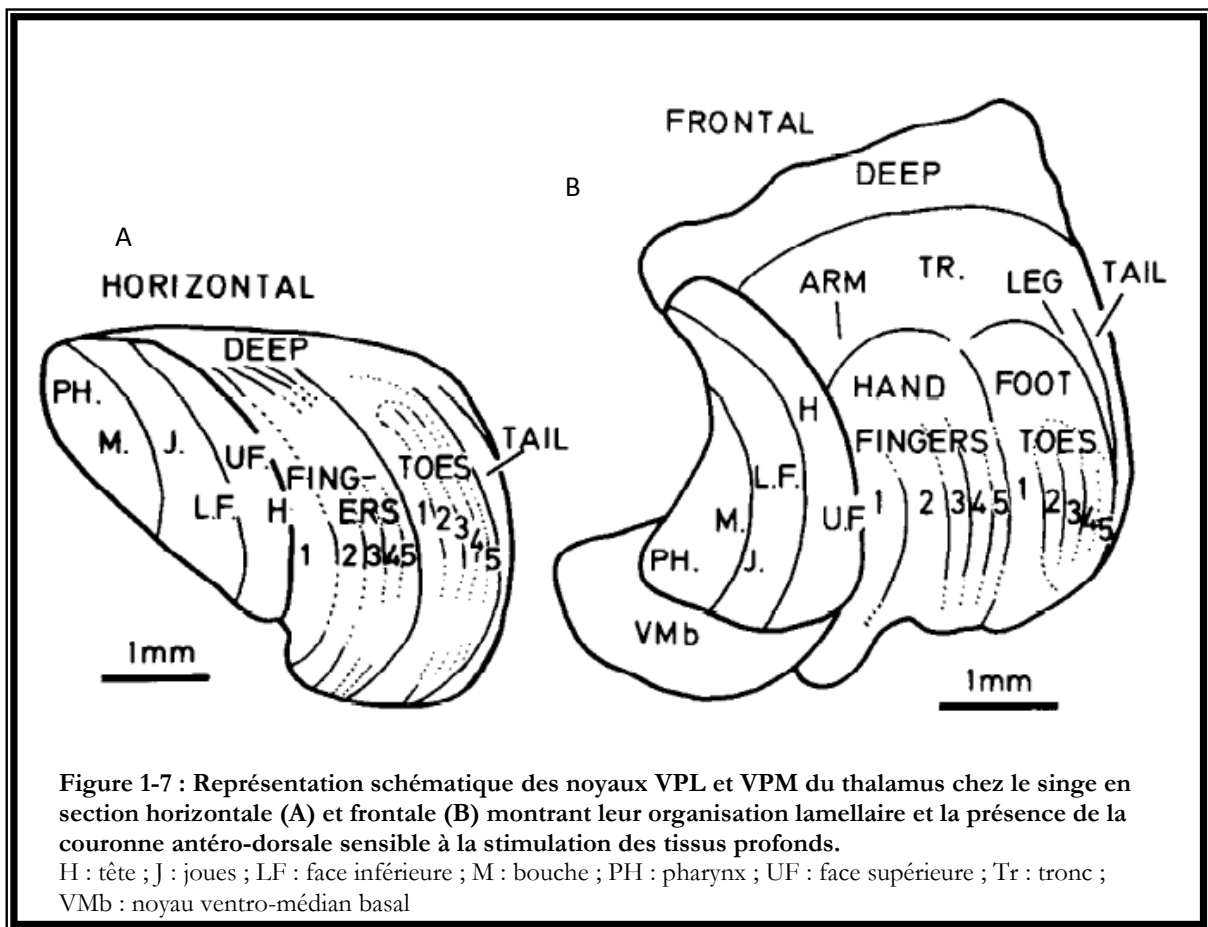
IV. Le thalamus somatosensoriel

4.1. Description

Le thalamus est une structure diencephalique localisée entre le tronc cérébral et le cortex cérébral dont la fonction principale est d'assurer le relai des informations de la périphérie vers les structures corticales supérieures. Cette structure, ovale et paire, est composée de plusieurs noyaux, dont trois, en position caudale inférieure, qui sont en charge de relayer toutes les informations sensibles afférentes. Chez l'homme, Albe-Fessard et collaborateurs (1963) décrivent le complexe ventro-postérieur (VP) comme étant la seule structure thalamique où une activité liée à la stimulation tactile peut être enregistrée. Ce complexe est divisé en trois noyaux, les noyaux ventro-postérieurs latéral (VPL), médian (VPM) et inférieur (VPI). Le complexe VP

est également appelé le noyau ventrocaudal (Vc), sa portion médiane correspondant au segment interne du Vc, soit le Vci, et sa portion latérale au segment externe du Vc, soit le Vce (Ohye, 1990).

Le complexe VP est caractérisé par (1) une représentation somatotopique du corps ; (2) des afférences des noyaux des colonnes dorsales, du faisceau spinothalamique et du système trigémino-thalamique (afférences de la face) et (3) des projections vers les cortex somatosensoriels primaire et secondaire (Kaas, 1990). Ce complexe est le principal relai des informations issues des récepteurs cutanés, articulaires et profonds vers le cortex pariétal antérieur. Une ségrégation basée sur l'origine de ces afférences est retrouvée dans le complexe VP. Le VP est constitué d'une large partie centrale de neurones répondant à des stimulations cutanées, ainsi que d'une mince couronne antéro-dorsale répondant seulement aux stimulations des tissus profonds (Jones & Friedman 1982) (**Figure 1-7**).



Les noyaux VPM et VPL sont séparés l'un de l'autre par une lamelle saillante de substance blanche. Ces noyaux transfèrent les informations d'origines tactiles non-nociceptives et nociceptives (Chung et al. 1986 ; Bushnell & Duncan 1987 ; Apkarian & Shi 1994 ; Koyama et al. 1998) grâce à des neurones de type WDR et nociceptifs spécifiques dont les proportions varient selon les études. Selon Koyama et collaborateurs (1998), les neurones WDR seraient dans une position rostrale par rapport aux neurones nociceptifs spécifiques. Le noyau VPI, quant à lui majoritairement constitué de neurones nociceptifs spécifiques (Apkarian & Shi 1994), transfèrent les informations nociceptives. D'un point de vue somatotopique, le noyau VPM reçoit des afférences de la face (Jones & Friedman 1982 ; Kaas et al. 1984), alors que le VPL reçoit des afférences du reste du corps. Enfin, il existe une représentation systématique des récepteurs cutanés à l'intérieur du complexe chez les mammifères (pour une revue de l'organisation générale, voir Welker, 1974 ; chez les singes, Jones & Friedman 1982 ; Kaas et al. 1984 ; Koyama et al. 1998).

4.2. Somatotopie dans les noyaux VPL et VPM

Le thalamus a été largement étudié chez de nombreuses espèces de primates dont l'homme, notamment grâce à des microélectrodes implantées permettant l'enregistrement et la stimulation électrique des cellules thalamiques (Albe-Fessard et al. 1963 ; Jones & Friedman, 1982 ; Kaas et al. 1984 ; Emmers & Tasker, 1975 ; Lenz et al. 1988 ; pour revue, voir Hua et al. 2000).

Après la stimulation d'un territoire de la surface corporelle, un groupe de neurones du complexe VP s'active, ces neurones étant arrangés dans l'espace en fonction de la partie du corps à laquelle ils répondent (Albe-Fessard et al. 1963 ; Kaas et al. 1984 ; Kaas, 1990).

Kaas et collaborateurs ont étudié de façon détaillée la représentation somatotopique des noyaux VPL et VPM chez le singe (1984). Ils ont pu mettre en évidence que la partie médiane du VPL était dédiée à la main, avec une représentation médiolatérale du pouce jusqu'à l'auriculaire, la partie latérale au pied et à la queue, la partie dorsale au tronc, avec une séquence latéromédiane des membres inférieurs aux membres supérieurs (**Figure 1-8**). Dans le VPM, les lèvres, joues et langue sont représentées latéralement et sont adjacentes à la lamelle de substance blanche le séparant du VPL (**Figure 1-8b**).

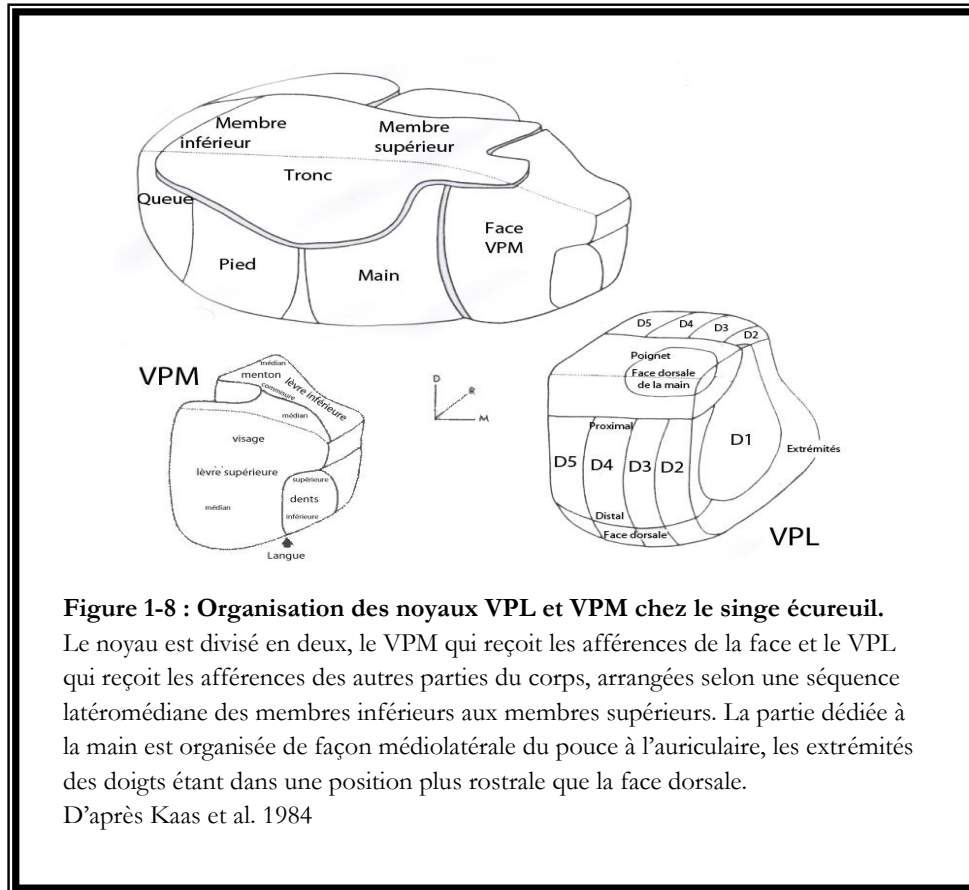


Figure 1-8 : Organisation des noyaux VPL et VPM chez le singe écreuil.

Le noyau est divisé en deux, le VPM qui reçoit les afférences de la face et le VPL qui reçoit les afférences des autres parties du corps, arrangées selon une séquence latéromédiane des membres inférieurs aux membres supérieurs. La partie dédiée à la main est organisée de façon médiolatérale du pouce à l'auriculaire, les extrémités des doigts étant dans une position plus rostrale que la face dorsale.

D'après Kaas et al. 1984

Chez l'homme, les études ont démontré l'existence d'une somatotopie thalamique du complexe VP et en ont établi une cartographie qui est en accord avec celle établie chez le singe (Albe-Fessard et al. 1963 ; Emmers & Tasker, 1975 ; Lenz et al. 1988). Ces auteurs ont ainsi démontré que la bouche et la langue étaient liées à une portion ventromédiane du VPM, la main et le pied à une portion ventrorostrale du VPL, et enfin, le dos et la nuque à une portion dorsolatérale du VPL. De plus Albe-Fessard et co-auteurs (1963), bien que ne distinguant pas VPL et VPM, reportent l'élaboration d'une cartographie fine correspondant à des zones de représentation aussi limitées que celle d'un fragment de lèvre, de pulpe de doigt ou d'orteil dans la partie inférieure du complexe VP.

Ainsi, chez tous les primates, homme y compris, la partie médiane du VPL présente une représentation séquentielle médiolatérale des doigts de la main du pouce jusqu'à l'auriculaire. La partie latérale du VPL est dédiée aux pieds alors que les parties dorsales du noyau sont reliées aux membres distaux, le tronc, et les membres proximaux dans le sens lateromédian. De plus, Kaas et collaborateurs (1984) ont mis en évidence qu'après stimulation des doigts, de larges portions du

VPL sont activées, alors que la stimulation d'autres parties du corps, tel que le tronc, engendre une activation thalamique sur une surface plus faible.

Grâce à des faisceaux de connexions thalamo-corticaux, le complexe VP relaye ensuite les informations somatosensorielles vers les aires cérébrales supérieures, dont les cortex somatosensoriels primaire (S1) et secondaire (S2) que nous détaillerons ci-après.

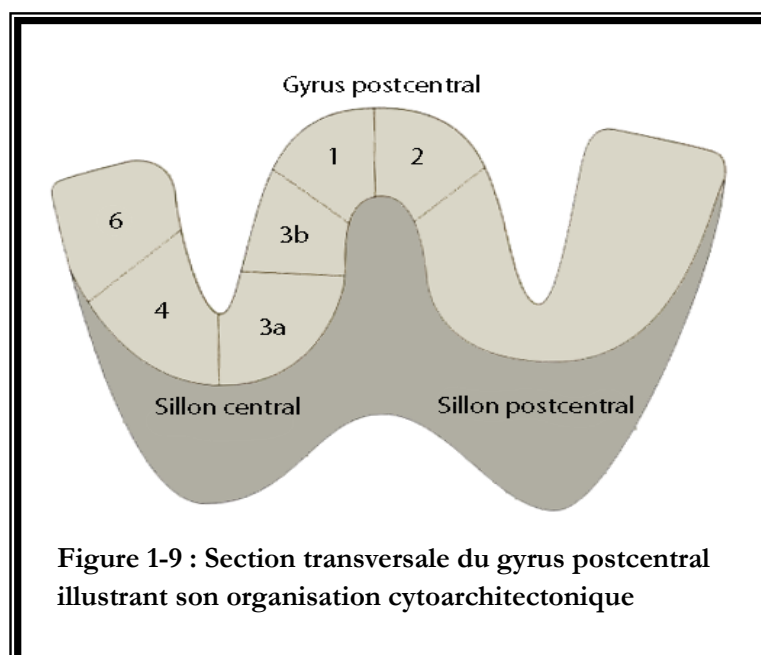
V. Le cortex

5.1. L'aire somatosensorielle primaire S1

5.1.1. Description générale

L'aire S1 est désormais bien définie tant chez le singe que chez l'homme. Cette aire se localise dans la partie antérieure du lobe pariétal, au niveau du gyrus post-central, situé immédiatement en arrière du sillon de Rolando, ou sillon central. Le cortex S1 est composé par les aires de Brodmann 1, 2 et 3, se distinguant par des particularités cytoarchitectoniques et fonctionnelles qui leur sont propre (pour revue, Kaas 1983).

Chez l'homme, l'aire 3 se subdivise en aire 3a, qui occupe le fond du sillon central, et en aire 3b, qui s'étend sur au moins la moitié de la berge postérieure du sillon central (Geyer et al. 1999). L'aire 1 occupe la lèvre antérieure du gyrus post-central où elle borde l'aire 3b, et s'étend jusqu'au tiers antérieur du gyrus post-central. L'aire 2 quant à elle, se situe à la surface du gyrus post-central, ses bordures postérieures étant incertaines (**Figure 1-9**).



Chacune des aires corticales de S1 reçoit des afférences d'origine somatosensorielle. Les aires 3b et 1 reçoivent les informations cutanées, l'aire 3a les informations musculaires ou viscérales (Jones & Friedman, 1982 ; Nelson et al. 1980 ; Kaas 1993), l'aire 2 des informations d'origine mixte (Nelson et al. 1980). De façon générale, les informations sensorielles qui sont véhiculées jusqu'à S1 sont d'origine contralatérale, mises à part les afférences trigéminales de la face, non discutées dans cette thèse. Il est clairement établi que S1 est organisée de façon somatotopique, et la notion d' *homunculus sensitif* a été élaborée à partir des études par stimulation cérébrale de Penfield et collaborateurs (Penfield & Boldrey, 1937 ; Penfield & Jasper, 1954 ; Penfield & Rasmussen, 1950). Ainsi, chaque partie du corps est représentée par un groupe neuronal spécifique, avec une organisation particulière (**Figure 1-10**). De plus, les groupes neuronaux répondant à des stimulations sensibles de la face et de la main sont plus étendus que les groupes neuronaux traitant les informations en provenance des autres parties du corps. La représentation du pouce, qui nous intéressera particulièrement dans notre travail de thèse, est dans une position plus latérale, antérieure et inférieure par rapport à la représentation de l'auriculaire. Du fait de la localisation des électrodes de stimulation à la surface corticale lors de l'expérimentation de Penfield et collaborateurs, cette somatotopie est présumée être confirmée dans l'aire 1 (Mountcastle 2005). Cependant, l'existence d'une représentation somatotopique dans les différentes aires de Brodmann dans S1 est établie chez les primates non humains (Kaas et al. 1979). De même, la somatotopie dans l'aire 3b chez l'Homme a été confirmée par l'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques au cours de la chirurgie du cerveau (Farrell et al. 2007) et par des études d'imagerie fonctionnelle à très haut champ (Schweizer et al. 2008).

La notion de somatotopie étant fondamentale pour ce travail de thèse, elle sera le sujet d'une section spécifique (Chapitre 2).

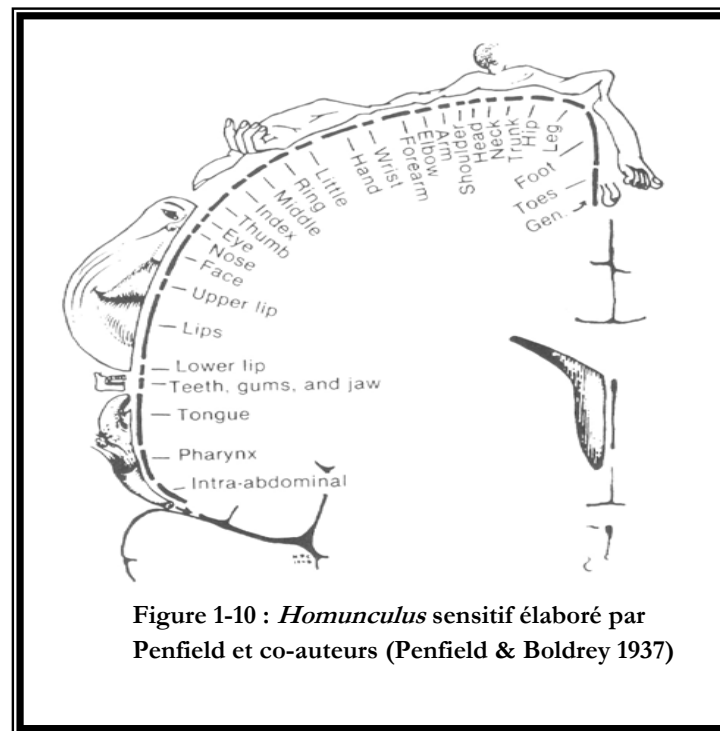


Figure 1-10 : *Homunculus* sensitif élaboré par Penfield et co-auteurs (Penfield & Boldrey 1937)

5.1.2. Les connexions en provenance du thalamus

Grâce à l'étude de lésions au niveau du cortex pariétal antérieur incluant une partie majeure des aires 3b et 1, Van Buren & Borke (1972) ont démontré que ces lésions entraînaient une dégénérescence rétrograde des fibres nerveuses et une perte cellulaire dans le noyau VP. Les faisceaux de projection du complexe VP ont largement été étudiés chez les primates et les autres mammifères (voir Kaas & Pons, 1988 pour une revue).

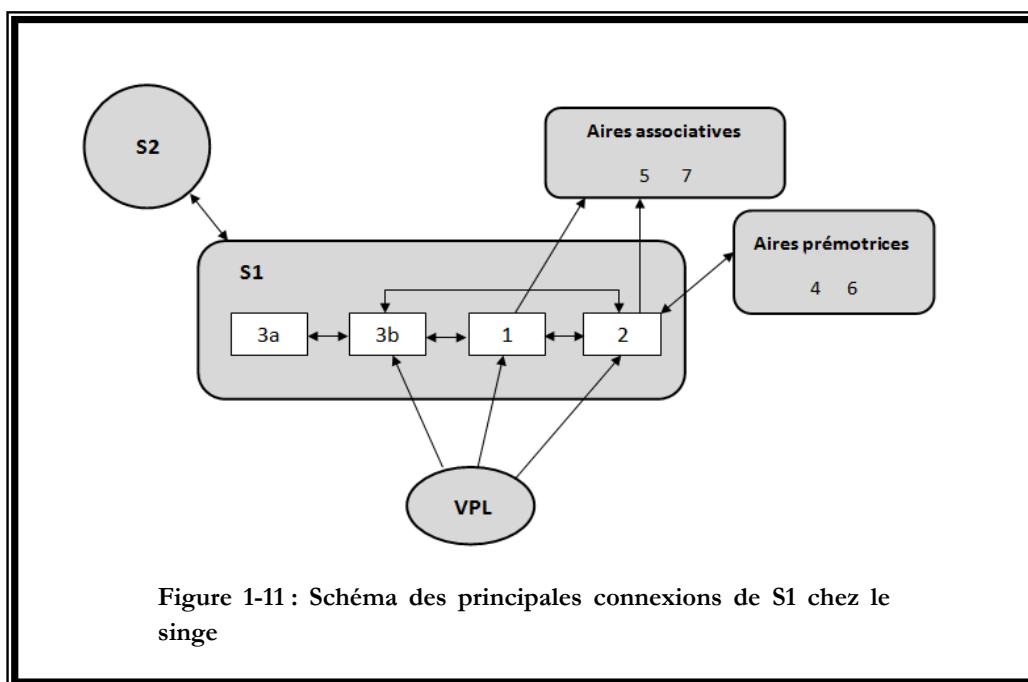
Chez tous les mammifères étudiés, le complexe VP projette des fibres nerveuses sur le cortex S1. Jones & Friedman (1982) ont mis en évidence que la partie interne du complexe VP recevant les afférences cutanées projette seulement sur l'aire 3b ; les parties dorsales, ventrales et postérieures du complexe projettent à la fois sur l'aire 3b et sur l'aire 1 ; enfin, l'enveloppe antéro-dorsale qui reçoit les afférences profondes projette sur les aires 3a et 2 (Jones & Friedman 1982). Selon Nelson & Kaas (1981) certains neurones thalamiques des noyaux VPM et VPL envoient des projections sur l'aire 3b, mais également sur l'aire 1. Ces projections divergentes ont été confirmées par d'autres travaux (Mayner & Kaas 1986 ; Cusick & Gould 1990 ; Shi et al. 1993 ; Shi & Apkarian 1995 ; Rausell et al. 1998 ; Padberg et Krubitzer 2007). Pons & Kaas (1985) ont également démontré que l'aire 2 recevait des afférences thalamiques en provenance du complexe VP mais dans une plus petite mesure que les aires 3b et 1. Chez le singe, le complexe VP projette également sur l'aire 1 et dans une plus petite mesure sur l'aire 2 (**Figure 1-11**).

5.1.3. Les connexions intracorticales

L'abondance de connexions intracorticales chez le singe suggère un dialogue inter-aires important (**Figure 1-11**). Ainsi, l'aire 3b est connectée aux aires 3a, 1 et 2 de façon abondante (Jones & Powell 1969 ; Krubitzer & Kaas 1990 ; Burton & Fabri 1995). Les connexions les plus denses sont retrouvées entre et à l'intérieur des aires 1 et 3b, ainsi qu'entre les aires 1 et 2. Selon une densité plus faible, l'aire 1 est également connectée à l'aire 3a (Krubitzer & Kaas 1990 ; Burton & Fabri 1995). Ces connexions inter-aires sont réciproques et sont organisées d'un point de vue somatotopique au moins pour les connexions entre les aires 3b-1 et 1-2 (Pons & Kaas, 1986 ; Burton & Fabri 1995). Selon Pons & Kaas (1986) l'aire 2 envoie également des afférences sur le cortex moteur et pré moteur (aires 4 et 6 de Brodmann), situés en avant du sillon de Rolando. De plus, les aires 1 et 2 envoient des afférences vers les aires somesthésiques associatives, correspondant aux aires 5 et 7 de Brodmann, situées juste en arrière de S1 (Jones & Powell 1969 ; Pons & Kaas 1985, 1986). L'ablation d'une partie des aires 3b et 3a entraîne la désactivation de la partie correspondante dans l'aire 1, suggérant ainsi un traitement hiérarchisé de l'information somesthésique au niveau de S1 (Garraghty et al. 1990), et que l'implication de l'aire 1 dans le traitement de l'information somatosensorielle fait partie d'un réseau de structures neuronales de plus haut niveau (Krubitzer & Kaas 1990).

Des connexions inter-hémisphériques entre les deux cortex S1 ont été mises en évidence chez le singe pour les régions axiales ou médianes du tronc et de la face, les régions des parties distales des membres telles que les pieds et les mains n'étant pas reliées à leur région homologue dans S1 de l'hémisphère opposé (Jones & Powell 1969 ; Shanks et al. 1975, 1985 ; Jones & Hendry 1980). Bien que Jones & Hendry (1980) aient statué sur l'absence de connexions inter-hémisphériques pour la main et l'avant-bras entre les aires des cortex S1 (3b, 3a, 2 et 1), leurs résultats montrent cependant que les régions de la main et de l'avant-bras de l'aire 2 sont connectées à ces mêmes régions de l'aire 2 du côté opposé. Ce résultat est en adéquation avec la mise en évidence récente de champs récepteurs spécifiques à la main homolatérale dans l'aire 2 et aussi dans l'aire 5 (Iwamura et al. 1994 ; Clarey et al. 1996 ; Iwamura 2000). A l'inverse, des connexions callosales entre les aires 3b et 1 sont très limitées voire inexistantes (Iwamura 2000). Par ailleurs, des études très récentes ont mis en évidence une interaction inter-hémisphérique entre les régions de la main des cortex S1 qui seraient de type inhibitrices (Hlushchuk & Hari 2006 ; Ragert et al. 2011) et cela dans un intervalle de temps compris entre 20 et 25 ms après une stimulation tactile non-nociceptive (Ragert et al. 2011). Ce résultat nécessite une investigation poussée afin d'être confirmé.

Chez le singe, il a été démontré par plusieurs auteurs qu'il existe de nombreuses connexions homotopiques réciproques entre les aires S1 et S2 (Jones & Powell, 1969 ; Friedman et al. 1980, 1986 ; Pons & Kaas, 1986 ; Cusick et al. 1989 ; Burton et al. 1989 ; Krubitzer & Kaas 1990). Selon Friedman et co-auteurs (1980) les cellules qui projettent leurs axones seraient celles qui enverraient des projections en retour. Le nombre total de neurones cortico-corticaux étant moindre dans S2, les projections seraient alors convergentes dans le sens S1-S2. De plus, toutes les aires de S1 sont connectées à S2 (Friedman et al. 1980, 1986 ; Pons & Kaas, 1986), l'aire 3a présentant une plus faible connexion que les autres aires, alors que l'aire 3b possède le plus de connexions (Burton et al. 1995).



5.2. L'aire somatosensorielle secondaire S2

5.2.1. Description

L'aire S2 se localise en dessous de l'aire S1, à la partie basse du lobe pariétal antérieur, et occupe chez l'homme l'opercule pariétal, également appelé berge supérieure du sillon latéral ou sillon de Sylvius. Enfouie de la sorte dans la vallée sylvienne, son accès est difficile chez l'homme, et il n'y a eu de ce fait que peu de tentatives pour révéler ses aspects d'organisation fonctionnelle par des techniques d'enregistrement ou de stimulation invasive (Penfield & Rasmussen, 1950).

Toutefois, des études réalisées chez le singe ont permis d'étudier le cortex S2 grâce à des enregistrements par microélectrodes (Cusick et al. 1989 ; Krubitzer & Kaas 1990 ; Krubitzer et al. 1995) et/ou par injection de traceurs (Cusick et al. 1989 ; Burton et al. 1995).

A l'instar du cortex somatosensoriel primaire, le cortex S2 présente également une représentation somatotopique du corps. La représentation de la face dans S2 est à la superficie du sillon latéral et est adjacente à la représentation de la face de l'aire 3b de S1 (Cusick et al. 1989 ; Krubitzer & Kaas 1990 ; Krubitzer et al. 1995). Les représentations de la main, du pied, et du tronc sont arrangées selon une séquence rostrocaudale, plus profondément dans le sillon (Cusick et al. 1989 ; Krubitzer & Kaas 1990 ; Krubitzer et al. 1995). Les neurones de S2 répondent à des stimulations tactiles légères appliqués sur le corps controlatéral et possèdent des champs récepteurs de plus grande taille que ceux appartenant à l'aire 3b (Cusick et al. 1989).

Le développement des techniques d'imagerie fonctionnelle et électrophysiologiques chez l'homme ont permis de mettre en évidence des similitudes fonctionnelles entre le cortex S2 chez le singe et chez l'homme et d'approfondir nos connaissances sur ce cortex (Hari et al. 1990, 1993 ; Kunde & Treede 1993 ; Valeriani et al. 1996 ; Mauguière et al. 1997 ; Mima et al. 1997 ; Frot et al. 1999, 2001 ; Peyron et al. 2002 ; Frot & Mauguière 2003 ; Mazzola et al. 2006). L'organisation somatotopique de S2 est également retrouvée chez l'homme (Maeda et al. 1999 ; Del Gratta et al. 2000 ; Mazzola et al. 2006). Frot et collaborateurs (2001) ont mis en évidence la présence dans le cortex S2 de neurones de type WDR et de type nociceptifs spécifiques car ils répondent à des stimuli non-nociceptifs et nociceptifs à des latences particulières et ayant des générateurs neuronaux différents.

5.2.2. Afférences thalamiques

L'aire somatosensorielle secondaire est impliquée dans le traitement d'informations sensibles tactiles mais aussi dans le traitement d'informations nociceptives, et ce de façon importante (Willis & Coggeshall, 1991). De ce fait, S2 reçoit des afférences des noyaux thalamiques impliqués dans ces deux modalités, à savoir en provenance des noyaux ventro-postéro-latéral et ventro-postéro-inférieur (VPL et VPI), du noyau central latéral (CL) et du groupe nucléaire postérieur (PO) (Friedman & Murray, 1986 ; Stevens et al. 1993), avec une majeure partie en provenance du VPI. Ces projections sont majoritairement en provenance du thalamus ipsilatéral, mais comportent également un contingent controlatéral.

5.2.3. Connexions intra corticales

Comme nous l'avons vu plus haut, le cortex S2 est intimement connectée au cortex S1, en particulier aux aires 3b, 3a, 1 et 2 et au cortex S2 de l'autre hémisphère. De plus, S2 envoie des projections au cortex insulaire (Kaas, 1990 ; Willis & Coggeshall, 1991). Chez le singe, S2 est également connectée à différentes aires présentes au niveau du sillon sylvien, à savoir l'aire ventro-pariétale, l'aire rétro-insulaire, en arrière de l'insula et l'aire 7b, caudale à S2. Selon Friedman et collaborateurs (1986), ce complexe d'aires est connecté avec des aires limbiques comme l'amygdale ou l'hippocampe qui permettent d'intégrer l'information tactile dans un contexte émotionnel (amygdale) et d'en élaborer et conserver une trace mnésique (hippocampe).

Chapitre 2 : Somatotopie dans S1 chez l'Homme

Introduction

L'organisation somatotopique du cortex somatosensoriel est maintenant clairement établie. En effet, de nombreux auteurs ont cherché à qualifier et à quantifier cette somatotopie grâce à différentes méthodes d'imagerie (IRMf, TEP) ou électrophysiologiques (EEG de scalp et intracérébral, MEG). L'exposition de ce travail de thèse, dont un des objectifs est d'investiguer la plasticité de la représentation de la main dans S1, nécessite au préalable de rappeler les méthodes employées par les différentes études, en insistant sur celles utilisées au cours de ce travail de thèse, avant de faire une revue de la bibliographie sur ce thème de recherche.

I. Méthodes de localisation fonctionnelle

1.1. Rappels méthodologiques sur les techniques d'imagerie fonctionnelle

La TEP cérébrale est une méthode de cartographie métabolique ou débitométrique cérébrale qui repose sur la détection de la radioactivité émise suite à l'injection de molécules émettrices de positons. La rencontre de ces positons, ou électrons positifs, avec les électrons négatifs du milieu, donne lieu à une annihilation avec émission d'énergie sous forme de deux photons gamma qui partent dans la même direction mais avec un sens opposé. La détection de ces photons par une couronne de capteurs située autour de la tête permet d'élaborer une cartographie tridimensionnelle des régions où les collisions se sont produites, et donc de connaître la distribution du marqueur dans le cerveau. La signification des images obtenues dépend par conséquent du type de marqueur utilisé : s'il s'agit du glucose (marquage par 18-F fluorodésoxyglucose majoritairement), les images reflètent l'activité métabolique glucidique régionale ; si on utilise l'eau marquée, véhiculée par le sang, les images reflètent le débit sanguin régional. La TEP avec injection d'eau marquée a été utilisée pour cartographier l'aire S1 (Fox et al 1987), mais de par son caractère invasif nécessitant une injection intraveineuse, et sa faible résolution spatiale, elle est peu utilisée dans ce champ d'étude.

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) repose sur la détection des variations d'oxygénation du sang et des débits sanguins cérébraux locaux, appelé le signal BOLD (**B**lood **O**xygen **L**evel **D**ependent, ou signal dépendant du niveau d'oxygène dans le sang). Cette technique d'imagerie mesure des variations hémodynamiques couplées à la réponse neuronale, et témoigne d'une activation de celle-ci. L'IRM fournit des images anatomiques et fonctionnelles

tridimensionnelles avec une très grande précision anatomique, pouvant aller jusqu'à une résolution spatiale de 1 mm. Le traceur utilisé étant endogène (la déoxyhémoglobine), et non radioactif contrairement à la TEP, cela rend cette technique d'imagerie plus accessible et permet de réaliser des mesures répétées. De ce fait, l'IRMf est majoritairement utilisée comme technique d'imagerie dans les études portant sur la représentation somatotopique dans S1.

1.2. Rappels méthodologiques sur les techniques électrophysiologiques

Les techniques d'enregistrements électrophysiologiques permettent d'enregistrer l'activité électrique spontanée neuronale à la surface corticale (EEG), à l'intérieur de la boîte crânienne (iEEG), ou bien la résultante magnétique de ces courants électriques (MEG). Ces techniques présentent une résolution temporelle importante, de l'ordre de la milliseconde, ce qui permet d'avoir des données fiables quant au déroulement temporel du traitement de l'information. En revanche, leur résolution spatiale est en général moins précise que celle des techniques d'imagerie fonctionnelle. Ainsi, l'encéphalographie électrophysiologique se combine très bien à l'imagerie fonctionnelle, apportant la précision temporelle à la précision spatiale.

Le développement de techniques sophistiquées de localisation des générateurs neuronaux à l'origine des champs de potentiels (EEG) ou champs magnétiques (MEG) ont permis d'apporter des données substantielles sur les régions cérébrales impliquées dans le traitement des informations somatosensorielles du corps. En effet, la précision dans la localisation électrophysiologique est directement liée au nombre de capteurs utilisés (capteurs SQUIDS, Superconductive QUantum Interference Device) et à la localisation des générateurs des activités explorés. Ainsi, si l'estimation spatiale de sources cérébrales profondes avec des enregistrements de faible densité est très discutable, des localisations fiables et reproductibles sont en revanche réalisables à l'aide d'un nombre élevé de capteurs, sur des sources localisées dans la convexité du cerveau (Nuñez 2000,2006). C'est le cas notamment des activités primaires somesthésiques dont il est question dans ce travail. Les résultats obtenus des études utilisant ces techniques seront exposés, en insistant sur la technique des potentiels évoqués issus des enregistrements électro-encéphalographiques.

1.2.1. L'électro-encéphalographie (EEG) et la magnéto-encéphalographie (MEG)

La technique de l'électroencéphalographie, décrite pour la première fois chez l'homme par Hans Berger (1929), permet le recueil de champs électriques à la surface de la tête (scalp). Ces champs électriques reflètent l'activité électrique de générateurs intra-cérébraux, et varient selon la région du scalp et dans le temps. Ils sont captés grâce à des électrodes d'enregistrement disposées à la surface du scalp, puis amplifiés et enregistrés sous la forme d'électro-encéphalogramme (EEG). L'EEG représente la variation temporelle du voltage du champ électrique, exprimée en milli- ou microvolts (10^{-3} ou 10^{-6} volts). Cette variation d'amplitude correspond à une différence de potentiel acquise entre deux électrodes, qui sont montées l'une par rapport à l'autre en dérivation. La dérivation la plus simple est appelée *montage avec référence commune*, où l'ensemble des électrodes est référencé à une électrode commune (de scalp ou extra crânienne) qui est placée de sorte que l'enregistrement de signal et/ou d'artefact à son niveau soit minimisé. Dans ce contexte, l'interprétation de l'EEG en sera facilitée car ce dernier correspondra à l'activité « réelle » enregistrée au niveau de chaque électrode par rapport à une référence relativement « neutre ». Un second type de montage d'enregistrement consiste à utiliser, en tant que référence, la moyenne des signaux électriques acquis par plusieurs ou l'ensemble des électrodes. Chaque électrode est alors référencée à cette activité moyenne. Ce type de montage, dit en *référence moyenne* permet de noyer le bruit potentiellement présent dans les signaux. Toutefois, dans le cas où une large variation de potentiel, correspondant à un artefact par exemple, est enregistrée en regard d'une électrode, la moyenne en sera affectée. La référence moyenne est théoriquement l'option optimale si l'on est certain que la somme de l'ensemble de potentiels à tout instant est égale à zéro (Bertrand et al. 1985), ce qui malheureusement n'est que très rarement le cas. Enfin, le *montage bipolaire*, majoritairement utilisé en EEG clinique, consiste à référencer une électrode active par rapport à une autre, active également, ces deux électrodes étant proches l'une de l'autre et pouvant acquérir l'activité électrique d'intérêt. Le montage bipolaire utilise donc un point de référence différent pour chaque électrode. Ce type de montage ayant la particularité de mélanger le signal d'électrodes qui sont adjacentes, il modifie l'allure générale de l'EEG et permet de mettre en exergue des pics d'activité.

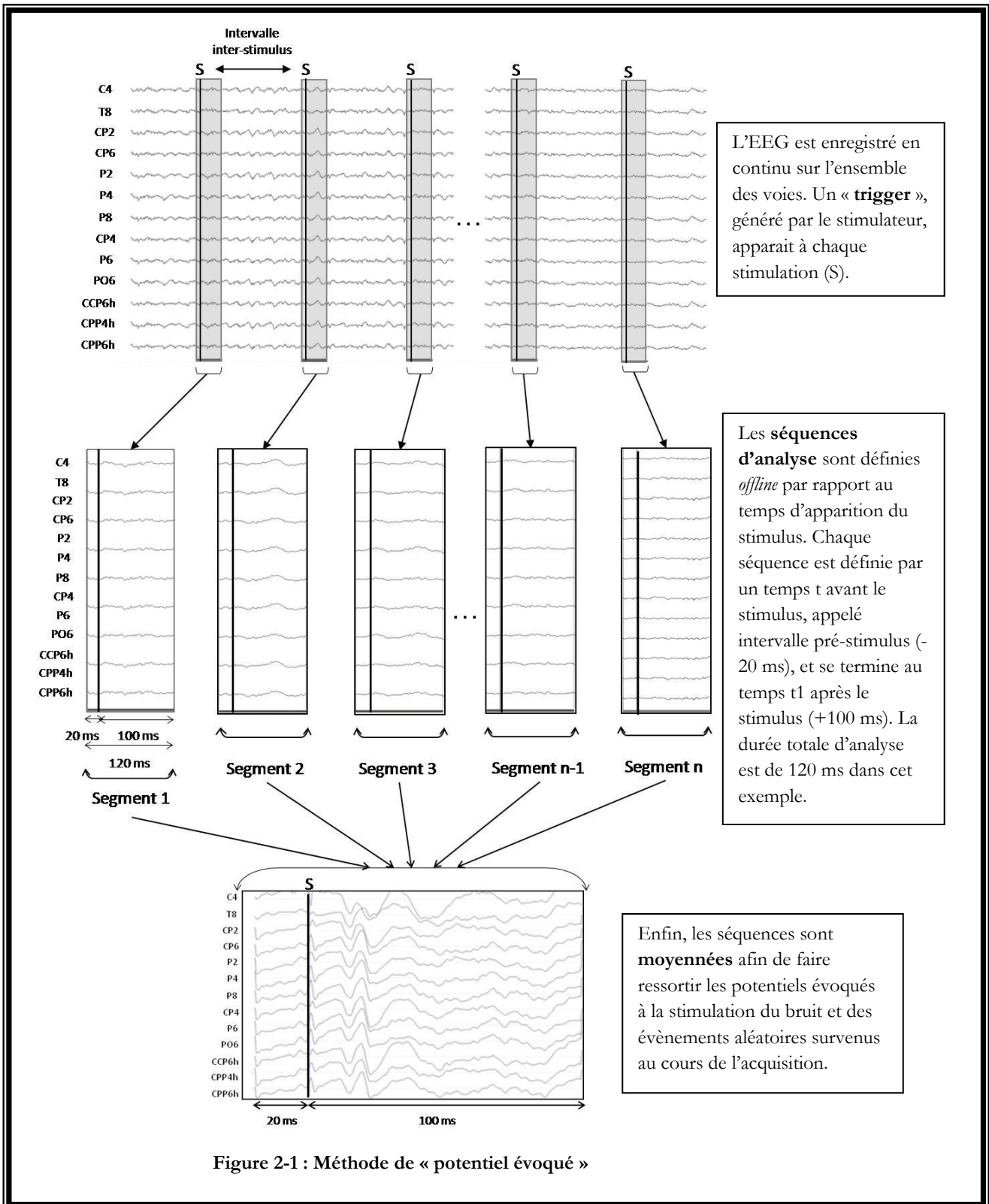
Un des désavantages de l'EEG est que le signal recueilli a pu être déformé et diminué du fait de son passage à travers le crâne. La magnéto-encéphalographie n'est pas sujette à ce problème car elle enregistre les champs magnétiques résultants de l'activité cérébrale, qui, contrairement à l'activité électrique elle-même, ne sont pas déformés par les différents milieux traversés dès leur origine jusqu'aux capteurs. Une particularité de la MEG est de n'être sensible qu'aux champs magnétiques produits par des générateurs neuronaux *tangentiels* au scalp. En effet,

les générateurs orientés de façon radiaire par rapport à la surface donnent lieu à des champs magnétiques qui s'opposent et s'annulent. De ce fait, le signal MEG est moins complexe que le signal EEG et donc moins riche d'information, mais d'interprétation plus facile car seule une partie de l'activité neuronale est captée. Contrairement à l'EEG, la MEG nécessite un appareillage d'enregistrement extrêmement sophistiqué ; étant sensible à la moindre variation du champ magnétique (de l'ordre du femtoTesla), le magnétoencéphalographe doit être dans une pièce complètement isolée des champs magnétiques de vie courante (appareils électriques, métro ...).

1.2.2. Les potentiels (ou champs) évoqués

Les potentiels évoqués correspondent aux modifications de l'activité cérébrale *évoquées* (c.à.d. « provoquées »), par la survenue d'une stimulation sensorielle. Ces réponses sont en général de trop faible amplitude pour être détectables sur un enregistrement EEG continu, étant « noyées » dans l'activité de fond (spontanée) de l'EEG. Elles peuvent en revanche être démasquées lorsque les séquences d'EEG d'intérêt sont moyennées. Pour ce faire, les séquences d'EEG doivent être de même durée et synchronisées entre elles par rapport au temps d'apparition du stimulus. Grâce à cette méthode dite de 'moyennage', le bruit EEG de fond, aléatoire par définition, est diminué (son espérance mathématique est nulle). A l'inverse, les signaux évoqués à la stimulation, et donc synchronisés à celle-ci, persistent et font saillie sur le tracé (**Figure 2-1**).

Les électrodes d'enregistrement présentent un profil d'activité cérébrale qui leur est propre, variant dans le temps et d'une région cérébrale à une autre. Ce profil peut présenter une ou plusieurs réponses évoquées par la stimulation. Ces réponses sont définies par leur latence d'apparition (exprimée en millisecondes) et par leur polarité. La lettre N indique une réponse de polarité négative et la lettre P une polarité positive, toujours par rapport à l'électrode de référence. La valeur associée à ces lettres désigne la latence moyenne du potentiel dans une population de sujets sains. Généralement, les déflexions de polarité négative sont représentées vers la partie haute du graphe, les potentiels de polarité positive vers le bas. De façon à ne pas faire d'amalgame entre les « potentiels évoqués » (sur l'EEG) et les « champs magnétiques évoqués » (sur la MEG), les réponses issues de la MEG sont labellisées de la lettre m. Ainsi, le potentiel « N20 » enregistré par EEG sur l'aire S1 est dénommé « M20 » lorsqu'il est obtenu par la MEG.



1.2.3. Localisation des sources

La recherche de localisation des sources des signaux EEG et MEG vise à répondre aux questions « *où et quand ?* » ont lieu les différentes étapes du traitement de l'information dans le cerveau. Pour savoir comment évoluent les sources à l'origine des signaux EEG et MEG, il est primordial de connaître les caractéristiques physiques du modèle de tête utilisé (forme et conductivité du volume dans lequel les activités recherchées se produisent et qui doit être traversé pour arriver jusqu'aux capteurs. Ce volume comprend dans notre cas le cerveau lui-même, les méninges, le LCR, l'os crânien et le scalp).

Modèles de la tête en tant que volume conducteur

Le plus simple modèle de tête est le *modèle sphérique* : ce modèle considère la tête comme un ensemble de couches sphériques, chaque couche correspondant à un tissu différent. La conductivité, affectée d'un coefficient spécifique pour chaque couche, est supposée homogène à l'intérieur de chaque couche. Le modèle le plus utilisé est un modèle à trois couches, correspondant au scalp, à l'os du crâne et à un milieu commun pour tous les tissus cérébraux (Scherg 1990). Il existe également des modèles à quatre couches qui incluent une mince couche sphérique entre l'os du crâne et le cerveau représentant le liquide céphalo-rachidien (Berg & Scherg 1994). La précision de localisation en utilisant un modèle de tête sphérique a été évaluée de 1 à 3 cm en EEG, et de quelques mm pour la MEG (Sutherling et al. 1988). Cependant, l'augmentation du nombre d'électrodes d'enregistrement permet d'améliorer cette précision (Mosher et al. 1993 ; Yvert et al. 1997).

Le modèle de tête peut également être défini par la position des électrodes d'enregistrement dans les trois dimensions. Dans ce contexte, les couches sphériques correspondant aux différents milieux sont déformées selon une ellipse afin de correspondre le plus possible au nuage formé par les électrodes. Ce modèle est communément appelé le *modèle ellipsoïdal* et son centre est alors déterminé par la localisation des électrodes dans les trois dimensions.

La modélisation des sources peut aussi être basée sur des *modèles plus réalistes*, ou *surfaiques*, élaborés à partir de l'IRM anatomique du sujet. Grâce à la segmentation des principaux volumes, c'est-à-dire grâce à l'individualisation du scalp, de l'os du crâne et du milieu cérébral, la reconstruction géométrique de la tête peut se faire. Dans ce contexte, tous les tissus présents à

l'intérieur de la boîte crânienne sont considérés comme un seul milieu avec une conductivité homogène. De même, la conductivité des couches représentant le scalp et l'os du crâne est considérée comme homogène. Bien qu'il soit plus complexe à modéliser, l'utilisation de ce modèle permet d'obtenir une précision inférieure à 10 mm lors de la recherche de localisation des sources en EEG (Yvert et al. 1997).

Problème direct et problème inverse – modélisation dipolaire

En opposition à la résolution du problème dit *direct*, qui a pour but de modéliser les champs électromagnétiques recueillis à la surface du scalp à partir d'une configuration de sources intracérébrales connue, le problème dit *inverse* consiste à estimer la distribution intracérébrale des dipôles de courant à l'origine des champs magnétiques et/ou potentiels électriques mesurés à la surface de la tête.

La méthode la plus utilisée pour résoudre le problème inverse est la *méthode dipolaire*. Cette méthode considère que l'activité électrique cérébrale est concentrée dans un petit nombre d'aires dont la dimension est petite comparée à leur distance par rapport aux capteurs. L'activité dans chacune des ces aires peut être assimilée à celle d'un seul dipôle, appelé *dipôle de courant équivalent* (Scherg 1990). La résolution du problème inverse consiste alors à rechercher les paramètres de ce(s) dipôle(s) qui minimisent la différence entre (a) les courants réellement enregistrés et (b) ceux qui seraient produits si notre estimation des sources était correcte. Pour ce faire, les systèmes de modélisation calculent de façon itérative les paramètres du ou des dipôle(s) par rapport aux potentiels de surface réels (résolution du problème inverse). A partir des paramètres du ou des dipôle(s), l'algorithme de calcul estime ensuite la distribution théorique des potentiels de surface (résolution du problème direct). Enfin, l'erreur entre le modèle théorique et le modèle réel est calculée par la méthode des moindres carrés. Cette erreur est exprimée en pourcentage des données qui restent inexplicées (Variance Résiduelle –RV) ou en pourcentage des données qui sont expliquées par le modèle (Goodness Of Fit –GOF). Les systèmes de modélisation modifient ensuite la position des sources pour diminuer progressivement l'erreur, jusqu'à obtenir une solution ne permettant plus d'amélioration.

Chaque dipôle de courant est caractérisé par six paramètres (trois pour la position – xyz dans un plan cartésien en trois dimensions –, deux pour l'orientation – sens et direction – et un pour l'amplitude). Cette méthode prend en considération les paramètres physiques du modèle de tête utilisé et les signaux : par conséquent elle est sujette aux lois fondamentales de la physique.

Ainsi, différentes configurations de sources à l'intérieur d'un volume conducteur peuvent donner des configurations électromagnétiques similaires à la surface de ce volume. De ce fait, la résolution du problème inverse n'admet pas de solution unique (Nuñez & Katznelson 1981). Etant donné la non-unicité de la solution, il est nécessaire de restreindre l'espace de recherche de la solution en faisant des hypothèses *a priori* sur la répartition des sources à l'origine des signaux enregistrés en surface. L'élaboration de ces *a priori* proviennent des connaissances anatomiques et électrophysiologiques cérébrales.

Le cas de modélisation dipolaire le plus simple est bien entendu la considération d'un dipôle unique ; mais il est parfois nécessaire de considérer plusieurs dipôles si les connaissances physiologiques suggèrent que plusieurs sources neuronales sont simultanément actives (dipôles multiples). Il est toutefois important de noter que l'utilisation de dipôles multiples n'est pas illimitée : chaque dipôle étant exprimé par six paramètres, il nous faut restreindre le nombre de dipôles de façon à ce qu'il ne dépasse pas le nombre d'électrodes ou de capteurs d'enregistrement. A titre d'exemple, un enregistrement de potentiel évoqué somesthésique acquit avec 32 électrodes pourra être expliqué par 5 sources maximum ; celui acquit avec 128 électrodes, pourra être expliqué (théoriquement) par 21 dipôles.

La modélisation dipolaire classique se base sur les données réelles exprimée en volt. Une autre méthode consisterait à réaliser la localisation des sources sur l'expression des données réelles en densité de courant. Cette estimation, autrement appelée estimation laplacienne, permet à la modélisation dipolaire de localiser les sources d'un dipôle tangentiel avec plus de précision que la méthode dipolaire basée sur l'expression en voltage des données, notamment lorsqu'un fort échantillonnage spatial est utilisé (Murro et al. 1995). En effet, un dipôle de surface tangentiel, exprimé en densité de courant se traduit par un gradient d'inversion de polarité important. A l'inverse, l'estimation laplacienne est très peu sensible aux sources radiales et profondes, compte tenu d'un gradient d'inversion de phase respectivement peu précis et faible. Enfin, n'est pas dépourvue de problèmes et a au moins deux inconvénients importants : (a) il n'est pas possible d'estimer correctement le laplacien sur les électrodes périphériques car le groupe d'électrodes autour est incomplet et (b) le laplacien amplifie de façon immodéré le bruit spatial de haute fréquence au point que des filtres spatiaux particuliers doivent être utilisés avant modélisation (Le et al. 1993).

II. Représentation somatotopique de la main dans S1

2.1. Apports de l'imagerie fonctionnelle

La représentation somatotopique a été largement étudiée en utilisant les techniques d'imagerie fonctionnelle, l'IRMf étant plus utilisée compte tenu de sa meilleure résolution spatio-temporelle que la TEP.

La TEP a tout de même permis d'obtenir une carte somatotopique de S1 chez des sujets sains (Fox et al. 1987): les auteurs ont évalué la variation du débit sanguin après la stimulation des orteils du pied, des doigts de la main et des lèvres. Ils ont ainsi pu démontrer que des clusters d'activation distincts apparaissaient selon une séquence médiolatérale, postéroantérieure et supéroinférieure au niveau du gyrus post central controlatéral. Cependant, la précision de la TEP (environ 1.39 cm) est trop grossière pour distinguer la zone de représentation d'un seul doigt.

L'étude en TEP de Burton et co-auteurs (1997) a permis de mettre en évidence l'activation de deux foyers distincts après la stimulation cutanée passive de l'extrémité distale d'un ou de deux doigts. Les auteurs en concluent qu'au sein du gyrus post-central existent au moins deux représentations des extrémités distales des doigts, une dans l'aire 3b, l'autre à la jonction des aires 1 et 2 (Burton et al. 1997).

Les études en imagerie fonctionnelle évaluant l'activation de S1 après stimulation vibratoire ou électrique de la main ont en général montré une représentation somatotopique de la main dans S1 avec le pouce dans une position antérieure, inférieure et latérale par rapport à la position de l'auriculaire (Francis et al. 2000 ; Kurth et al 1998, 2000 ; Moore et al. 2000 ; Nelson & Chen 2008 ; Sanchez-Panchuelo et al. 2010 ; Maldjian et al. 1999 ; McGlone et al. 2002 ; van Westen et al. 2004 ; Krause et al. 2001 ; Schweizer et al. 2008 ; Duncan & Boynton 2007 ; Overduin & Servos 2008). Cependant, lorsqu'une distinction inter-doigts est recherchée, celle-ci est sujette à controverse. A titre d'exemple, l'étude de Gelnar et collaborateurs (1998) échoue à démontrer l'existence d'une somatotopie à l'échelle des doigts dans S1, alors que d'autres recherches mettent en évidence la somatotopie des doigts dans l'aire 3b (Kurth et al 1998 ; McGlone et al. 2000 ; Maldjian et al. 1999 ; van Westen et al. 2004). L'étude de Sanchez-Panchuelo et co-auteurs (2010) démontre l'existence d'une représentation somatotopique des doigts à la fois dans l'aire 3b et dans l'aire 1, même si dans cette dernière, les données de l'imagerie présentent un recouvrement

entre les représentations des doigts adjacents (Overduin & Servos, 2004 ; Nelson & Chen 2008 ; Kurth et al. 2000 ; Moore et al. 2000). Certains auteurs rapportent également des activations significatives au niveau de l'aire 2 (Nelson & Chen, 2008) et de l'aire 4 (Gelnar et al. 1998), sans pour autant retrouver une organisation somatotopique dans ces deux aires.

Le fait que ces études n'apportent pas de résultats cohérents peut venir du fait que ces différents auteurs n'utilisent ni le même degré de précision avec leurs appareils de mesure (de quelques mm avec un aimant à 1,5T à 1 mm avec des aimants de 7T) ni les mêmes algorithmes de traitement. De plus, la précision de l'IRMf peut ne pas être suffisante pour distinguer la représentation de doigts adjacents dans l'aire 1. Dans ce contexte, il faut rappeler que l'*homunculus* sensitif de Penfield est une représentation globale de la distribution latéromédiane de l'ensemble du corps dans S1, plutôt que la description de territoires bien individualisés.

2.2. Apports de l'électrophysiologie

L'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques (PES) a abouti à la différenciation de plusieurs composantes corticales de courte latence et de longue latence. Nous nous intéresserons ici à la caractérisation des PES corticaux de courte latence, de 20 ms à 45-50 ms, car ce sont eux qui correspondent à l'activation des aires somesthésiques au sein de S1.

2.2.1. Topographie des PES et localisation des sources

Après la stimulation du membre supérieur chez les sujets sains (troncs nerveux du poignet ou nerfs digitaux dans la majorité des cas), une série de PES corticaux de courte latence (20-45 ms) est obtenue au niveau centro-pariétal et frontal controlatéral au site de stimulation (**Figure 2-3**).

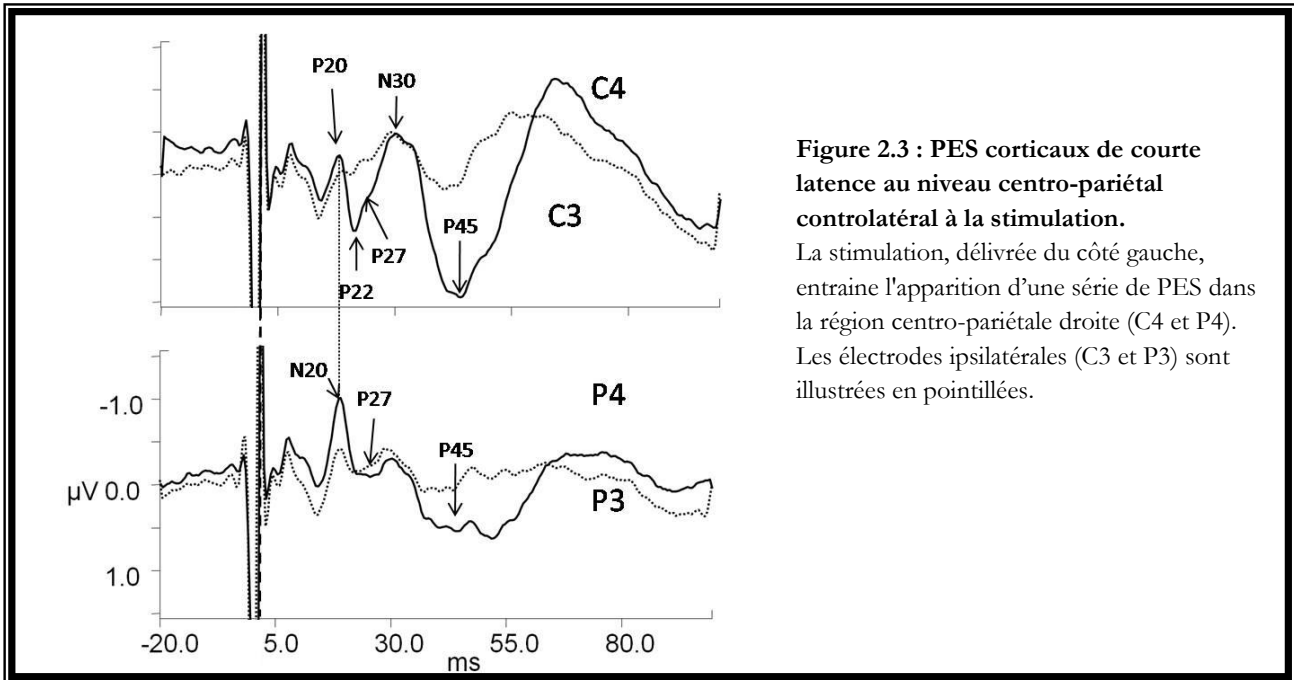
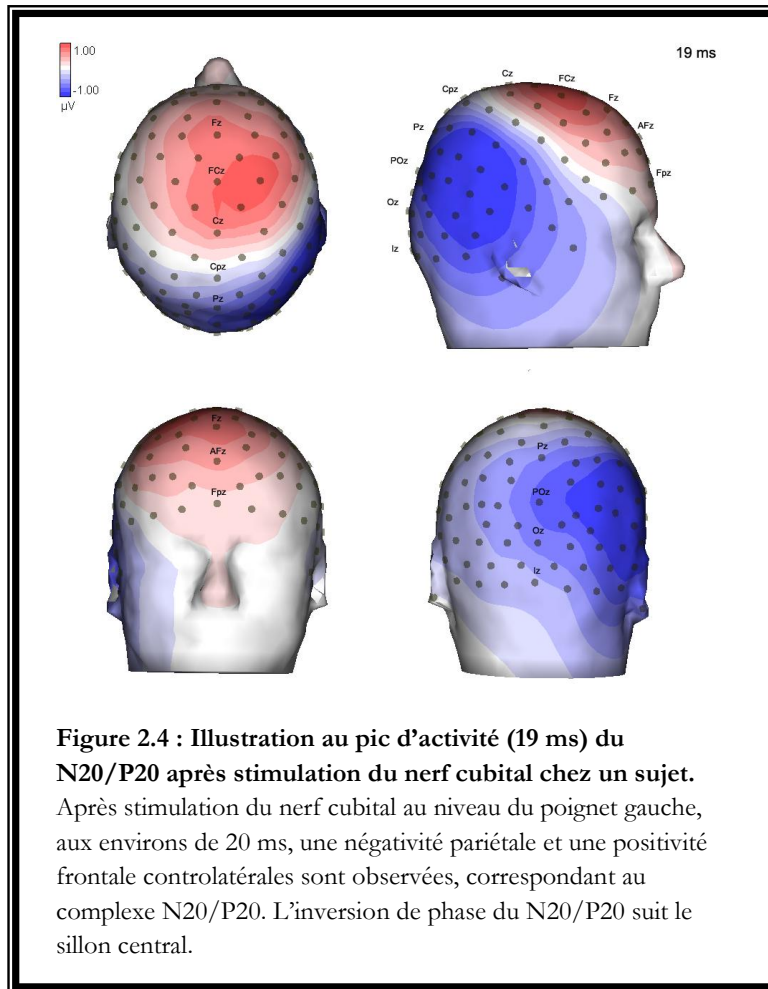


Figure 2.3 : PES corticaux de courte latence au niveau centro-pariétal controlatéral à la stimulation.

La stimulation, délivrée du côté gauche, entraîne l'apparition d'une série de PES dans la région centro-pariétale droite (C4 et P4). Les électrodes ipsilatérales (C3 et P3) sont illustrées en pointillées.

Le premier potentiel cortical évoqué à la stimulation du membre supérieur est un complexe formé d'une onde négative et d'une onde positive apparaissant aux environs de 20 ms, qui surviennent respectivement au niveau des régions centropariétale et frontale controlatérale à la stimulation. Ce complexe, nommé N20-P20, présente une inversion de phase qui est observable au niveau du sillon central (**Figure 2-4**) (Duff 1980 ; Allison 1982 ; Deiber et al. 1986 ; Tsuji & Murai 1986). Même si une controverse à ce propos a été maintenue au cours des années 80 (Desmedt and Bourguet 1985 et Deiber et al. 1986) il est maintenant clairement établi que le complexe N20/P20 est généré par une source tangentielle dans l'aire 3b de S1 (Allison et al. 1980, 1991 ; Baumgartner et al. 1991 ; Kristeva-Feige et al. 1995) et non pas par deux sources différentes générées dans S1 et dans M1 (Papakostopoulos & Crow 1984) ayant une orientation radiale (Desmedt & Cheron 1981). En effet, l'aire 3b étant perpendiculaire à la surface du scalp, son activation entraîne un potentiel tangentiel dont l'extrémité positive pointe vers l'électrode FPz, et l'extrémité négative vers l'électrode Oz (**Figure 2-4**). Cependant il est important de noter que l'onde positive P20, en raison de sa faible amplitude, peut ne pas être visible sur les cartes de voltage (Deiber et al. 1986) contrairement à l'onde N20 qui est toujours visible.

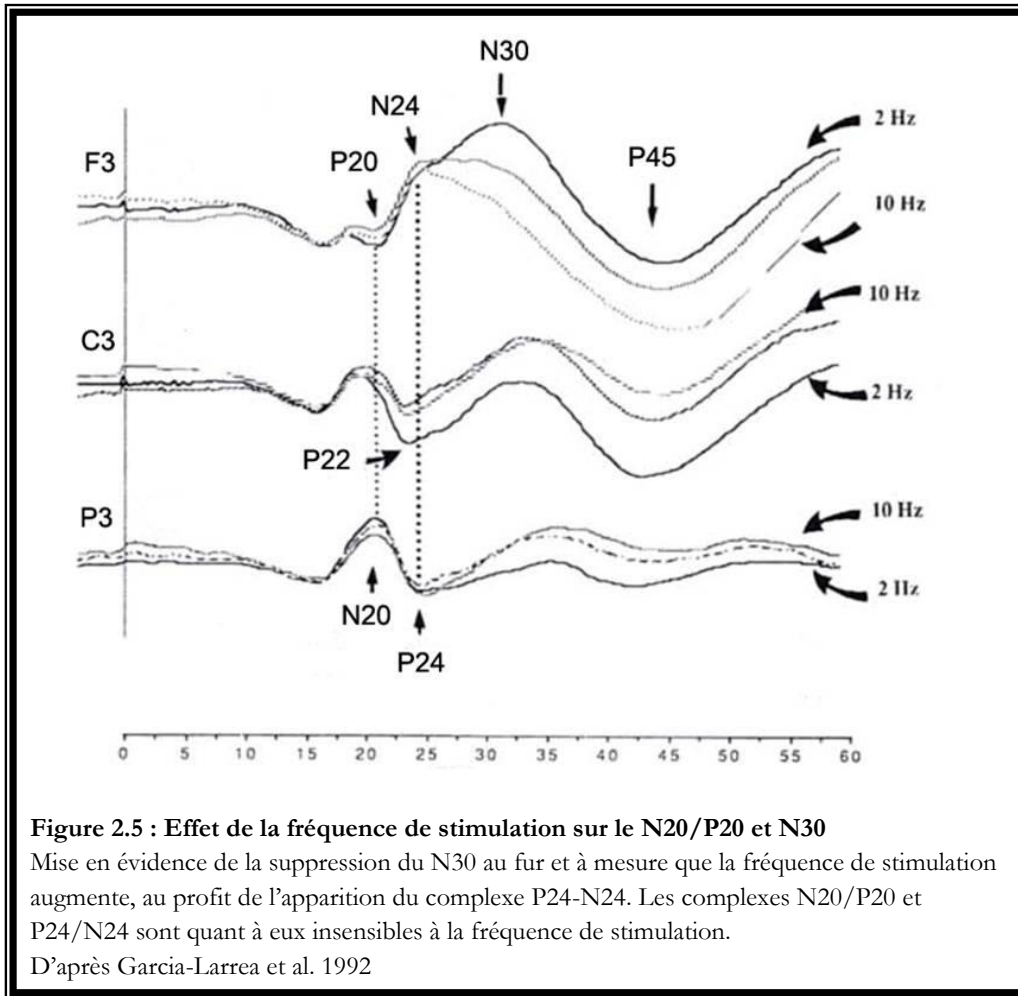


Desmedt & Cheron (1980b, 1981) ont suggéré qu'une composante positive P22, culminant sur la région centrale, était une composante distincte et individualisable par rapport au N20. En effet ces auteurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle le potentiel central P22 avait une origine différente de celle de l'onde N20 compte tenu de la différence entre leur latence d'apparition et leur latence aux pics (≈ 2 ms). Cette hypothèse a été confirmée par les travaux de Deiber et collaborateurs (1986) qui démontrent que la composante P22, dont les lignes de champ isopotentielles sont concentriques, culmine à une latence où toute trace de négativité a disparue à la surface du scalp. Ces observations, et en particulier la distribution non-dipolaire des champs électriques, suggèrent que le générateur à l'origine du potentiel P22 a une orientation radiaire par rapport à la convexité du cortex. La simple observation des cartes de l'activité au niveau du scalp ne permet pas de déterminer si le P22 a une origine pré-centrale (aire 4) comme le suggèrent les travaux de Desmedt & Bourguet (1985, 1987) ou une origine post-centrale (aire 1) selon les

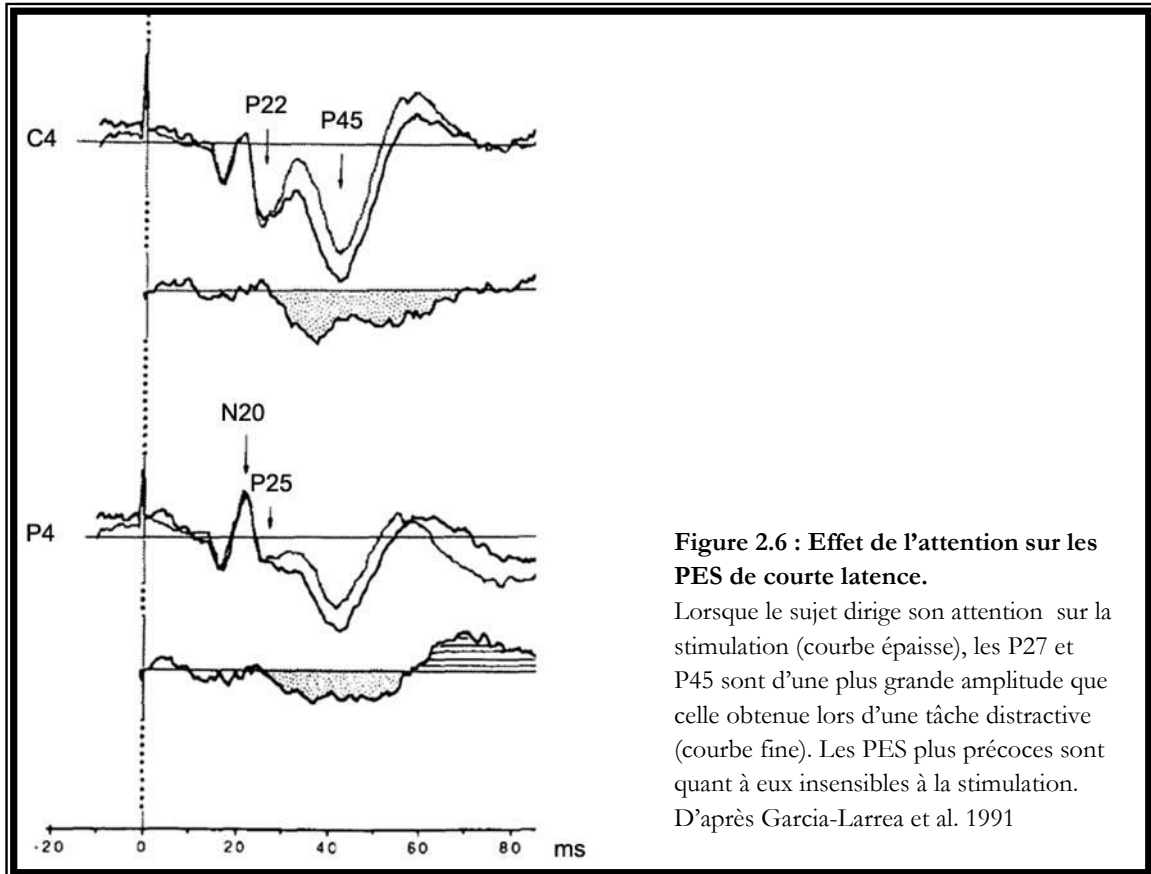
études d'Allison et collaborateurs (1980, 1989). Cependant, la perte sélective de toutes les composantes somesthésiques d'origine pariétale et le maintien du potentiel P22 après stimulation digitale du côté anesthésié chez des patients ayant des lésions pariétales sont en faveur de l'origine pré-centrale du P22 (Mauguière et al. 1983).

Au niveau centropariétal controlatéral à la stimulation apparaît ensuite la composante P27, suivie d'une négativité frontale N30 qui peut être bilatérale. Ces deux potentiels peuvent être absents de façon indépendante dans des lésions hémisphériques (Mauguière et al 1983a,b ; Mauguière & Ibanez, 1990) suggérant ainsi leur origine distincte. La composante P27 est d'origine post-centrale avec une orientation radiaire (aire 1) (Desmedt & Tomberg 1989 ; Allison et al. 1991) et cette composante est, de plus, modulable par l'attention (Garcia-Larrea et al. 1991). La composante frontale N30 aurait une origine dans les aires supplémentaires motrices (Mauguière 1995).

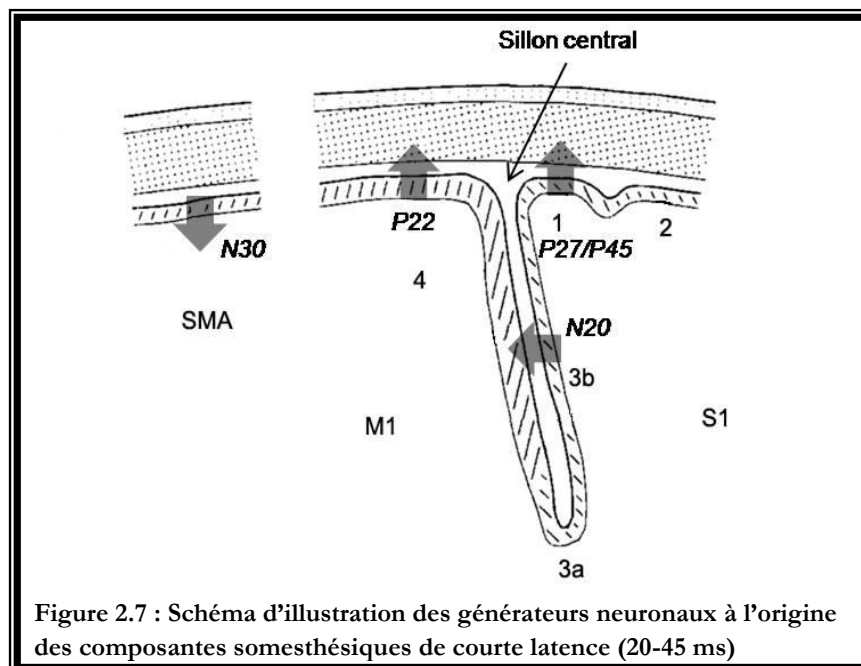
Lorsque la fréquence de stimulation est augmentée jusqu'à 10 Hz, l'amplitude du N30 est considérablement diminuée comme le montre la Figure 2-5 (Delbergue et al. 1990 ; Garcia-Larrea et al. 1992). En revanche, dans certains cas, une activité négative au niveau frontal persiste juste après la composante P22. De plus, cette activité coïncide avec l'apparition d'une activité positive pariétale, distincte de la composante P27. Garcia-Larrea et collaborateurs (1992) ont suggéré qu'un dipôle tangentiel, dans une certaine mesure comparable à celui du complexe N20-P20, pouvait être à l'origine du complexe nommé P24-N24. En effet, les auteurs ont individualisé ce complexe des composantes P22 et N30 sur la base de sa topographie à la surface du scalp et de son insensibilité à la fréquence de stimulation (**Figure 2-5**).



Enfin, un potentiel positif apparaît au niveau centropariétal controlatéral au site de la stimulation, culminant entre 40 et 50 ms (Jossiasen et al 1982 ; Desmedt et al. 1983). Ce potentiel, nommé P45, est un large potentiel d'orientation radiaire qui semble provenir de l'aire 1 (Allison et al. 1992). Tout comme la composante P27, le P45 est sensible à l'attention (**Figure 2-6**): lorsque le sujet porte son attention sur la stimulation, l'amplitude du P45 en est plus grande. A l'inverse, lorsque le sujet exécute une tâche distractive pendant la stimulation, l'amplitude du P45 est diminuée (Jossiasen et al 1982, Desmedt et al 1983, Michie et al 1987, Garcia-Larea et al 1991).

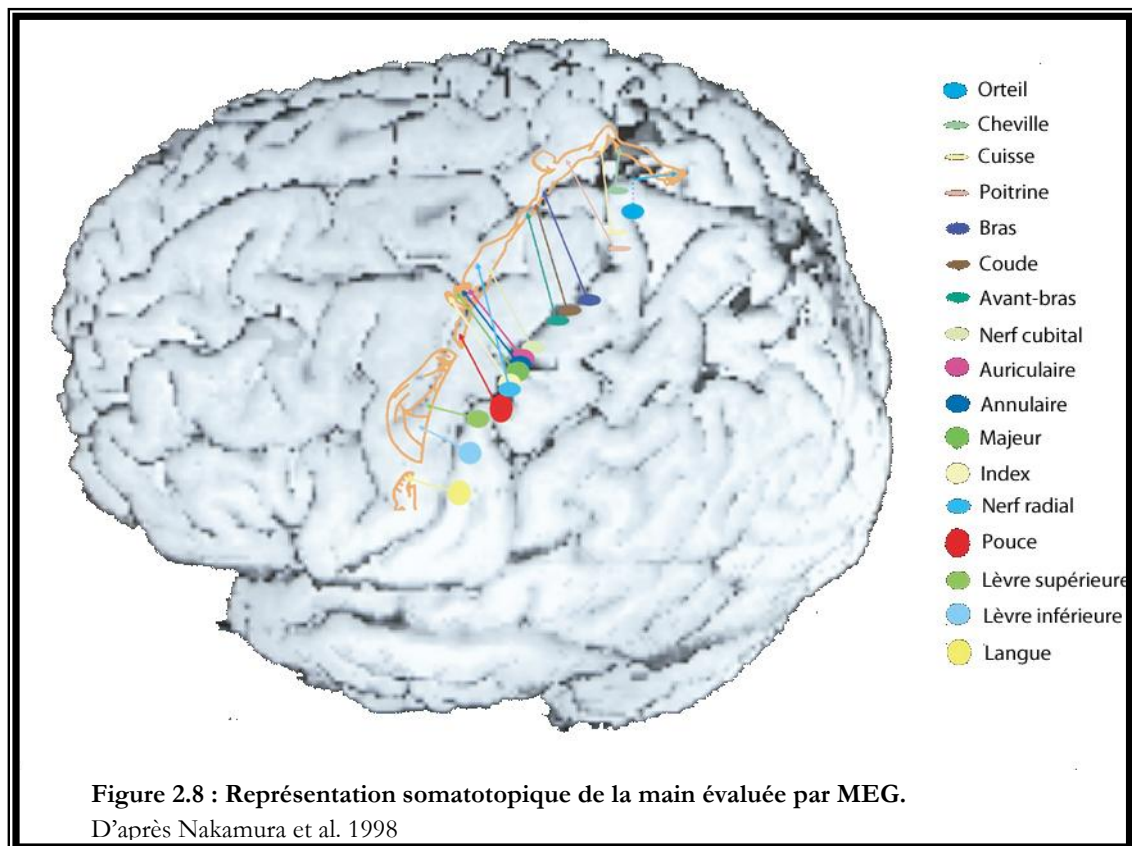


En résumé, la stimulation somesthésique du membre supérieur entraîne l'apparition de six composantes corticales d'origine différente, dans une fenêtre temporelle comprise entre 20 et 45 ms. De ces composantes, les complexes N20/P20 et P24/N24, ainsi que le P27 et le P45, sont générées dans différentes sous-aires de l'aire S1 (**Figure 2-7**).



2.2.2. Evaluation de la somatotopie par PES

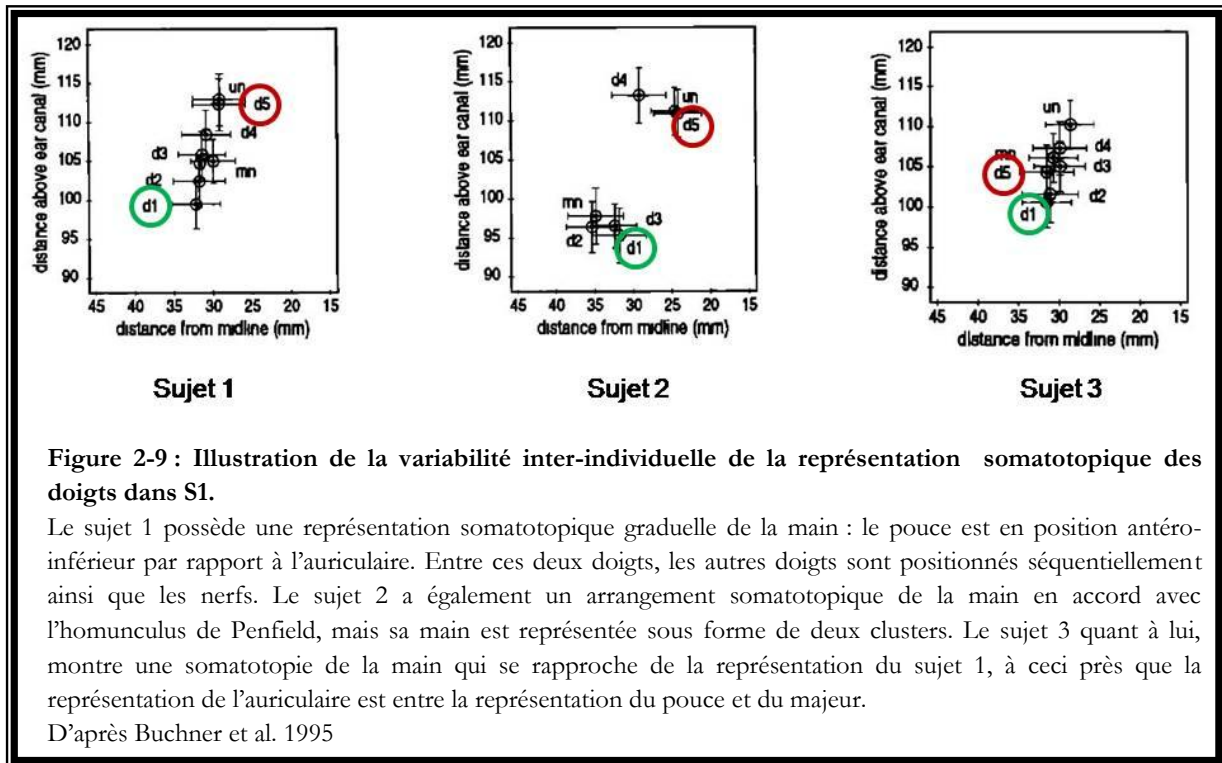
Les premières études sur la somatotopie par PES ont été réalisées grâce à des électrodes d'enregistrement intra-crâniennes (McCarthy et al. 1979 ; Woolsey et al. 1979). Depuis, plusieurs auteurs ont cherché à évaluer la représentation somatotopique de S1 de façon non invasive à partir de la topographie des PES (Duff 1980 ; Deiber et al. 1986) ou à partir de leur reconstruction dipolaire chez des sujets sains (Desmedt & Bourguet 1985 ; Deiber et al. 1986 ; Allison et al. 1991 ; Baumgartner et al. 1991a, b, 1992, 1993 ; Hari et al. 1993 ; Buchner et al. 1995 ; Nakamura et al. 1998 ; Schaefer et al. 2002a) mais également chez des patients expertisés pour évaluer la plasticité de leur cortex somesthésique primaire (Birbaumer et al. 1997 ; Flor et al. 1995 ; Grüsser et al. 2001 ; Karl et al. 2001 ; Montoya et al. 1998 ; Rossini et al. 1998 ; Schaefer et al. 2002b ; Schwenkreis et al. 2001 ; Soros et al. 2001 ; Tecchio et al. 2002 ; Vartiainen et al. 2009 ; Waberski et al. 2007). Les études rapportent généralement une organisation somatotopique de S1 qui est en accord avec l'*homonculus* sensitif (**Figure 2-8**), la représentation de la main étant postérieure, supérieure et médiane par rapport à la représentation de la face.



Lorsque l'organisation somatotopique des doigts est recherchée, les auteurs retrouvent majoritairement la représentation du pouce en position antérieure, inférieure et latérale par rapport à la représentation de l'auriculaire (Baumgartner et al. 1991a, 1993 ; Buchner et al. 1995). Cependant, cette organisation n'est pas retrouvée chez tous les sujets soulignant ainsi une variabilité inter-sujets importante. En effet, ces études rapportent un recouvrement voire un inversement de la représentation corticale de doigts adjacents chez plus de la moitié des sujets évalués (Baumgartner et al. 1991a-MEG, 1993-EEG ; Buchner et al. 1995) (**Figure 2-9**).

L'évaluation de la somatotopie est majoritairement estimée à partir de la reconstruction dipolaire du potentiel N20. Certains auteurs ont tout de même essayé d'évaluer la somatotopie à partir de l'orientation de potentiels radiaires, comme le P27 (Deiber et al. 1986) mais sans résultat probant.

La fiabilité des études sur la somatotopie de S1, définie à partir de la reconstruction dipolaire des PES, dépend de la qualité des données (rapport signal/bruit) et de l'échantillonnage spatial. Pour les études préalablement citées, les méthodologies utilisées sont variées tant sur la nature physique du stimulus (stimulation électrique, souffle d'air), que sur le choix du site de stimulation (doigts ou troncs nerveux, face), ou encore de l'échantillonnage spatial (de 32 à 61 électrodes). En effet, certaines études (Flor et al. 1995 ; Karl et al. 2001 ; Montoya et al. 1998) utilisent des souffles d'air comme stimulus ce qui peut engendrer une qualité du signal insuffisante pour déterminer de façon robuste les sources corticales. Dans certains cas, les nerfs digitaux ou les récepteurs mécaniques de la main et de la face sont stimulés (Birbaumer et al. 1997 ; Grüsser et al. 2001 ; Karl et al. 2001 ; Montoya et al. 1998), alors que d'autres stimulent les troncs nerveux (Buchner et al. 1995 ; Schwenkreis et al. 2001). Enfin, ces études investiguent la représentation de la main et de la face avec un nombre d'électrodes compris entre 32 et 61 électrodes, alors que la fiabilité et la précision de la modélisation dipolaire sont augmentées avec un système d'acquisition EEG à haute densité (> 64 électrodes) (Ryynänen et al. 2004).



Chapitre 3 : Plasticité et somatotopie somesthésique

Introduction

Les connexions établies au sein du système somatosensoriel sont susceptibles de subir des réarrangements lors de troubles fonctionnels (immobilisation : Lissek et al. 2009 ; entraînement : Braun et al. 2001) et également après lésion de ce système. Ces réarrangements peuvent apparaître immédiatement ou s'étendre sur une longue période ; ils peuvent concerner les niveaux périphérique, sous-cortical (moelle épinière, tronc cérébral, thalamus) et cortical, notamment au niveau de S1. Aux niveaux thalamique et cortical, ces modifications aboutissent au remaniement des cartes somatotopiques préalablement établies.

Les recherches sur ce phénomène ont été axées dans un premier temps sur la plasticité au niveau cortical, avant de s'intéresser aux structures sous-corticales ; c'est pourquoi nous présenterons tout d'abord les résultats des principaux travaux réalisés chez le singe et l'homme investiguant la somatotopie corticale après lésion du système somatosensoriel, avant de nous intéresser aux modifications ayant lieu au niveau thalamique. Etant donné que la réorganisation somatotopique semble être en lien avec le développement et le maintien de certaines douleurs de type neuropathique, la corrélation entre l'étendue d'une telle plasticité et l'intensité de ces douleurs sera ensuite développée.

I. Plasticité de la somatotopie

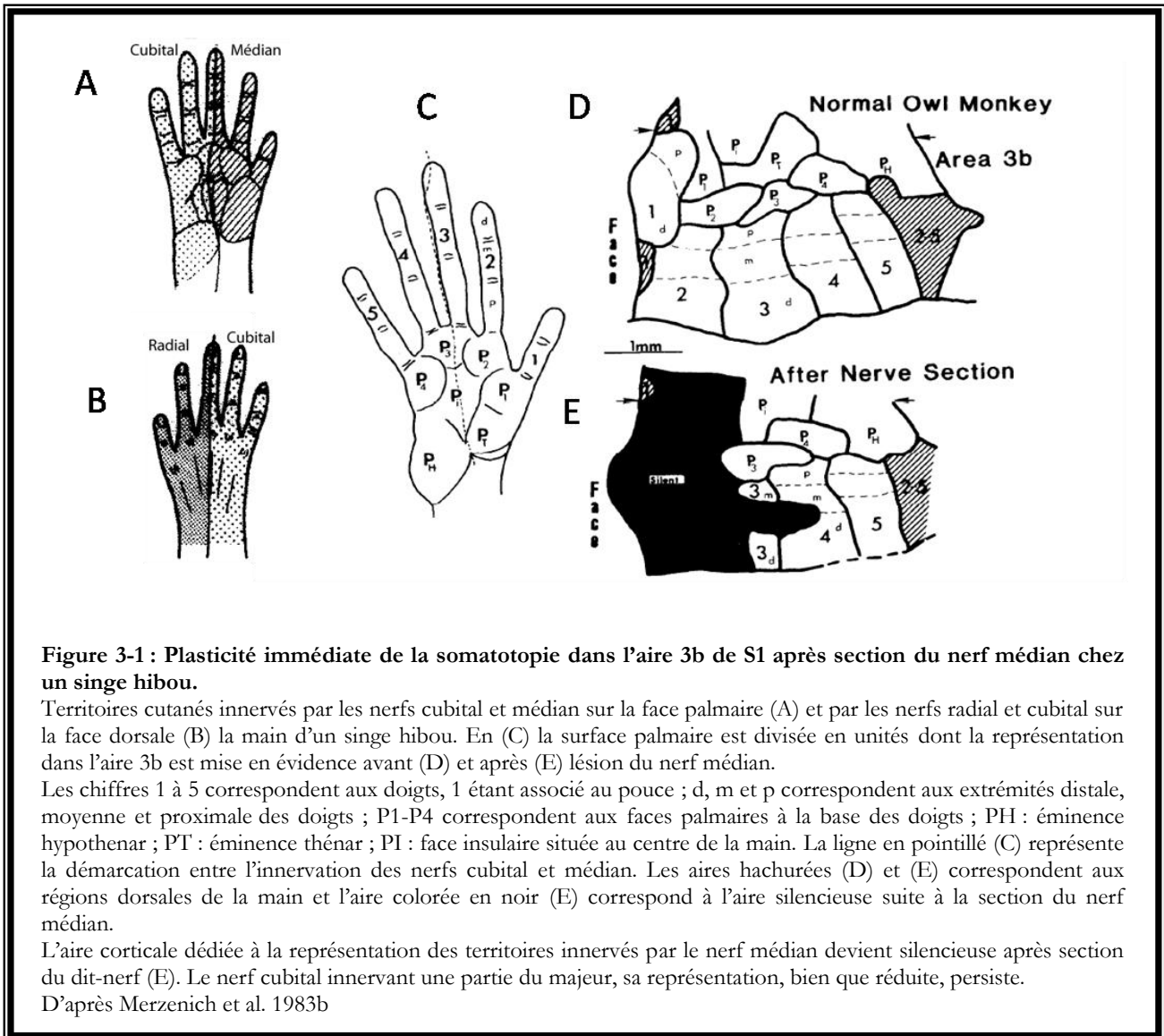
Il est devenu clair dès les premières études chez les primates non-humains subissant une dénervation périphérique (telle que la section d'un nerf ou l'amputation d'un membre), que la réorganisation du cortex somatosensoriel primaire est constituée de plusieurs phases (Churchill et al. 1998 ; Jones 2000). Le premier processus est une **phase silencieuse** de la région corticale privée de ses afférences somatosensorielles, pendant laquelle cette région n'est plus excitable. Simultanément, **une expansion** des aires adjacentes est observée dans la représentation de l'aire désafférentée. Ce processus est suivi, dans les semaines et mois suivants, par une **phase de consolidation** de cette nouvelle représentation qui reste néanmoins relativement grossière. Enfin, **une expansion et un affinement** de la topographie interne se mettent en place. Le décours temporel et l'étendue de la plasticité diffèrent selon les conditions de désafférentation, notamment la combinaison des nerfs sectionnés et l'étendue de la dénervation cutanée (Merzenich 1983a,b ; 1984 ; Cusick et al. 1990 ; Garraghty & Kaas 1991 ; Garraghty et al. 1994 ; Kolarik et al. 1994 ; Florence & Kaas 1995 ; Flor et al. 1995).

1.1. Plasticité de la somatotopie dans S1

Les travaux réalisés par l'équipe de Merzenich et collaborateurs (1983a,b ; 1984) font partie des premières études réalisées chez les primates non-humains afin de définir les conséquences des atteintes du système somatosensoriel périphérique sur la somatotopie dans les aires 3b et 1 du cortex somesthésique primaire (S1). Pour ce faire, les auteurs ont sectionné et/ou ligaturé le nerf médian chez des singes adultes et ont investigué la somatotopie dans la région S1 controlatérale, et ce avant, immédiatement après et plusieurs mois suite à la lésion (Merzenich et al. 1983a,b). Ces études ont mis en évidence deux phénomènes plastiques ayant une chronologie différente.

1.1.1. Plasticité corticale à court-terme

Tout d'abord l'aire corticale préalablement dédiée à la représentation du nerf sectionné devient silencieuse dans les minutes suivant la lésion et les afférences en provenance des territoires adjacents sont démasquées dans une zone limitée du cortex dénervé : dans le cas de la section du nerf médian chez un singe hibou, les territoires innervés par ce nerf deviennent silencieux (du pouce au majeur, y compris les faces palmaires à la base de ces doigts). Parallèlement (1) les représentations des faces palmaire (innervée par le nerf cubital) et dorsale de la main (innervée par le nerf radial) et (2) la jonction entre le majeur et l'annulaire (correspondant à la démarcation des territoires innervés par les nerfs cubital et médian) sont démasquées dans la représentation du nerf médian (**Figure 3-1**) (Merzenich et al. 1983b). De même, dans le cas de la section des nerfs cubital et médian, la représentation du nerf radial envahit la zone dénervée, après une phase d'expression silencieuse de cette zone (Kolarik et al. 1994). Vraisemblablement, ce démasquage est induit par la levée de l'inhibition GABAergique des connexions horizontales intracorticales et/ou d'afférences thalamo-corticales préalablement existantes mais fonctionnellement inhibées (Merzenich et al. 1983a,b, 1984).

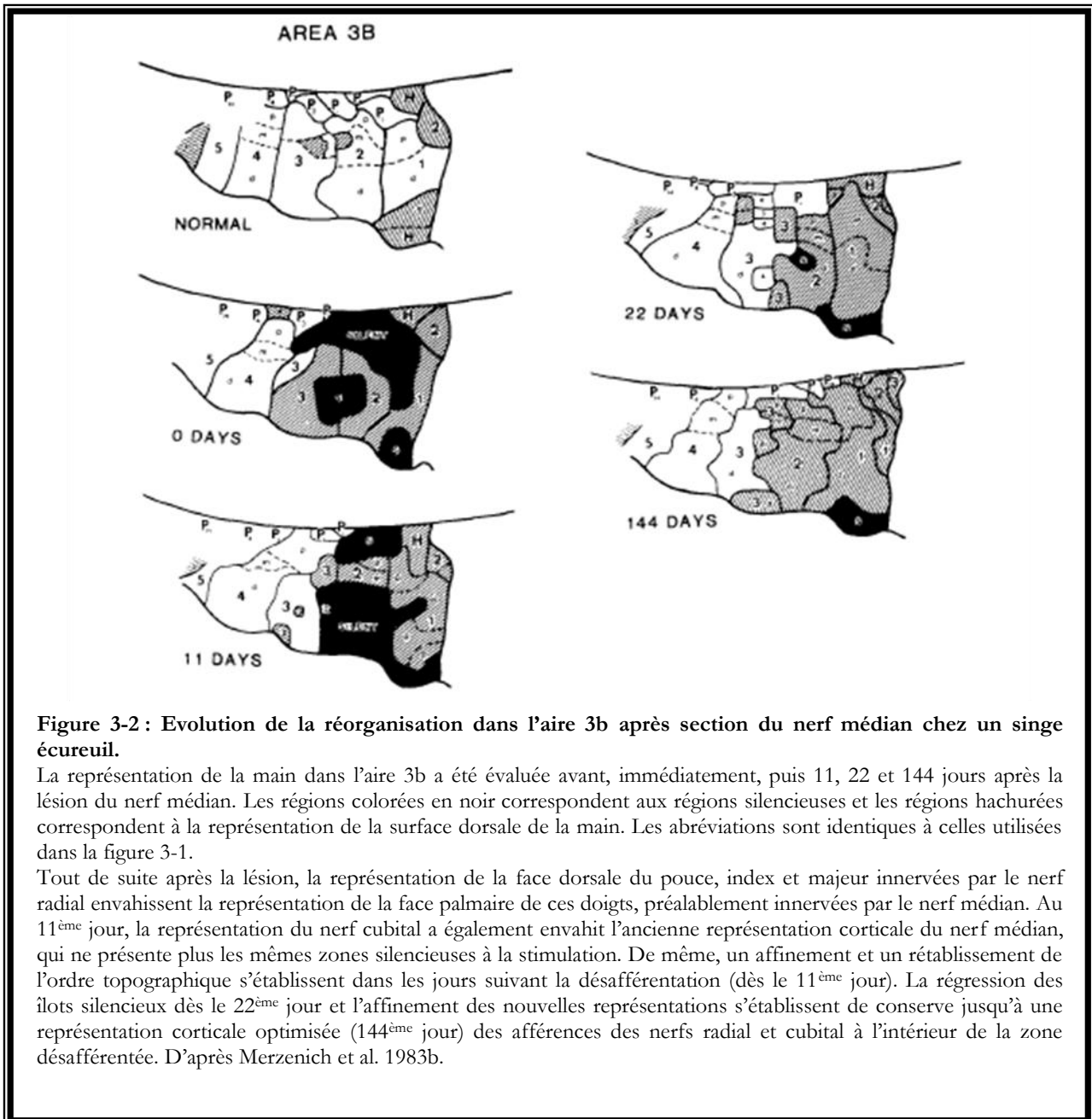


Chez l'homme, des études utilisant des anesthésiques locaux induisant une désafférentation temporaire et réversible, ont mis en évidence un agrandissement de la représentation des territoires adjacents à l'anesthésie (Rossini et al. 1994 ; Waberski et al. 2003) et une augmentation de l'amplitude des PES de courte latence évoqués à la stimulation d'un site adjacent au territoire désafférenté et ce, pendant la période d'anesthésie (Tinazzi et al. 1997, 2003 ; Waberski et al. 2007). Ce phénomène est donc mis en place rapidement au cours d'une « désafférentation temporaire ». Les PES sous-corticaux, et en particulier le N13, reflétant l'activité neuronale post-synaptique au niveau spinal, et le P14 reflétant l'activité post-synaptique au niveau du noyau *cuneatus*, ont quant à eux des amplitudes normales. L'augmentation de l'amplitude des PES corticaux pendant l'anesthésie serait alors le corrélat physiologique de la

levée de l'inhibition des synapses silencieuses existantes au niveau de S1 (Tinazzi et al. 2003 ; Waberski et al. 2007).

1.1.2. Plasticité corticale à long-terme

Chez le singe plusieurs semaines après la lésion du nerf médian, la zone du cortex désafférentée est désormais consacrée à la représentation des territoires cutanés non-lésés et adjacents sur l'*homonculus*, bien que certaines zones, sous forme d'îlots, restent insensibles à la stimulation (Merzenich et al. 1983a). Avec le temps, les nouvelles représentations de la région corticale désafférentée ont tendance à s'agrandir alors que les îlots « silencieux », de taille importante dans les premiers jours après la lésion, diminuent (**Figure 3-2**). Parallèlement à la réduction de ces zones silencieuses, la topographie interne des nouvelles représentations mises en place dans la région corticale désafférentée s'affine avec le temps, faisant apparaître des zones corticales spécifiques d'un territoire cutané (face dorsale de la deuxième phalange de l'index par exemple). Ainsi, les neurones corticaux de S1 initialement activés par une stimulation réalisée sur le territoire cutané du nerf médian, répondent désormais majoritairement à des stimulations réalisées sur le territoire cutané des nerfs cubital et radial (**Figure 3-2**). De plus, la surface corticale dédiée à la représentation des nerfs radial et cubital conservant leur topographie initiale, leurs représentations se trouvent être plus étendues qu'avant la lésion. Ceci se traduit par une **augmentation du facteur de magnification corticale** des territoires adjacents (Merzenich et al. 1983a).



Le phénomène d'invasion de la région corticale désafférentée par les régions qui lui sont adjacentes et intactes est également retrouvé dans le cas d'amputation d'un ou de deux doigts (Merzenich et al. 1984). Les auteurs de l'étude ont montré que les représentations des doigts adjacents et la surface palmaire s'étendent topographiquement pour occuper la plupart ou la totalité des territoires corticaux représentant précédemment le ou les doigt(s) amputé(s) deux mois après la lésion, laissant une partie centrale silencieuse. L'augmentation du facteur de magnification des doigts adjacents aux doigts amputés est accompagnée par une diminution de leurs champs récepteurs corticaux. De plus, les bordures entre les représentations des doigts

subissent des translocations significatives (de l'ordre d'une centaine de microns) à l'intérieur de la représentation du (des) doigt(s) amputé(s). La somatotopie de S1 évaluée 8 mois et demi après l'amputation montre une diminution de l'aire silencieuse. Il est à noter que dans cette étude, le nerf a également été ligaturé de façon à prévenir sa repousse dans le moignon. En effet, dans le cas d'une amputation partielle d'un doigt (deux phalanges) et sans ligature du nerf, la représentation digitale diminue au profit des territoires qui lui sont adjacents et de la représentation du moignon (**Figure 3-3**) (Manger et al. 1996).

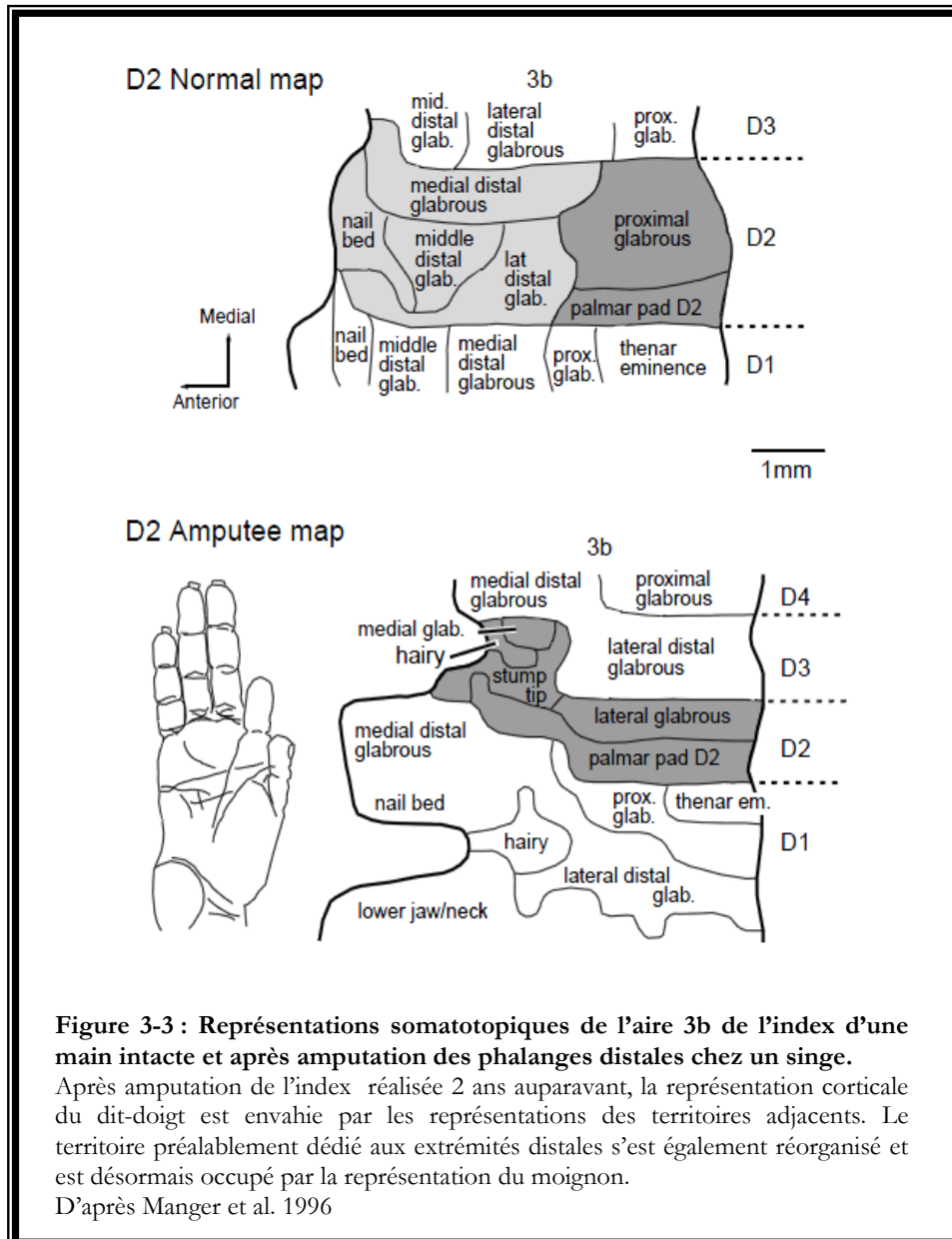


Figure 3-3 : Représentations somatotopiques de l'aire 3b de l'index d'une main intacte et après amputation des phalanges distales chez un singe.

Après amputation de l'index réalisée 2 ans auparavant, la représentation corticale du dit-doigt est envahie par les représentations des territoires adjacents. Le territoire préalablement dédié aux extrémités distales s'est également réorganisé et est désormais occupé par la représentation du moignon.

D'après Manger et al. 1996

1.1.3. Etendue de la plasticité

A travers les différents travaux menés par l'équipe de Merzenich, il a été mis en exergue que l'étendue de la réorganisation de S1 est plus grande dans le cas de la section d'un tronc nerveux plutôt que dans le cas de l'amputation d'un doigt. Certains ilots de la région corticale désafférentée restent silencieux même plusieurs mois après la lésion, Merzenich et collaborateurs (1984) proposent l'existence d'une *distance corticale limite*, au delà de laquelle des réorganisations par envahissement ne peuvent avoir lieu. Cette limite serait définie par l'étendue des arborisations des connexions thalamo-corticales existantes qui est de 1 à 1,5 mm (Merzenich et al. 1984 ; Rausell & Jones 1995). Cette distance définit à la fois la divergence maximale des arborisations thalamo-corticales et l'étendue maximale des réarrangements somatotopiques apparaissant après section de nerf périphérique. Selon cette hypothèse et dans le cas d'une désafférentation corticale supérieure à 1,5 mm, la zone dénervée ne serait pas complètement réactivée par les afférences restant es intactes.

Cependant, des études plus récentes portant sur la plasticité dans S1 chez le singe ont montré que les processus réorganisationnels dans S1 n'étaient nullement limités à une distance si faible ; il semblerait au contraire que leur étendue dépende surtout de la combinaison des nerfs sectionnés ainsi que de l'étendue de la dénervation cutanée (Garraghty & Kaas 1991 ; Pons et al. 1991 ; Florence et al. 1994, 1998 ; Florence & Kaas 1995 ; Kolarik et al. 1994 ; Manger et al. 1996 ; Jain et al. 1997, 1998, 2008). Un des cas de réorganisation la plus étendue a été rapporté notamment dans une étude de Pons et collaborateurs (1991) qui ont étudié chez le singe les effets d'une section des racines dorsales de la moelle épinière à partir de la deuxième cervicale (C2) jusqu'au quatrième segment thoracique (T4), réalisée douze ans plus tôt. Cette section supprimait les afférences en provenance de l'ensemble du membre supérieur et de la partie supérieure du tronc. Dans ce cas, la représentation de la face dans la région S1 controlatérale à la lésion s'est étendue d'environ 10 à 14 mm dans l'aire préalablement dédiée à la représentation du membre supérieur, c'est-à-dire presque 10 fois l'étendue maximale prévue par Merzenich et al. en 1984. Des cas de réorganisation de la somatotopie dépassant la *distance corticale limite* ont été également retrouvés plusieurs mois après l'amputation de plusieurs doigts (Manger et al. 1996), de la main (Florence & Kaas 1995), après section d'un tronc nerveux (Garraghty & Pons 1991 ; Florence et al. 1994) et après section des colonnes dorsales spinales (Jain et al. 1997, 2008).

L'étendue des connexions thalamocorticales et intracorticales étant insuffisante pour être à l'origine d'une telle réorganisation, les auteurs se sont interrogés quant aux mécanismes qui pouvait la sous tendre (Pons et al. 1991 ; Florence & Kaas 1995 ; Jain et al. 1997). Pons et collaborateurs (1991) et Florence & Kaas (1995) ont supposé que la représentation de la main

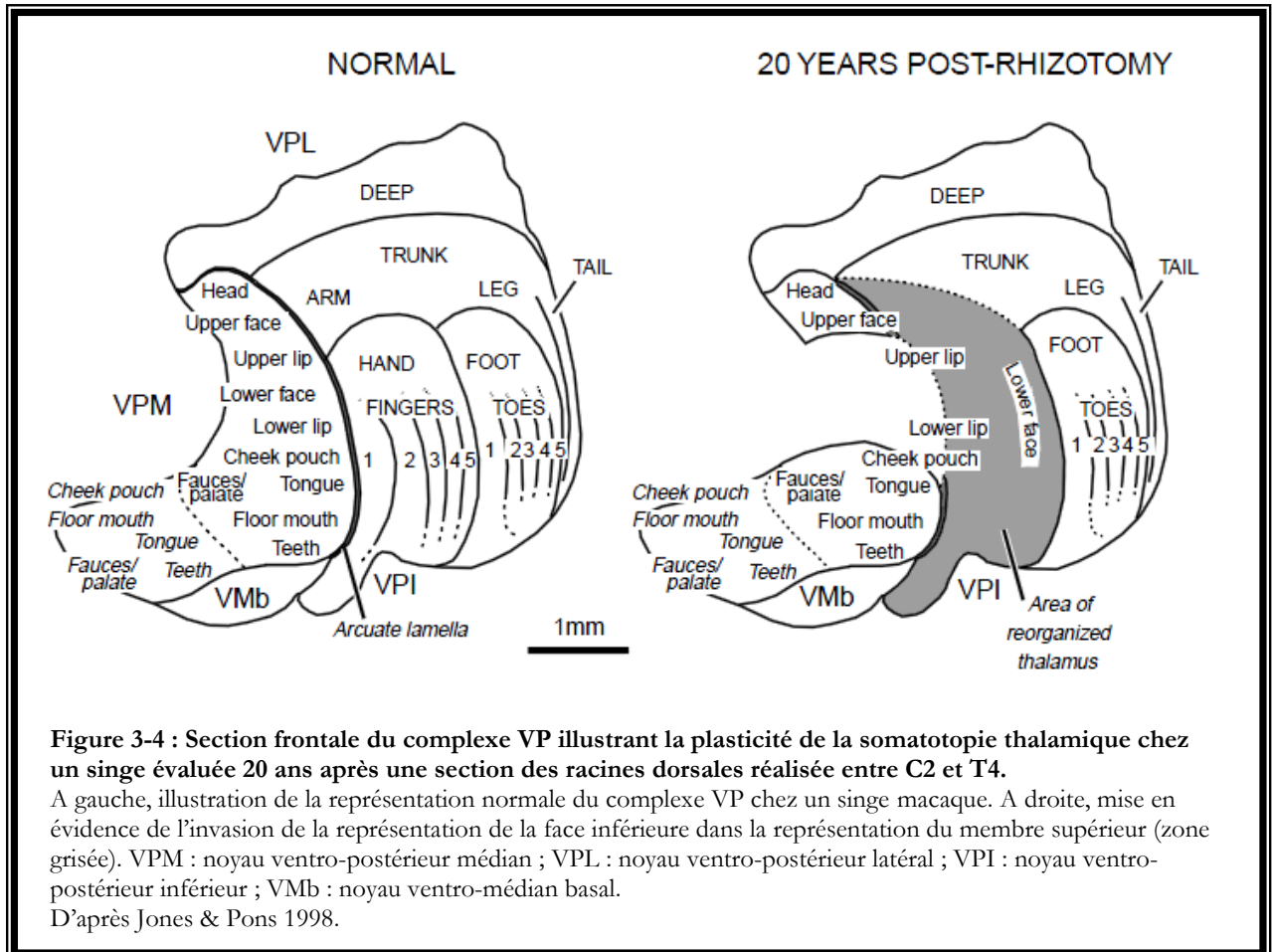
devenait tout d'abord silencieuse immédiatement après sa désafférentation, avant d'être de plus en plus envahie avec le temps par la représentation de la face. Cette théorie a été confirmée par les travaux de Jain et collaborateurs (1997) qui ont mis en évidence une période (jusqu'à 20 jours) pendant laquelle la partie de S1 dédiée à la main ne répondait à aucun stimulus somatosensoriel après section unilatérale des colonnes dorsales au niveau de C3 et C4 (équivalent à la suppression des afférences de gros diamètre en provenance des membres inférieurs, du tronc et de la main). Après 6 mois ou plus, la région corticale silencieuse était devenue réceptive à la stimulation de la face, mettant en évidence l'expansion de la représentation de celle-ci (Jain et al. 1997). Pons et collaborateurs (1991) ont supposé que le seul mécanisme, au niveau cortical, qui pourrait être à l'origine d'une plasticité de grande amplitude, serait la pousse de nouvelles projections sur le cortex désafférenté qui prendraient leur origine au niveau sous-cortical.

Aujourd'hui, de nouvelles projections pouvant répondre à ces critères ont été mises en évidence au niveau spinal et au niveau du noyau *cuneatus* (Florence & Kaas 1995) ainsi qu'au niveau du cortex S1 (Darian-Smith & Gilbert 1994; Chen 2002; Ding et al. 2005). La réorganisation intermédiaire et à long-terme des cartes somatotopiques serait alors expliquée majoritairement par un dévoilement et/ou une augmentation de synapses qui étaient initialement silencieuses ou sous-représentées parmi les connexions pré-existantes (Buonomano & Merzenich 1998), accompagné ou non par la pousse de nouvelles connections (Florence & Kaas 1995; Florence et al. 1998). Il est de plus désormais admis que des phénomènes de plasticité sous-corticaux apparaissent dans les structures relais des voies ascendantes somesthésiques, tels que la corne dorsale au niveau spinal, le tronc cérébral ou le thalamus (Florence & Kaas 1995; Jain et al. 1997, 2008; Davis et al. 1998; Florence et al. 1998; Jones & Pons 1998; Lenz et al. 1998; Krupa et al. 1999; pour revue voir Kaas et al. 1999; Jones 2000).

1.2. Plasticité de la somatotopie dans le thalamus

En réponse à la désafférentation engendrée par la section des racines dorsales entre C2 et T4, Jones & Pons (1998) rapportent une diminution de 10 à 15 % du complexe VP, correspondant à une diminution de 30 à 40% des représentations du membre supérieur et du tronc supérieur dans le VPL. Dans cette région du VPL, la taille et le nombre des neurones sont réduits, indiquant clairement une atrophie trans-synaptique secondaire, qui jusqu'à cette étude n'avait pas été mise en évidence au sein du système somatosensoriel (Jones 2000). D'autre part, Jones & Pons (1998) mentionnent des modifications au sein du noyau VPM dont les afférences trigéminales sont intactes. Les cellules précédemment localisées dans la moitié supérieure du VPM semblent s'être « collapsées » dans la représentation du réduite du VPL, cette perturbation

étant plus sévère chez le singe désafférenté depuis 20 ans (**Figure3-4**). D'une manière cohérente, la majorité des neurones enregistrés dans la région réorganisée du VPL répondent à des stimulations effectuées sur la peau de la moitié inférieure de la face controlatérale.



Chez l'homme, la somatotopie thalamique au niveau du complexe VP est également modifiée après lésion de la moelle épinière (Lenz et al. 1994) ou après amputation (Davis et al. 1998 ; Lenz et al. 1998). Grâce à des microélectrodes d'enregistrement et de stimulation, Davis et co-auteurs (1998) ont étudié les neurones du VPL correspondant à la région désafférentée chez des patients amputés avec douleur fantôme. Les auteurs ont mis en évidence que les neurones thalamiques désafférentés répondaient à des stimulations tactiles effectuées au niveau du moignon, et dont la représentation était anormalement sur-représentée. En revanche, la stimulation électrique de ces neurones entraînait des sensations tactiles non plaisantes, voire

douloureuses, qui étaient ressenties non pas au niveau du moignon mais dans le membre fantôme. Ces résultats suggèrent que, malgré l'apparence des nouveaux champs récepteurs, l'activité des neurones thalamiques est toujours associée à la partie manquante du membre amputé qu'ils représentent toujours. Cette interprétation apporte quelques éléments d'explication pour les cas cliniques de sensations fantômes, incluant des perceptions référées évoquées par la stimulation tactile d'une partie intacte proximale au site d'amputation. Cependant, elle laisse intacte la question sur les régions corticales sous-tendant les sensations douloureuses conscientes au niveau du membre fantôme.

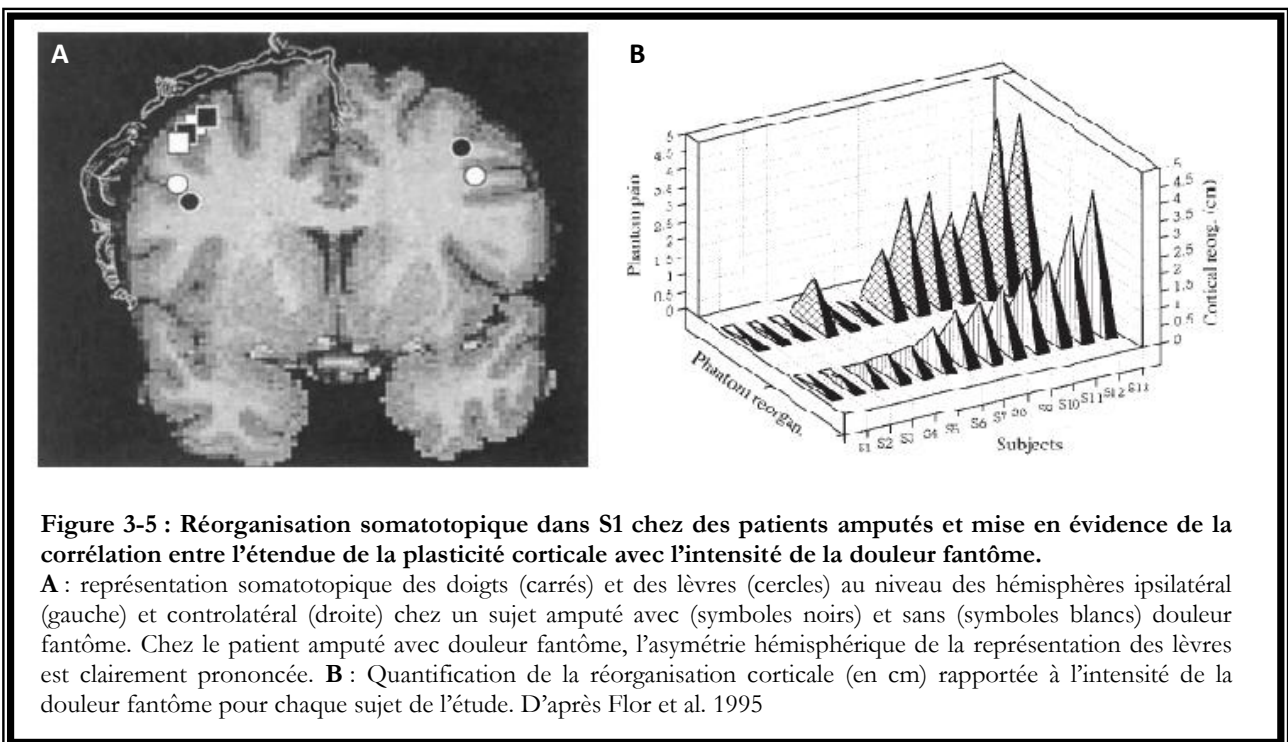
II. Plasticité de la somatotopie et douleur neuropathique

L'existence de sensations anormales subjectivement ressenties comme provenant d'un membre amputé est connue depuis très longtemps (Ambroise Paré-1551). Cependant, Ramachandran et collaborateurs (1992) ont été à notre connaissance les premiers à étudier de façon formelle et à rapporter, après stimulation de la face chez un patient avec un bras amputé, l'apparition de sensations de toucher léger à la fois au niveau de la face (sensation référée) et au niveau des doigts manquants (sensation fantôme). Cette observation suggère que la stimulation de la face engendre à la fois l'activation de l'aire corticale de la face *et* la réactivation de la zone de la main, d'où cette sensation double et mal localisée (Ramachandran et al. 1992 ; Halligan et al. 1993 ; Ramachandran 1993).

Depuis cette étude, les travaux rapportant des sensations douloureuses localisées dans le membre fantôme chez des patients amputés (« douleurs fantômes ») se sont multipliés (Elbert al. 1994, 1997 ; Yang et al. 1994 ; Flor et al. 1995, 1998 ; Montoya et al. 1998 ; Grüsser et al. 2001 ; Karl et al. 2001). Les douleurs fantômes font partie d'une catégorie de douleurs qualifiées de neuropathiques dans laquelle sont également retrouvées des douleurs développées après lésion nerveuse périphérique et/ou centrale (e.g. Peyron et al. 1998 ; Klit et al. 2009 ; Wrigley et al. 2009).

Dès les premières études réalisées chez des patients avec douleur fantôme, une réorganisation du cortex S1 controlatéral à l'amputation a été rapportée (Elbert et al. 1994 ; Yang et al. 1994). En effet, en accord avec les observations chez les singes désafférentés du membre supérieur, l'aire dédiée à la représentation de la face s'étend de façon importante dans la représentation de la main.

Flor et collaborateurs (1995) rapportent des observations similaires, en étudiant à l'aide de la MEG les changements de représentation somatotopique de la main et de la face après amputation du membre supérieur. L'originalité de cette étude vient de la mise en évidence, et ce pour la première fois, d'une corrélation entre l'étendue de la plasticité et l'intensité de la douleur fantôme. Ces auteurs observaient que plus l'envahissement de la face dans l'aire de la main était étendu, plus l'intensité des douleurs fantômes était importante (**Figure 3-5**). Depuis cette étude, un certain nombre de travaux rapportent une corrélation forte entre l'étendue de la plasticité dans S1 et l'intensité de la douleur neuropathique chez des amputés (Flor et al. 1998 ; Montoya et al. 1998 ; Grüsser et al. 2001 ; Karl et al. 2001). Bien que la grande majorité de ces études soient en provenance de la même équipe, une étude récente réalisée par Wrigley et collaborateurs (2009) a mis en évidence de façon indépendante, chez des patients avec lésion de la moelle épinière entre les segments T1 et T10, un lien significatif entre l'étendue de la réorganisation dans S1 controlatéral à la lésion et l'intensité de la douleur neuropathique développée.



Le lien entre l'étendue de la réorganisation somatotopique et l'intensité de la douleur neuropathique est également retrouvé dans des études ayant pour objectif d'améliorer la douleur neuropathique. En utilisant des anesthésiques locaux (Birbaumer et al. 1997, 2001), des prothèses myoélectriques (Lotze et al. 1999), des opioïdes (Huse et al. 2001), l'entraînement discriminatif

tactile de deux points (Flor et al. 2001 ; Moseley et al. 2007) ou l'acupuncture (Napadow et al. 2007), ces différentes études ont démontré que l'efficacité antalgique de ces méthodes était accompagnée par une réorganisation de S1 qui tend à rétablir une somatotopie normale. Enfin certaines études évaluant la plasticité dans S1 chez des sujets avec douleur aigue induite par un agent pharmacologique (Buchner et al. 2000 ; Sörös et al. 2001) et chez des patients souffrant de douleur chronique sans désafférentation du système somatosensoriel (Flor et al. 1997 ; Tinazzi et al. 2000 ; Tecchio et al. 2002 ; Vartiainen et al. 2009) montrent que la douleur elle-même augmente la réactivité corticale et sous-corticale après stimulation somesthésique du site douloureux (Tinazzi et al. 2000) pouvant aboutir à une réorganisation somatotopique dans S1 (Flor et al. 1997 ; Buchner et al. 2000 ; Sörös et al. 2001 ; Vartiainen et al. 2009).

L'action des outils thérapeutiques sur la diminution de la douleur pourrait alors être directe, à savoir agir directement sur l'intensité des douleurs, et pourrait être accompagnée par une plasticité cérébrale, ou bien indirecte, à savoir entraîner une plasticité qui induirait la réduction des douleurs. Il est également possible que ces deux phénomènes différents, analgésie et plasticité, soient complètement indépendants. A l'heure actuelle, il est encore impossible de statuer sur cette question et des recherches seront nécessaires pour l'éclaircir. Pour cela, il est nécessaire de garder en mémoire que des méthodes agissant à la fois sur l'intensité des douleurs et entraînant une plasticité existent.

Une des techniques thérapeutiques allégeant les douleurs est employée depuis les années 1990, à savoir la stimulation corticale du cortex moteur. Cette technique a été introduite par Tsubokawa et collaborateurs (1991) et montre un effet antalgique chez des patients avec douleurs chroniques pharmaco-résistantes. Cette technique étant invasive, une autre méthode de stimulation corticale a été développée (Barker & Jalinous 1985), à savoir la technique de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Employée dans le traitement de la douleur neuropathique depuis une dizaine d'années (Lefaucheur et al. 2001), cette méthode promet d'apporter des éléments de réponse quant aux mécanismes d'action de l'analgésie induite par la stimulation du cortex moteur.

Chapitre 4 : rTMS & douleur

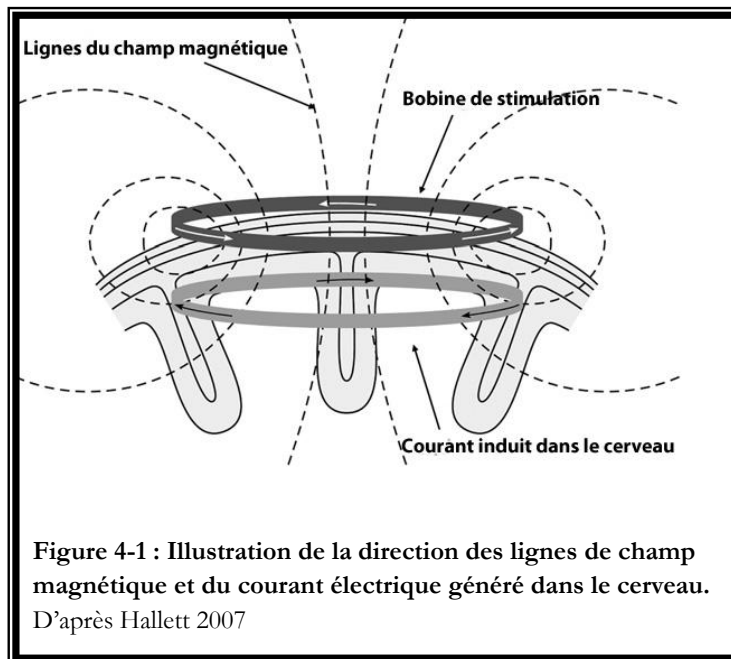
I. Principes généraux de la TMS et de la rTMS

1.1. La stimulation magnétique transcrânienne –TMS

1.1.1. Description

La stimulation magnétique transcrânienne (ou TMS pour « Transcranial Magnetic Stimulation ») découle du principe d'induction électromagnétique décrit par Faraday (1831). Un courant qui change rapidement dans le temps (« time-varying current ») produit un champ magnétique qui à son tour génère un champ électrique (champ électrique induit) variant également dans le temps.

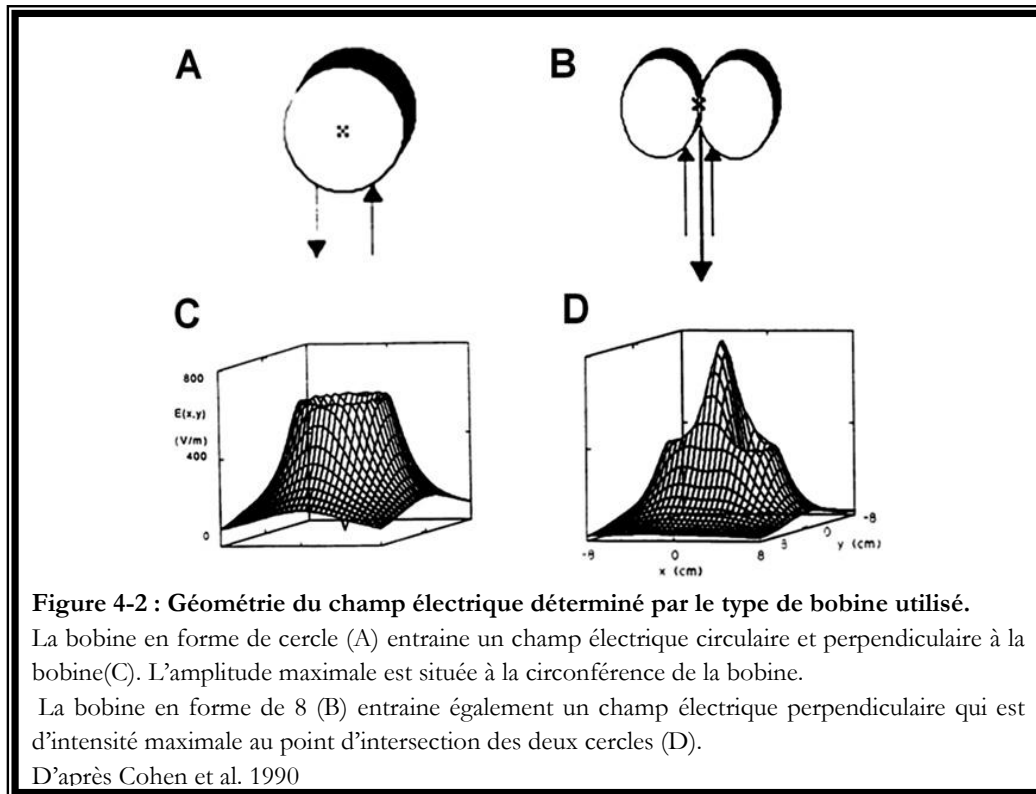
Barker et Jalinous (1985) mirent au point le premier appareil permettant, à l'aide d'une bobine externe, d'induire un courant de façon indolore dans les circuits excitables que constituent les réseaux neuronaux du cortex cérébral chez l'homme. Un courant bref et de forte intensité (1000A, 1ms) dans une bobine constituée de fils de cuivre isolés produit une impulsion magnétique pouvant atteindre 2 Teslas et durer 100 ms. Appliqué à la surface de scalp, le champ magnétique induit un champ électrique primaire qui, dans un volume conducteur comme cela est le cas du cerveau génère à son tour un courant (dit « courant primaire »). En parallèle, l'accumulation de charges au niveau de l'interface air/volume conducteur a pour conséquence d'induire un champ électrique électrostatique, dit « secondaire » dans le volume conducteur (Tofts & Branston 1991 ; Salinas et al. 2009). La somme de ces deux champs électriques constitue le champ électrique total (Tofts & Branston 1991). La composante perpendiculaire du champ électromagnétique annule en tout point du cerveau la composante perpendiculaire du champ électrique induit, de sorte que (a) le champ électrique global est de plus faible intensité que l'intensité du champ magnétique utilisée et (b) ce champ électrique est parallèle à la surface du cerveau (**Figure 4-1**) (Tofts & Branston 1991 ; Wassermann 1998 ; Rothwell et al. 1999 ; Salinas et al. 2009 ; revues dans Edwards & Rothwell 2009, Lefaucheur et al 2009). Ce champ électrique est capable d'agir sur les structures neuronales jusqu'à 1,5 - 2 cm en-dessous du scalp (Wassermann 1998). La stimulation magnétique agit sur le tissu cérébral aussi bien au niveau local, sur le cortex sensori-moteur, que de façon trans-synaptique, en modifiant l'activité de régions corticales ou sous-corticales éloignées du site de stimulation (Fox et al 1997 ; Paus et al. 1997 ; Wassermann et al. 1998).



La nature des structures neuronales stimulées et l'effet de la stimulation magnétique sur ces structures dépendent de la géométrie du courant électrique induit dans le cerveau. Cette géométrie dépend de plusieurs paramètres, dont la forme de l'impulsion magnétique (monophasique, biphasique ...), le type de bobine de stimulation (circulaire, en forme de 8...) et son orientation (latéro-médiane, postéro-antérieure). Pour comprendre l'effet neurophysiologique d'un champ magnétique, il nous faut connaître les propriétés physiques du courant électrique qui l'a induit. Un courant orienté dans une direction est toujours contrebalancé par un courant secondaire ayant une direction opposée. La puissance du champ électrique est définie selon le rythme de changement de l'onde magnétique, qui est elle-même définie par le rythme de changement du courant initial présent dans la bobine (Wassermann 1998). Les impulsions monophasiques possèdent une phase initiale rapide suivie par une phase plus longue. Compte tenu des propriétés physiques de cette deuxième phase, une impulsion monophasique est supposée entraîner une activation physiologique de faible intensité (Rothwell et al. 1999). À l'inverse, l'impulsion biphasique, ayant des phases initiale et de retour similaires, pourra stimuler différentes populations de cellules, la stimulation étant par conséquent plus puissante que la stimulation monophasique (Rothwell et al. 1999 ; DiLazzaro et al. 2004).

Il existe plusieurs types de bobines dont les plus utilisées sont les bobines circulaires et les bobines en forme de 8. Les bobines circulaires entraînent un courant électrique en forme de cercle qui est perpendiculaire à cette bobine (**Figure 4-2**). Ce type de bobine faisant entre 8 et 10

cm de diamètre, le champ magnétique délivré agit sur un large volume cérébral. Les bobines en forme de 8 permettent d'induire un champ électrique également perpendiculaire et avec une amplitude maximale au niveau de la jonction des deux bobines circulaires, où le courant s'additionne, afin d'agir sur le cerveau de façon plus focale (**Figure 4-2**).



1.1.2. Utilisation de la TMS pour l'étude du système moteur

L'utilisation de la stimulation magnétique en impulsion unique permet de déterminer l'excitabilité neuronale des structures investiguées. Une grande part des études utilisant la TMS étudie la physiologie du système moteur. Grâce à la stimulation du cortex moteur, il est possible de recueillir un Potentiel Evoqué Moteur (PEM) qui permet entre autres d'établir l'excitabilité neuronale, d'étudier l'intégrité du système moteur, et de cartographier le cortex moteur primaire (M1).

Le PEM correspond à la contraction musculaire apparaissant après stimulation magnétique de la région motrice de ce muscle. La réponse motrice est recueillie grâce à des électrodes placées sur le muscle ciblé, comme le muscle abducteur de l'auriculaire. La TMS permet notamment de déterminer le seuil moteur, reflet de l'excitabilité neuronale. Celui-ci est en général défini comme l'intensité de stimulation minimale évoquant une réponse musculaire d'au minimum 50 μ V d'amplitude dans 50% des stimulations lorsque le sujet est au repos et d'environ 200 μ V lorsque le muscle est pré-activé (Rothwell et al. 1999).

La TMS permet également d'évaluer le temps de conduction moteur, correspondant au délai entre l'impulsion magnétique et la réponse musculaire. Cette latence est définie selon deux composantes, à savoir le délai central correspondant au temps d'activation des motoneurons α localisés dans la moelle épinière, et le délai périphérique, correspondant au temps entre l'activation spinale et la réponse musculaire (Rothwell et al. 1999).

Grâce à l'implantation percutanée d'électrodes dans l'espace épidual au niveau cervical chez des patients avec douleurs dorsolombaires intractables, plusieurs auteurs ont pu étudier l'effet de la TMS sur le cortex moteur (DiLazzaro et al. 1998, 2004, 2008, 2010 ; Rothwell et al. 1999). Cela a permis de mettre en évidence l'activation du faisceau cortico-spinal de façon directe ou indirecte en fonction de l'intensité de la stimulation (DiLazzaro et al. 2008). En utilisant une bobine de stimulation focale avec une orientation antéro-postérieure, la TMS de faible intensité entraîne l'activation des neurones cortico-corticaux monosynaptiques qui se projettent sur les neurones cortico-spinaux. Une onde descendante, appelée I1, est produite par l'activation indirecte des cellules cortico-spinales (**Figure 4.3**). Lorsque l'intensité est augmentée, des volées plus tardives apparaissent, correspondant à des ondes tardives I (**Figure 4.3**). Ces ondes semblent provenir d'un circuit complexe composé d'une chaîne d'interneurones corticaux dont l'activation produit une décharge répétée des cellules cortico-spinales (DiLazzaro et al. 2008). Enfin, en cas d'intensité forte, la TMS est capable d'activer de façon directe cette fois-ci les axones des cellules cortico-spinales, cela se traduisant par l'apparition d'une onde de type D (**Figure 4.3**).

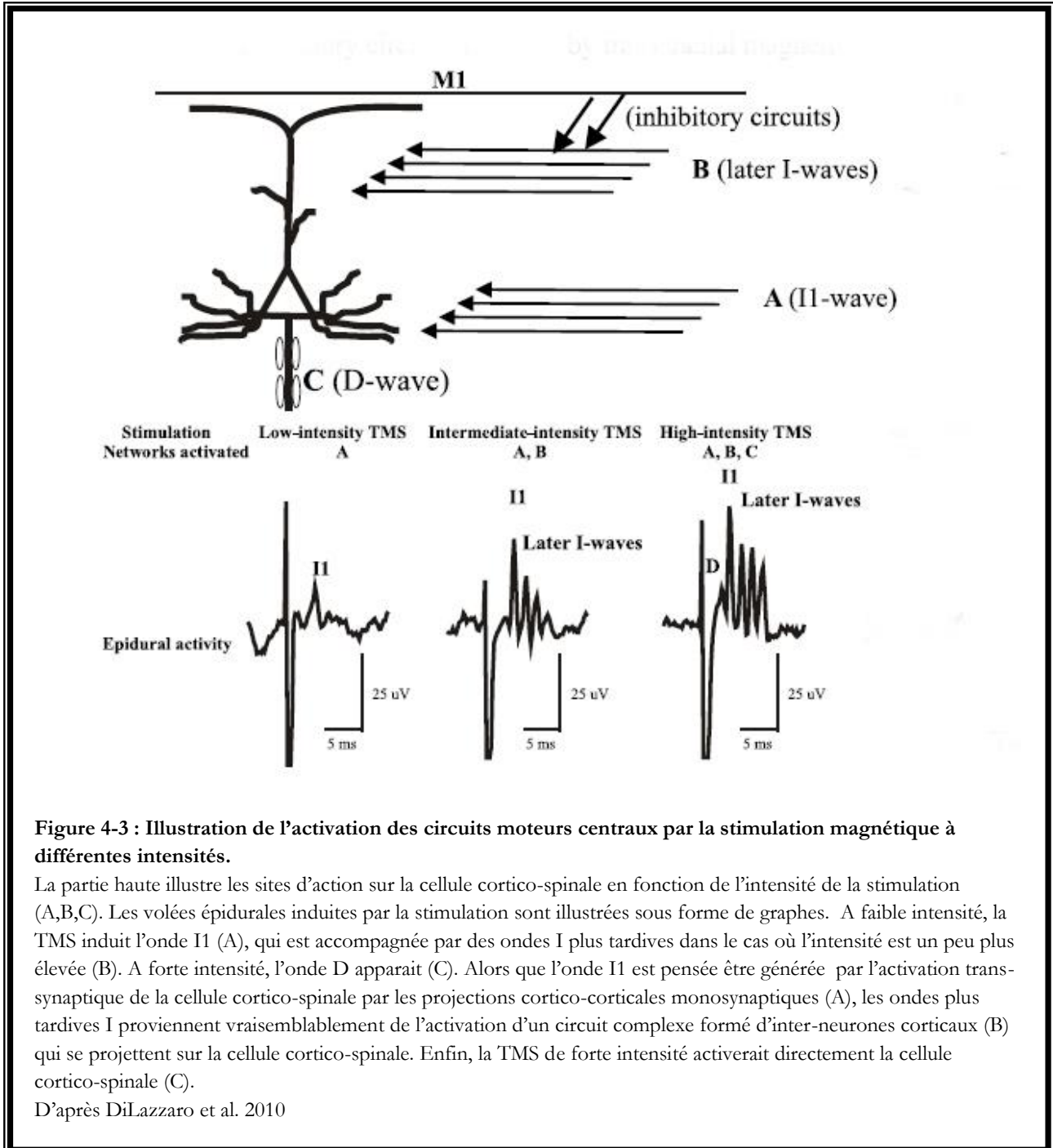


Figure 4-3 : Illustration de l'activation des circuits moteurs centraux par la stimulation magnétique à différentes intensités.

La partie haute illustre les sites d'action sur la cellule cortico-spinale en fonction de l'intensité de la stimulation (A,B,C). Les volées épidurales induites par la stimulation sont illustrées sous forme de graphes. A faible intensité, la TMS induit l'onde I1 (A), qui est accompagnée par des ondes I plus tardives dans le cas où l'intensité est un peu plus élevée (B). A forte intensité, l'onde D apparaît (C). Alors que l'onde I1 est pensée être générée par l'activation trans-synaptique de la cellule cortico-spinale par les projections cortico-corticales monosynaptiques (A), les ondes plus tardives I proviennent vraisemblablement de l'activation d'un circuit complexe formé d'inter-neurones corticaux (B) qui se projettent sur la cellule cortico-spinale. Enfin, la TMS de forte intensité activerait directement la cellule cortico-spinale (C).

D'après DiLazzaro et al. 2010

Toutefois, il est à noter que l'action de la TMS sur le cerveau est différente selon l'orientation de la bobine (Thielscher et al. 2011). A titre d'exemple, une impulsion monophasique délivrée en regard du cortex moteur par une bobine en forme de 8 orientée de façon latéro-médiane génère des ondes D et I (Nakamura et al. 1996), alors que l'orientation postero-antérieure de la bobine avec le même stimulus génère seulement des ondes I ou les deux types d'ondes dans le cas d'une orientation antéro-postérieure (DiLazzaro et al. 1998).

En plus de l'étude de l'excitabilité neuronale et du temps de conduction moteur, la TMS permet d'établir une cartographie de la représentation somatotopique du cortex moteur primaire (Wassermann et al. 1992). En ciblant un muscle particulier, il est alors possible, en déplaçant de façon systématique la bobine sur la région du cortex présumée être M1, de déterminer la localisation précise de la région corticale qui induit une réponse musculaire de ce type. Les PEM ainsi obtenus permettent de déterminer quel est le site de stimulation optimal entraînant une amplitude maximale évoquée par une intensité de stimulation la plus faible possible pour un muscle « cible » donné. Ce site de stimulation optimal est alors défini comme le *hot spot* ou le *point moteur*.

La TMS permet notamment d'étudier les voies du système moteur, mais ses effets sont de courte durée. Afin d'agir à plus long-terme sur l'excitabilité neuronale, notamment dans le cadre d'une application thérapeutique, la technique de TMS dite « répétitive » (rTMS) a été développée à partir des années 1990 (Pascual-Leone et al. 1994).

1.2. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive – rTMS

La TMS répétitive (rTMS) repose, comme son nom l'indique, sur la répétition de la stimulation magnétique sur des brèves périodes de temps allant de quelques secondes à quelques dizaines de minutes. Les effets physiologiques induits par la rTMS dépendent de différents paramètres : (1) l'**intensité** de chaque stimulus, (2) la **fréquence** de stimulation définie par l'intervalle inter-stimulus et l'intervalle entre chaque train de stimulation, et (3) le **nombre** de stimuli dans chaque train de stimulation. Une session complète de stimulation est alors définie par le nombre total de trains et de stimulations délivrés, ainsi que par la période totale de stimulation (Hallett et al. 1999). En fonction de ces paramètres, différents paradigmes de stimulation ont été élaborés, chacun ayant des conséquences neurophysiologiques particulières. Les effets de la rTMS étant plus longs que la stimulation unique de la TMS, cette technique est

pensée induire des processus physiologiques qui se rapprochent des phénomènes de potentialisation ou de dépression à long-terme de la transmission synaptique observés chez l'animal (notamment dans l'hippocampe) (Bliss & Lomo 1973 ; Edwards et al 2008 ; Hoogendam et al. 2010).

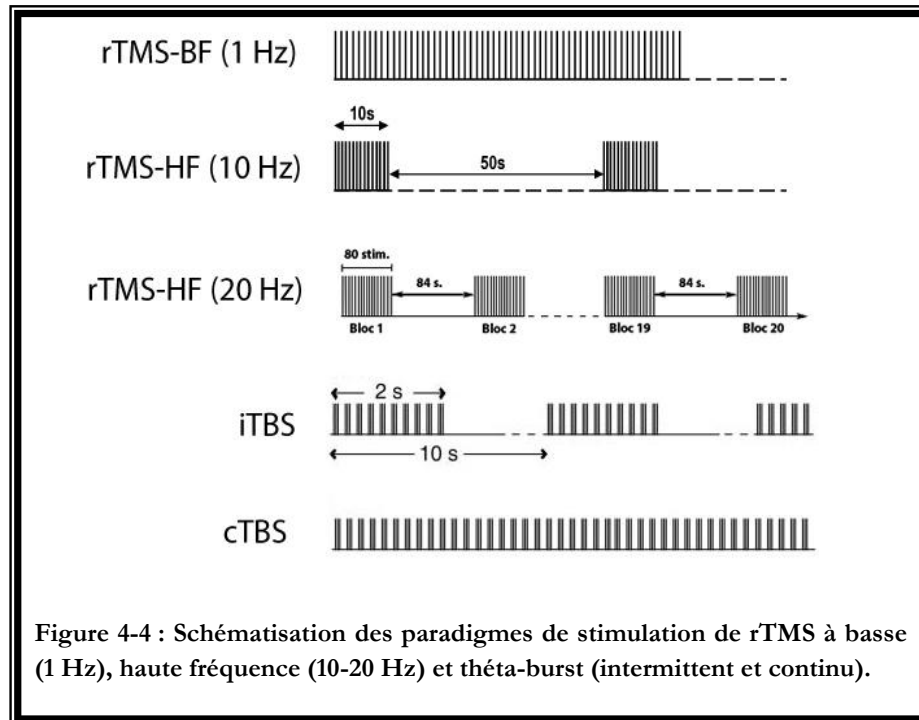
Les paramètres de stimulation de la rTMS sont toutefois à manipuler avec précaution. En effet, il peut être nécessaire de calibrer judicieusement les séances de rTMS pour éviter le plus possible que l'augmentation de l'excitabilité neuronale aboutisse à des effets indésirables comme l'induction de crises d'épilepsie (Wassermann 1998). Ainsi, plus la fréquence de stimulation est importante, plus l'intensité de stimulation (définie en pourcentage du seuil moteur) doit être limitée mais suffisante pour être réellement efficace sur le plan thérapeutique (Hallett et al. 1999).

1.2.1. Paradigmes de stimulation

Les effets physiologiques de la rTMS ont été évalués quasi exclusivement pour des stimulations du cortex moteur, et leur extrapolation à d'autres régions reste délicate. Grâce à l'étude de Pascual-Leone et collaborateurs (1994) il a été démontré qu'une série de 20 stimulations à une fréquence supérieure à 2Hz induisait une augmentation de l'amplitude des PEM. Suite à ce travail, de nombreuses études ont cherché à définir les paramètres de stimulation qui déterminent le sens, qualifié d'inhibiteur ou facilitateur, de l'effet observé. Il est alors apparu plusieurs protocoles de stimulation simples. Classiquement, il a été défini que la stimulation à basse fréquence (<1 Hz) est qualifiée d'« inhibitrice » et diminue l'excitabilité neuronale, alors que la stimulation à haute fréquence (> 5 Hz) a un effet « facilitateur » sur l'activation pyramidale. Par ailleurs, cet effet est dépendant de l'intensité et du nombre de stimulations délivrées (Houdayer et al. 2008).

La rTMS à basse fréquence consiste à délivrer un train de stimulation continu d'une fréquence comprise entre 0.2 et 1 Hz. La rTMS à haute fréquence, quant à elle, consiste à stimuler le cerveau avec une fréquence au minimum égale à 5 Hz par des trains de stimulation d'une durée comprise entre 5 et 10 secondes et séparés par des pauses de 20 à 84 secondes (Lefaucheur et al. 2009). Les paradigmes de rTMS à haute fréquence les plus utilisés sont la stimulation à 5 Hz, 10 Hz et 20 Hz. Depuis quelques années, un nouveau paradigme a été développé sur le modèle des processus de potentialisation et de dépression à long-terme induit par stimulation électrique sur des coupes de cerveaux murins (Hess et al. 1996 ; Urban et al. 2002). Ce paradigme de stimulation, appelé *theta-burst*, consiste à délivrer des salves (« *bursts* ») composés de 3 impulsions magnétiques à une fréquence intrinsèque de 50 Hz, répétés à une

fréquence de 5 Hz (Huang et al. 2005). La stimulation peut se faire de deux façons, (1) soit de façon continue (*cTBS*), et aura un effet inhibiteur, (2) soit de façon intermittente (*iTBS*), et aura un effet facilitateur sur l'activation pyramidale (Figure 4-4).



Bien que ces effets inhibiteurs et facilitateurs dépendent des particularités de la rTMS (Houdayer et al. 2008), le niveau d'excitabilité corticale est également un facteur important à prendre en compte étant donné qu'il joue un grand rôle dans l'induction de l'inhibition ou de la facilitation synaptique (Hoogendam et al. 2010). Iyer et collaborateurs (2003) ont ainsi démontré la potentialisation de l'effet dépresseur d'une séance de rTMS à 1 Hz lorsque celle-ci est précédée par des stimulations à haute fréquence (Iyer et al. 2003). En revanche, lorsque l'excitabilité corticale est abaissée par la méthode de tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) avant une séance de rTMS à basse fréquence et inhibitrice, cette dernière induit un effet facilitateur (Siebner et al. 2004). De même, une séance de rTMS à haute fréquence, et classiquement facilitatrice peut induire l'effet inverse si l'excitabilité corticale est amenée à un niveau élevé au préalable (Lang et al. 2004). Enfin, l'activité physiologique influence la nature des post-effets de la rTMS comme le démontre l'étude de Iezzi et collaborateurs (2008). Les auteurs ont ainsi mis en évidence que la répétition d'un mouvement pouvait inverser les effets de l'iTBS et du cTBS. Huang et collaborateurs (2008) rapportèrent également l'abolition des effets facilitateurs ou inhibiteurs de

l'iTBS et du cTBS lorsqu'une contraction volontaire était exercée pendant la stimulation ou bien la potentialisation des effets facilitateurs de l'iTBS lorsque le mouvement était exercé après la stimulation.

L'ensemble de ces études mettent en évidence l'importance de l'état d'activation ou d'inactivation du système nerveux central qui est à prendre à compte pour l'interprétation physiologique des résultats obtenus dans les différentes études. Grâce à des études évaluant les effets de la rTMS réalisée pendant l'exécution d'une tâche, il a été suggéré que la rTMS agissait préférentiellement sur les neurones qui ne sont pas impliqués dans la réalisation de cette tâche (Silvanto & Muggleton 2007).

1.2.2. rTMS assistée par neuro-navigation

De façon à être le plus précis possible dans la localisation des cibles corticales devant être stimulées, les systèmes de rTMS guidés par « neuronavigation » permettent d'optimiser la reproductibilité des stimulations (Lefaucheur 2010). Le principe de la neuronavigation consiste à afficher la position de la bobine par rapport à la tête du sujet à l'aide de capteurs, visualisés par une caméra et qui sont disposés sur la tête du sujet et sur la bobine de stimulation. Pour ce faire, le logiciel de neuronavigation affiche une reconstitution du cerveau en 3D, qui est basée sur l'IRM du sujet. Avant la séance de rTMS, des marqueurs de positions sont placés sur l'IRM du sujet (nasion, oreilles droite et gauche). Lors de la séance de rTMS, ces marqueurs sont mis en correspondance avec leur position réelle sur la tête du sujet (étape de coregistration). De même, la bobine est co-registrée. Ainsi, cette étape de coregistration permet de connaître à tout instant la localisation et l'étendue du champ magnétique sur le cerveau délivré par la bobine. Grâce à une fonction de reproduction de la stimulation, ce système permet de répéter la stimulation avec une marge d'erreur de 5 mm et de 5° d'angle.

1.2.3. Applications thérapeutiques de la rTMS

Depuis le milieu des années 90, la rTMS est utilisée dans un spectre large d'application thérapeutique. Initiée dans les domaines psychiatriques (schizophrénie, troubles de l'humeur ...) (George et al. 1995, 1997 ; Pascual-Leone et al. 1996), la rTMS est maintenant utilisée dans le traitement des acouphènes (Langguth et al. 2010 pour une revue récente), des troubles moteurs (Pascual-Leone et al. 1994 ; Edwards et al. 2008) et dans la douleur neuropathique (Migita et al

1995, Lefaucheur et al. 2001; Leo & Latif 2007, O'Connell et al. 2010 pour revue). Ces indications restent dans leur grande majorité à l'étude et ne sont pas encore acceptées comme des traitements standards par les pouvoirs publics (ne sont pas remboursées par la sécurité sociale, par exemple). Ce travail de thèse s'inscrivant dans un projet évaluant les mécanismes d'action de la rTMS dans la douleur neuropathique, nous résumerons dans ce qui suit l'utilisation thérapeutique de cette technique uniquement dans le contexte de la douleur.

II. Effets antalgiques de la rTMS

2.1. Douleurs neuropathiques

Le premier cas rapporté dans la littérature utilisant la rTMS sur le cortex moteur comme outil thérapeutique chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques est celui dirigé par Migita et collaborateurs (1995). Les auteurs mentionnèrent un effet antalgique sur les douleurs ressenties par un patient avec lésion au niveau du putamen (noyau gris central). Il faut remarquer cependant qu'une même approche thérapeutique est restée sans amélioration des douleurs chez un patient avec paralysie cérébrale. La première étude rapportant un effet antalgique de la rTMS sur une série de patients fut celle menée par Lefaucheur et collaborateurs (2001). Après une session de rTMS à 10 Hz effectuée en regard de la partie de l'aire corticale M1 correspondant à la zone corporelle douloureuse, les douleurs développées par les patients (n=14) atteints de neuropathie trigéminal ou de lésion thalamique sont significativement réduites dans les 8 jours suivant la séance de rTMS active (Lefaucheur et al. 2001). Depuis ces études, plusieurs travaux ont approfondi nos connaissances sur les effets antalgiques de la rTMS (Lefaucheur et al. 2001, 2004, 2006a,b, 2008; Khedr et al. 2005; André-Obadia et al. 2006, 2008, 2011; Hirayama et al. 2006; Saitoh et al. 2007; Kang et al. 2009; Zaghi et al. 2009; voir pour revues Leo and Latif 2007, Cruccu et al. 2007, Fregni et al. 2007). A l'heure actuelle si l'on regroupe les 13 travaux originaux concernant la rTMS du cortex moteur à visée antalgique, on retrouve un effet significatif de la rTMS à haute fréquence dans 9 études (8 contre placebo) soit 248 patients. Selon les critères habituellement établis (Branin et al. 2004) on peut retenir un niveau de preuve « A » (plusieurs études convaincantes de classe II) concernant l'effet antalgique de la rTMS à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) du cortex moteur sur les douleurs neuropathiques. Toutefois, une méta-analyse a été réalisée très récemment et rapporte une forte variabilité de l'effet antalgique de la rTMS à haute fréquence entre les études, à la fois à court et moyen terme (O'Connell et al. 2010).

Avec l'accroissement des études évaluant les effets antalgiques induits par rTMS, il a été mis en évidence que l'efficacité de la rTMS variait en fonction de paramètres de stimulation, tels que (1) la fréquence de stimulation, (2) le site de stimulation, (3) le nombre de stimulations dans une session rTMS et (4) le nombre de séances de stimulation.

- (1) Comparée à la rTMS à haute fréquence (10 ou 20 Hz), la rTMS à 1 Hz entraîne une réduction plus faible des douleurs neuropathiques (Lefaucheur et al. 2001 ; Canavero et al. 2002 ; André-Obadia et al. 2006). De plus, certaines études rapportent un effet pro-algique de la stimulation à 1 Hz (Canavero et al. 2002 ; André-Obadia et al. 2006). De façon générale, la stimulation à haute fréquence (10 ou 20 Hz) a une meilleure efficacité analgésique.
- (2) Le site de stimulation est un élément important à prendre en compte lors de la réalisation de la rTMS. L'utilisation de la neuronavigation a permis de mettre en évidence, bien que sur une seule étude, que seule la stimulation du cortex moteur induisait un effet antalgique sur les douleurs, contrairement à la stimulation du cortex S1, de l'aire prémotrice et de l'aire supplémentaire motrice (Hirayama et al. 2006). Bien que la majorité des études investigate l'effet antalgique de la rTMS lorsque la stimulation est réalisée en regard de l'aire corticale de M1 correspondant à la région corporelle douloureuse, Lefaucheur et collaborateurs (2004a, 2006a) ont mis en évidence que la stimulation du site adjacent sur l'homunculus moteur de la région douloureuse entraînait un effet antalgique plus important.
- (3) Il a été suggéré que le nombre de stimulations dans une session de rTMS est un facteur important pour l'efficacité antalgique de la rTMS (Léo & Latif 2007). Ainsi, dans des études qui proposent 2000 stimulations par session (Khedr et al. 2005 ; Lefaucheur et al. 2006a), l'analgésie induite n'en est que plus importante par rapport à des études qui exposent les patients à moins de stimulation. De plus, il a été suggéré qu'un nombre minimum de stimulations par session était nécessaire pour induire un effet analgésique satisfaisant (Lefaucheur et al. 2006b), à savoir 1200 stimulations.
- (4) Parallèlement au nombre de stimulation, la répétition des séances de rTMS a un effet positif sur la rémanence des effets antalgiques. En effet, dans le cas d'une séance unique, la durée des post-effets varie de 5 minutes (Rollnik et al. 2002) à 8 jours (Lefaucheur et al. 2001), alors que grâce à des séances quotidiennes pendant une semaine (Khedr et al. 2005) ou une fois par mois (Lefaucheur et al. 2004b), l'effet antalgique de la stimulation

perdre sur le long-terme, à savoir 2 semaines dans le cas de stimulations quotidiennes ou tout du long du traitement dans le cas d'une séance de stimulation par mois.

Afin de déterminer si la rTMS *per se* induisait un effet antalgique sur les douleurs, un certain nombre d'études a comparé les effets de la séance rTMS active par rapport à une séance de stimulation placebo. Cette séance ressemble en tout point à la séance active, mise à part l'utilisation d'une bobine qui ne délivre pas de champ magnétique tout en étant physiquement similaire et délivrant un bruit répétitif identique à la sonde active. Certains fabricants proposent depuis quelques années des sondes « placebo » délivrant un petit courant électrique sur la peau qui mime la sensation cutanée obtenue avec la sonde active. Dans la plupart des études une diminution des douleurs est obtenue après la séance active mais également après la séance placebo (ref). Dans le but de comprendre pourquoi les douleurs sont diminuées après la séance placebo dans certains cas, André-Obadia et collaborateurs (2011) ont comparé l'effet antalgique d'une séance placebo en fonction de sa place par rapport à la séance active (avant ou après). Dans le cas où la séance placebo est réalisée après la séance active, les auteurs ont séparé les données en deux sous-groupes définis selon que la séance active agissait efficacement sur les douleurs ou non. Cette étude a démontré que les post-effets de la séance placebo dépendaient de l'efficacité ou de l'inefficacité de la séance active. Dans le cas où la séance active a un effet antalgique, la séance placebo induira également une diminution des douleurs, ou bien aura un effet pro-algique si cette séance suit une séance active inefficace (André-Obadia et al. 2011 *sous presse*). De plus, dans le cas où la séance placebo est réalisée avant la séance active et quelle que soit l'efficacité de cette dernière, la séance placebo restera sans effet sur l'intensité des douleurs.

A travers les études, il a été également mis en évidence que l'effet antalgique de la rTMS n'est pas retrouvé chez tous les patients et que cette analgésie dépendait de l'origine des douleurs neuropathiques (Lefaucheur et al. 2004a). Ainsi, il semblerait que la stimulation par rTMS à haute fréquence serait plus efficace sur des douleurs développées après atteinte de la moelle épinière, des voies tri-géminales, du plexus brachial et du thalamus, que sur des douleurs développées après atteinte du tronc cérébral, et ce, quelque soit le site de la douleur.

2.2. Douleur aiguë

Différents auteurs ont cherché à déterminer les effets de séances de rTMS sur des douleurs aiguës induites expérimentalement. Contrairement à son inefficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques, la rTMS « inhibitrice » sur le cortex moteur diminue la douleur induite par capsaïcine (agent pharmacologique activant sélectivement les fibres C non-myélinisées

de petit calibre) chez des sujets sains (Tamura et al. 2004b). De même, la stimulation par TBSc réalisée en regard du cortex moteur primaire gauche semble réduire la perception de la douleur sur les deux mains avec un effet plus marqué sur la main controlatérale au côté stimulé (Poreisz et al. 2008). Toutefois, ces résultats sont controversés par une étude qui montre une augmentation de la douleur produite par laser après une séance de stimulation à 1 Hz (Tamura et al. 2004a). Parallèlement, la stimulation à haute fréquence (20 Hz) diminue la perception de la douleur induite par immersion de la main dans l'eau glacée (Summers et al. 2004). Ces observations suggèrent que l'efficacité analgésique de la rTMS dépend du mode de stimulation ainsi que la nature des afférences nociceptives qui sont stimulées pour induire la douleur.

La rTMS est depuis quelques années un outil très utilisé pour étudier le cerveau de l'Homme de façon non-invasive. La communauté scientifique semble s'accorder sur le fait que cette technique est capable d'induire des phénomènes de plasticité synaptique. Cependant, les processus mis en jeu ne sont pour le moment pas encore connus (Hoogendam et al. 2010). En effet, comme nous l'avons vu, la rTMS utilisée à visée antalgique semble impliquer des processus physiologiques complexes.

Compte tenu de la littérature sur le lien entre intensité des douleurs neuropathiques et étendue de la réorganisation de S1 d'une part ; de l'efficacité analgésique de la rTMS qui semble être optimale lorsqu'elle est réalisée sur la représentation motrice de l'aire adjacente à celle qui est douloureuse d'autre part, nous avons cherché à évaluer les potentiels effets plastiques et analgésiques de la rTMS excitatrice chez une population de sujets sains. Nous avons choisi d'étudier la représentation somatotopique de la main dans S1 avant et après séance de rTMS.

Chapitre 5 : Etude n°1

**Représentation corticale somatosensorielle de la
main évaluée par deux systèmes EEG de haute
densité**

Houzé Bérengère, Perchet Caroline, Magnin Michel & Garcia-Larrea Luis

Problématique :

La plasticité corticale post-désafférentation sensorielle étant un sujet d'intérêt grandissant pour la communauté scientifique, l'utilisation des potentiels évoqués somesthésiques (PES) a été massivement employée. De ce fait, plusieurs méthodologies d'évaluation somatotopique ont été utilisées. De façon générale, la majorité des études évaluant l'étendue de la réorganisation corticale après désafférentation utilise les méthodes de modélisation dipolaire, qui dépendent profondément de la qualité des données, à savoir le rapport signal/bruit, et l'échantillonnage spatial reflété par le nombre d'électrodes d'enregistrement. Certaines études ont utilisé des souffles d'air comme stimulus, ont enregistré les réponses corticales à des stimulations des nerfs digitaux et/ou des troncs nerveux avec plus ou moins d'électrodes d'enregistrement (de 32 à 61 électrodes). Ces différences méthodologiques peuvent expliquer en partie pourquoi le lien entre étendue de la plasticité et intensité de la douleur neuropathique n'est pas démontré dans l'intégralité des études.

Objectifs de l'étude :

De façon à estimer la représentation somatotopique de la main dans S1 selon une méthodologie robuste, les trois principales variables qui peuvent influencer la qualité des données ont été abordées, à savoir :

- (1) L'échantillonnage spatial : 64 vs. 128 électrodes
- (2) Le site périphérique de stimulation : nerfs digitaux vs. troncs nerveux correspondants
- (3) La réponse corticale utilisée pour l'estimation de la localisation des dipôles : réponse précoce provenant de l'aire 3b vs. réponse plus tardive provenant des aires 1-2.

Matériels & Méthodes :

Les PES obtenus après la stimulation de l'auriculaire, du pouce, du nerf cubital et du nerf radial ont été enregistré chez 10 sujets sains grâce à un système EEG de haute densité à 128 électrodes. Après analyse des PES, les composantes N20/P20 et P45 ont été identifiées selon leur latence, leur polarité et leur topographie au niveau du scalp, obtenues à la fois grâce au montage complet de 128 électrodes et au montage standard de 64 électrodes. La reconstruction dipolaire du N20/P20 et du P45 a d'abord été effectuée sur chaque grande moyenne obtenue après stimulation des quatre territoires avec le montage de 128 ou 64 électrodes. Le modèle de sources

obtenu pour chaque grande moyenne a ensuite été utilisé comme point de départ pour modéliser le N20/P20 et le P45 pour chaque sujet et chaque condition.

Discussion-Conclusions :

Potentiel N20/P20

L'organisation somatotopique de la main estimée à partir de la modélisation dipolaire du N20/P20 avec 128 électrodes est en accord avec l'*homunculus* de Penfield (Figure 2A et 3). La comparaison de la localisation 3D des sources est significativement différente lorsque les doigts sont comparés entre eux et lorsqu'ils sont comparés aux nerfs (Figure 2A). En diminuant l'échantillonnage spatial à 64 électrodes, la séparation des sources corticales est de moins bonne qualité : alors que la comparaison pouce-auriculaire est communément utilisée dans les études portant sur la plasticité, leurs localisations 3D ne se distinguent pas significativement. De plus, seule la combinaison du couple pouce-nerf cubital permet d'aboutir à une distinction significative des sources corticales du N20/P20 avec le montage à 64 électrodes (Figure 4).

La modélisation du N20/P20 obtenue après stimulation de l'auriculaire a été difficile du fait (1) de la petite amplitude de ce potentiel par rapport à l'amplitude du N20/P20 après stimulation du pouce et des troncs nerveux (Figure 1), (2) ainsi que du faible rapport signal/bruit. Ces caractéristiques ont abouti à une modélisation individuelle moins robuste des dipôles du N20/P20 après stimulation de l'auriculaire. En comparaison, l'amplitude du potentiel N20/P20 obtenu après stimulation du nerf cubital est augmentée quel que soit l'échantillonnage spatial, permettant une modélisation plus robuste comparée à celle de l'auriculaire.

Cette supériorité du nerf sur le doigt n'est pas retrouvée dans la comparaison du pouce avec le nerf radial car la stimulation du pouce engendre des réponses de qualité supérieure ou égale à celles obtenues après stimulation du nerf radial et avec moins de variabilité inter-sujet que ce dernier. Cette étude recommande l'utilisation de la stimulation du pouce, mais modère l'utilisation de la stimulation de l'auriculaire, sauf dans le cas d'un échantillonnage spatial très dense. Dans le cas d'un échantillonnage spatial faible, l'utilisation de la stimulation du nerf cubital peut remplacer avantageusement celle de l'auriculaire.

L'orientation du sillon central étant oblique, la position de l'auriculaire est plus postérieure à celle du pouce, qui est elle-même postérieure par rapport à la position de la face. En illustrant les localisations dipolaires sur un plan sagittal, cette étude suggère que les projections coronales,

habituellement utilisées, sont sous-optimales pour quantifier les modifications des représentations dans S1 car de telles illustrations ne renseignent pas sur la position antéro-postérieure des dipôles.

Potentiel P45

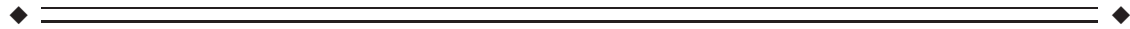
Quel que soit l'échantillonnage spatial, aucune combinaison inter-doigt, doigt-nerf ou inter-nerf permet d'obtenir une distinction significative des sources corticales du P45 (Figure 2B). La localisation des sources du P45 s'est trouvée être moins reproductible à travers les sujets et moins stable que la localisation des sources du N20/P20, du fait de l'origine corticale profonde et de l'orientation radiaire des générateurs neuronaux du P45. De plus, l'amplitude du P45 est grandement influencée par l'état de vigilance et l'état attentionnel du sujet.

Pour conclure, la reconstruction de source de la composante N20/P20 obtenue après la stimulation du pouce et du nerf cubital et enregistrée avec un fort échantillonnage spatial semble être une des meilleures approches méthodologiques pour évaluer la réorganisation somatotopique de la main dans S1.

Cortical Representation of the Human Hand Assessed by Two Levels of High-Resolution EEG Recordings

Bérengère Houzé*, Caroline Perchet, Michel Magnin,
and Luis Garcia-Larrea

Central Integration of Pain, INSERM U879/University Claude Bernard Lyon 1, France



Abstract: Increasing interest in cortical plasticity has prompted the growing use of somatosensory evoked potentials (SEPs) to estimate changes in the cortical representation of body regions. Here, we tested the effect of different sites of hand stimulation and of the density of spatial sampling in the quality of estimation of somatosensory sources. Sources of two SEP components from the primary somatosensory cortex (N20/P20 and P45) were estimated using two levels of spatial sampling (64- vs. 128-channel) and stimulation of four distal sites in the upper limbs, including single digits (first vs. fifth) and distal nerves with comparable cortical projection (superficial branch of the radial nerve and distal ulnar nerve). The most robust separation of somatosensory sources was achieved by comparing the cortical representations of the first digit and the distal ulnar nerve territories on the N20/P20 component of SEPs. Although both the 64- and the 128-electrode montages correctly discriminated these two areas, only the 128-electrode montage was able to significantly separate sources in the other cases, notably when using first versus fifth digit stimulation. Trustworthy distinction of cortical representations was not obtainable when using the P45 component, probably because of greater activation volume, radial orientation of sources in areas 1–2 and increased variability with attention and vigilance. Assessment of tangential SEP components to stimulation of first digit versus ulnar nerve appears the best option to assess plastic somatosensory changes, especially when using relatively low-electrode sampling. *Hum Brain Mapp* 00:000–000, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: somatosensory evoked potentials; N20/P20 potential; P45 potential; source reconstruction analysis; somatotopic representation; EEG spatial sampling



INTRODUCTION

Contract grant sponsors: Région Rhône-Alpes Cluster no. 11 Handicap-Vieillesse-Neurosciences, Fondation pour la Recherche Médicale; Contract grant number: Equipe FRM 2006-2009; Contract grant sponsors: APICIL Foundation for pain relief, the NRJ Foundation, Institut de France.

*Correspondence to: Bérengère Houzé, INSERM U879 Intégration Centrale de la Douleur, Hôpital Neurologique, 59 Bd Pinel-69677 BRON, Cedex, France. E-mail: berengere.houze@gmail.com

Received for publication 20 October 2009; Revised 5 August 2010; Accepted 5 August 2010

DOI: 10.1002/hbm.21155

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Focal lesions of the somatosensory system can entail profound short-term anatomo-functional changes, both in animals and humans [Bruggemann et al., 2001; Jones and Pons, 1998; Kaas et al., 1999; Rosso et al., 2003], one of these being a modification of cortical somatotopic maps (for reviews, see Jones [2000] and Kaas et al. [2008]). This phenomenon can persist at long-term [Florence and Kaas, 1995], at least in nonhuman primates, leading to a drastic reorganization of the somatosensory cortex (S1). In humans, a number of studies on postamputation pain have also shown that deafferentation creates plastic adaptive changes in the cortical representation of the affected limb and have suggested a close correlation between this

plasticity and the development of phantom limb pain [Flor et al., 2006]. Modification of the cortical somatotopic map described so far was characterized by a spread of the cortical representation of the face, which tends to “invade” that of the amputated limb. In addition, one group of investigators has suggested that the stronger the magnitude of these plastic changes, the stronger the pain will be [Flor et al., 1995]. Therapeutic interventions aiming at reducing pain, such as acupuncture [Napadow et al., 2007], regional anesthesia [Birbaumer et al., 1997], systemic opioids [Huse et al., 2001], or myoelectric prostheses [Lotze et al., 1999], have been reported to induce reorganization of the somatosensory system toward a normalization of previously altered somatotopic maps.

The commonest way used so far to assess cortical somatotopic representation changes, both in healthy subjects and patients, has been dipolar source modeling of somatosensory evoked potentials and fields (SEPs–SEFs) to face and/or upper limb stimulation [Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 1995; Grüsser et al., 2001; Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998; Rossini et al., 1998; Schaefer et al., 2002a,b; Schwenkreis et al., 2001; Soros et al., 2001; Tecchio et al., 2002; Vartiainen et al., 2009; Waberski et al., 2007]. Although “shrinking” of the upper limb representation, with medial displacement of the face area after amputation is often reported, the correlation between plasticity in S1 and pain remains elusive, a close correlation being observed in a number of studies [Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 1995, 1998; Grüsser et al., 2001; Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998; Tecchio et al., 2002] but not in others [Schwenkreis et al., 2001; Vartiainen et al., 2009]. Also, while it is often assumed that pain following amputation is the *result* of cortical reorganization, experimental data suggest that pain by itself, without any associated deafferentation, can also induce significant changes in both the amplitude and the cortical distribution of somatosensory responses [Buchner et al., 2000; Flor et al., 1997; Tinazzi et al., 2000].

The vast majority of plasticity studies have been performed using dipole-modeling methods, which heavily rely on the quality of the input data (i.e., the signal to noise ratio) and the spatial sampling (i.e., the number of sensors). These factors have varied widely in the previous literature and might explain some of the differences in conclusions from different studies. A number of studies were performed using “airpuff” stimuli [Flor et al., 1995; Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998], which may not yield optimal signal to noise ratios to determine reliably cortical sources. Besides the stimulation mode used, one study was performed with a relatively low-density electrode arrays (32 channels, [Schwenkreis et al., 2001]) while others used more dense arrays with 57–61 electrodes [Birbaumer et al., 1997; Grüsser et al., 2001; Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998; Schaefer et al., 2002a]. So far, no one used more than 61 EEG channels. In some cases, digital nerves or mechanical receptors in hands and face were stimulated [Birbaumer et al., 1997; Grüsser et al., 2001;

Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998], while others applied nerve trunk stimulation [Buchner et al., 1995; Schwenkreis et al., 2001]. At a first glance, lack of a relationship between spatial shift of somatosensory dipole sources and intensity of neuropathic pain was found in studies using low-spatial sampling (32 EEG electrodes) and nerve trunk stimulation [Schwenkreis et al., 2001], while studies suggesting a relation between cortical plasticity and pain intensity used denser electrode arrays (57–61 electrodes) and digit stimulation [Birbaumer et al., 1997; Grüsser et al., 2001; Karl et al., 2001; Montoya et al., 1998]. However, it should be noted that a recent study using magnetoencephalography (MEG) failed to demonstrate a relation between dipole shift and intensity of neuropathic pain despite a high-spatial sampling (306 sensors) [Vartiainen et al., 2009].

As the interest in cortical plasticity steadily grows, so does the number of studies and the variation of methodologies. It is widely accepted that source localization accuracy and reliability is significantly enhanced when using high-density EEG recordings (>64 electrodes; [Ryynänen et al., 2004]) instead of standard systems of up to 32 channels [Yvert et al., 1997]; also dipole sources to single digit stimulation yield to a sharper cortical somatotopic representation of the hand than this obtained with dipole sources to nerve trunk stimulation.

As part of a larger project aiming at assessing the reorganization of somatosensory maps in neuropathic pain patients, we addressed in this study the three principal variables that may influence the quality of the data when trying to estimate with SEPs the cortical representation of the human hand, namely (a) the spatial sampling (64 vs. 128 electrodes); (b) the peripheral territories stimulated (distal nerve trunks vs. digital nerves), and (c) the cortical response used for estimation (early responses from area 3b vs. later responses from the crown of the postcentral gyrus). Additionally, we compared two modes of graphical illustration of results (on coronal vs. sagittal planes), which may also influence the way results are interpreted.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

SEPs recordings were obtained in 10 healthy adult volunteers (4 men, 6 women), 18–61 years old (mean age, 34.2 ± 15.1 years), who gave their informed consent before the study. All but two subjects were right-handed, none had a history of neurological or psychiatric disease, and none of them was under any medication.

SEPs Recordings

Subjects lay on a bed in a quiet, semidarkened room, and were instructed to keep their eyes closed while remaining awake. The left first and fifth digits were

stimulated using ring electrodes (cathode proximal); the ulnar nerve and the superficial branch of the radial nerve were stimulated close to their emergence near the left wrist using a bipolar electrode. The stimuli were square wave pulses of 0.4 ms, delivered at a frequency of 1 Hz and with intensity equal to threefold the sensory threshold. Stimulus intensity was always below the pain threshold for each subject.

SEPs were recorded with a 128-channel EEG cap (Waveguard CapTM) in accordance with the 10–10 extended International System. All electrodes were referred to the left mastoid (M1) ipsilateral to the stimuli, and the ground electrode was incorporated in the cap between AFz and Fz, on the nasion–inion line. The electrode impedance was kept below 5 k Ω . For each stimulated site, two runs of 950 stimuli were applied. Recordings were made using ASA[®] (ANT[®] Software, The Netherlands) at a sampling rate of 2,048 Hz and using a band-pass filter between 0.263 and 1,024 Hz.

SEPs Analyses

SEPs after stimulation of the four sites investigated (first digit, fifth digit, superficial radial nerve, and ulnar nerve) were analyzed within a 15–70-ms latency time window encompassing both the N20/P20 and the P45 SEP components.

In each condition, the continuous EEG was segmented into epochs of 120 ms that included a 20 ms prestimulus period. Before averaging, each epoch underwent correction of slow linear trends by high-pass filtering and baseline correction using the pre-stimulus period. Bandpass filtering was then applied (Butterworth filter, 10–350 Hz, 24 dB/oct) together with a 50-Hz notch filter. A manual artifact rejection was performed. Epochs were visually inspected and rejected from average if voltage variations exceeding ± 70 μ V were present. Under these conditions, 2–16% of epochs were rejected per subject. In two subjects, the SEP signal remained contaminated by low-frequency oscillations after standard bandpass filtering; in these cases, a second high-pass filtering at 20 Hz (24 dB/oct) attenuated low frequencies without altering SEP components in the 15–70 ms range [Mauguière et al., 1995]. Because source localization heavily relies on a good signal-to-noise ratio at all electrode sites, the signal from electrodes that remained of poor quality after the processing steps described earlier (detrending, baseline correction, and filtering) were interpolated using spline functions that took into account the whole set of 128 electrodes. On average, 3 ± 1 electrodes per subject were interpolated. Grand-averages of two consecutive runs for a given stimulation condition were then performed for each subject, before submitting the results to source analysis.

The N20/P20 and P45 SEP components were identified on the basis of their latency, polarity, and scalp distribution, using both the full 128-channel montage and the

smaller 64-channel montage. For each SEP recording and in each subject, the channel in the right parieto-central region exhibiting the largest negative or positive value (around the peak of N20 and P45 SEP, respectively) was identified. Peak latency was estimated at the maximal peak amplitude, and amplitude was measured from the baseline. The channel and values of latency and amplitude of SEPs were then individual-specific.

SEPs Source Reconstructions

Source reconstruction by dipolar modeling was performed using either the whole 128-electrode montage or a standard subset of 64-electrode, both covering evenly the whole scalp. Previous to source analysis, the topographical voltage distribution of the N20/P20 and P45 SEP components was assessed using 3D mapping to ensure that their pattern was in line with the known scalp topography of these components. Dipole source analysis using BESA[®] (MEGIS Software GmbH, Germany) was first based on the grand-average of data obtained in all subjects for each condition. The model obtained for the grand average was then used as a starting point to perform individualized source analysis in each subject and condition. BESA correlates iteratively the scalp potential distributions generated by theoretical dipoles within the brain with the actual scalp distribution obtained experimentally to estimate the location and orientation of intracranial sources best explaining the potentials recorded at the scalp surface. A model with dipole localizations coherent with current anatomical knowledge and a value equal or greater than 90% for the goodness-of-fit (G.O.F.) was accepted as reliable.

The spatial position of each dipole was characterized by their coordinates in a three dimensional referential: the X axis corresponds to the line passing through T7 and T8 (negative values on the left hemisphere), the Y axis to the line between Fpz and Oz (negative values toward the occipital region), and the Z axis to the line perpendicular to the XY plane and passing through Cz (negative values below the head center). The origin of coordinates is defined by the intersection point of the X, Y, and Z axes. The head model used in BESA was an elliptical four-shell of 85-mm radius [Scherg, 1990]. The model used to estimate sources was a nonmoving equivalent current dipole whose magnitude and orientation were allowed to vary across time. The default time window loaded in the BESA source analysis module is 0–120 ms. A relatively long interval fit needs to be chosen to include as much activity as possible but must be sufficiently short to be specific of the activity of interest. In the case of the N20/P20 component, the source localization was performed considering its ascending phase (i.e., 6–10 sampling points). When the subcortical P14 component was in part contained in this time-window, N20 source reconstruction was performed after a brainstem dipole explaining the P14 activity was

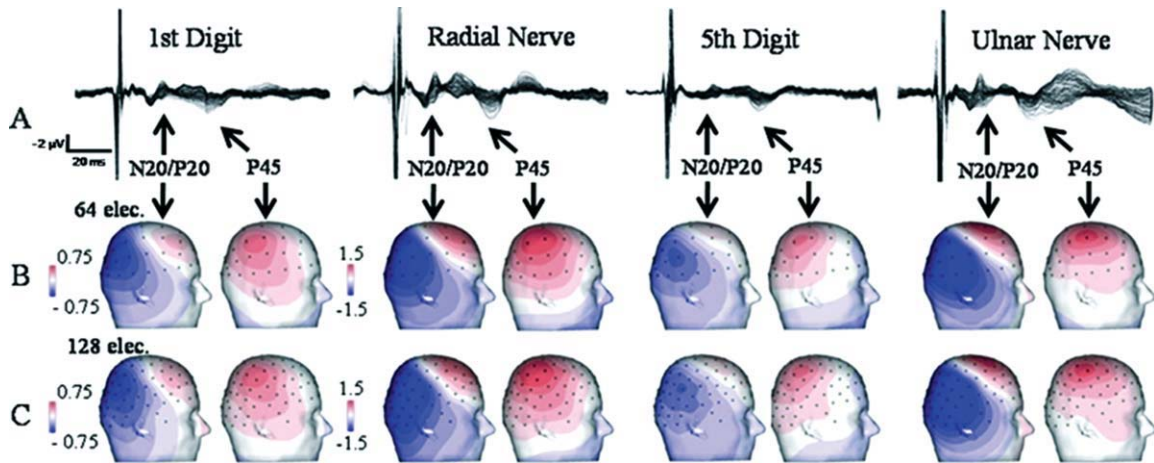


Figure 1.

SEPs in response to the four stimulation sites, with scalp maps of N20/P20 and P45 obtained with 64 and 128 electrodes (with M1 as reference). **A**: Overlay of signals recorded at each electrode. Note the smaller N20/P20 amplitude to stimulation of the fifth digit relative to the other stimulation sites. **B**, **C**: Scalp distribution of the N20/P20 and P45 SEP components to differ-

ent stimulus sites, obtained with 64 (**B**) and 128 electrodes (**C**). Whatever the stimulation site, the N20/P20 component showed a dipolar tangential orientation with a phase reversal between frontal and parietal regions following approximately the central sulcus. The P45 component showed a radial orientation with maximal amplitude at centro-parietal electrodes.

identified and fixed. In 30% of cases, a noise dipole accounting for focal EMG noise (neck or periocular EMG) further improved the G.O.F. Then N20 dipole was kept fixed and active during the time window chosen for P45 source localization. When P45 source was active, the N20/P20 dipole had only minimal activity and could be regarded as inactive. P45 dipole modeling was performed on its descending phase during a mean time-period of 6 ms, that is, 12–18 sampling points. After estimation of the best dipolar solution, co-registration of electrode coordinates within the Talairach space allowed projection of the estimated sources onto a Talairach-normalized MRI (MRICRO® software).

The coordinates of the N20/P20 or P45 dipole in all subjects were averaged to obtain a mean dipole localization and its variance. These coordinates were projected onto a normalized Talairach MRI to specify their anatomical position, and the tri-dimensional (3D) Euclidean distance of

each dipole was calculated with respect to the origin of coordinates in the Talairach system, that is, the anterior commissure. In addition, to assess the interindividual variability between dipole locations, the origin of coordinates was artificially translated to the location of the fifth digit or ulnar nerve dipoles, and the Y–Z coordinates of first digit and radial nerve sources were calculated for each subject relative to this new origin.

Statistical Analyses

After checking the normality of their distributions (Kolmogorov–Smirnov test), data were compared using one-way repeated-measure ANOVA test, followed by post hoc paired *t*-tests. To further ascertain the reproducibility of results, an intersubject comparison was added after dividing our global subject sample in two subgroups of five

TABLE I. Mean and S.E.M. of N20/P20 and P45 latencies (ms) and amplitudes (V) obtained with 64- and 128-electrode montages for each stimulation site

	1st Digit		5th Digit		Radial Nerve		Ulnar Nerve		
	Latency	Amplitude	Latency	Amplitude	Latency	Amplitude	Latency	Amplitude	
N20/P20 (128)	mean ± s.e.m.	21.8 ± 0.58	-0.88 ± 0.10	21.45 ± 0.49	-1.07 ± 0.10	18.95 ± 0.49	-1.37 ± 0.22	19.55 ± 0.46	-1.59 ± 0.27
N20/P20 (64)	mean ± s.e.m.	21.45 ± 0.53	-1.17 ± 0.08	21.65 ± 0.61	-0.80 ± 0.11	18.7 ± 0.56	-1.35 ± 0.21	19.75 ± 0.44	-1.53 ± 0.27
P45 (128)	mean ± s.e.m.	44.11 ± 1.33	1.52 ± 0.25	44.05 ± 1.17	1.50 ± 0.28	43.55 ± 0.70	1.96 ± 0.35	42.55 ± 0.91	1.84 ± 0.28
P45 (64)	mean ± s.e.m.	41.72 ± 1.28	1.37 ± 0.19	43.25 ± 1.00	1.31 ± 0.25	44.25 ± 0.62	2.45 ± 0.28	42.3 ± 1.04	1.80 ± 0.34

Each mean value was obtained by averaging values recorded in each subject at the level of the electrode exhibiting the largest SEP amplitude.

subjects each. For all tests used, the level for statistically significant difference was set at $P < 0.05$, after Tukey's correction for post-hocs.

RESULTS

The N20/P20 SEP Component: Topographic Distribution and Source Dipolar Modeling

Whatever the stimulation site and the number of electrodes used, a dipolar voltage distribution (posterior negative and anterior positive) over the hemisphere contralateral to stimulation was recorded in all subjects at about 20-ms poststimulus (N20/P20), with the isoelectric line grossly overlapping the central region (Fig. 1B and 1C corresponding to data obtained with the 64- and 128-electrode montages, respectively). Mean values and standard errors of the mean (s.e.m.) of N20/P20 latencies and amplitudes are given in Table I.

When compared with digit stimulation, the N20/P20 component elicited by the stimulation of radial and ulnar nerves occurred at significantly shorter latencies both with the 128- (repeated measures ANOVA, $P < 0.0001$, post hoc paired t -test, $P < 0.0001$) or 64- (repeated measures ANOVA, $P < 0.0001$, post hoc paired t -test, $P < 0.0001$) electrode montage.

The electrodes exhibiting the largest N20/P20 amplitude were identified in each of the 40 SEP recordings obtained. In 72% of the cases, the largest amplitude of the N20/P20 component was observed on electrodes belonging specifically to the 128-electrode montage.

The Talairach coordinates of N20/P20 equivalent dipoles for each stimulation site and spatial sampling are summarized in Table II. Figure 2A shows the projection of each N20/P20 averaged dipoles obtained with the 128-electrodes montage onto a Talairach-normalized MRI. Figure 3 shows source localizations in one representative subject, superimposed on his own MRI, which follows the pattern of the whole group. When using the highest spatial sampling (128 electrodes), the 3D Euclidean distances of SEP sources corresponding to the four stimulation sites were significantly different [repeated measures ANOVA, $F(3,27) = 6.117$, $P = 0.002$]. Post hoc paired t -test specified that 3D distances significantly differed between the first versus fifth digit dipoles [$t(9) = 3.14$, $P = 0.012$], first digit versus ulnar nerve dipoles [$t(9) = 2.49$, $P = 0.034$], and fifth digit versus radial nerve dipoles [$t(9) = 2.55$, $P = 0.031$]. With 64-electrodes, although the overall differences in 3D Euclidean distances of the four SEP sources were also significant [repeated measures ANOVA: $F(3,27) = 3.168$, $P = 0.04$], the level of significance was much lower than when using a higher spatial sampling and on post hoc paired t -tests only the 3D Euclidean distances of first digit and ulnar nerve dipoles were found significantly different [$t(9) = 2.778$, $P = 0.021$].

TABLE II. Mean and S.E.M. of Talairach coordinates (mm) and G.O.F. (%) of N20/P20 and P45 dipoles obtained with 64 and 128 electrodes

	1st Digit						5th Digit						Radial Nerve						Ulnar Nerve					
	x	y	z	G.O.F.	x	y	x	y	z	G.O.F.	x	y	x	y	z	G.O.F.	x	y	z	G.O.F.				
N20/P20 (128)	mean ± 38.85 ± 2.37	-17.56 ± 3.25	36.34 ± 1.96	89.70 ± 0.66	38.75 ± 1.60	-24.92 ± 3.89	46.03 ± 2.31	90.61 ± 0.47	40.78 ± 1.96	-21.7 ± 3.85	41.16 ± 1.56	90.50 ± 0.64	35.06 ± 1.92	-21.9 ± 3.59	45.52 ± 2.38	90.68 ± 0.64	35.06 ± 1.92	-21.9 ± 3.59	45.52 ± 2.38	90.68 ± 0.64				
N20/P20 (64)	mean ± 42.07 ± 1.45	-17.86 ± 3.80	35.83 ± 2.22	92.12 ± 0.44	34 ± 3.09	-22.97 ± 4.19	46.04 ± 3.10	93.07 ± 0.91	37.17 ± 1.34	-20.82 ± 3.18	44.13 ± 1.91	93.41 ± 0.51	35.14 ± 2.63	-22.17 ± 3.22	46.84 ± 2.46	91.97 ± 0.65	35.14 ± 2.63	-22.17 ± 3.22	46.84 ± 2.46	91.97 ± 0.65				
P45 (128)	mean ± 38.11 ± 1.27	-17.63 ± 4.71	45.6 ± 1.75	90.22 ± 1.41	38.88 ± 2.78	-14.89 ± 2.90	45.3 ± 2.59	93.91 ± 0.62	38.25 ± 1.53	-18.68 ± 4.17	44.13 ± 2.71	92.20 ± 0.74	34.81 ± 1.72	-26.38 ± 4.62	40.05 ± 1.58	91.47 ± 1.10	34.81 ± 1.72	-26.38 ± 4.62	40.05 ± 1.58	91.47 ± 1.10				
P45 (64)	mean ± 35.12 ± 2.40	-18.76 ± 4.87	41.11 ± 1.86	92.43 ± 0.92	36.6 ± 1.77	-17.19 ± 3.12	42.31 ± 2.89	94.34 ± 0.48	38.27 ± 1.70	-15.99 ± 4.23	44.23 ± 2.33	93.35 ± 0.69	35.00 ± 2.14	-24.25 ± 4.24	37.89 ± 3.16	92.76 ± 1.12	35.00 ± 2.14	-24.25 ± 4.24	37.89 ± 3.16	92.76 ± 1.12				

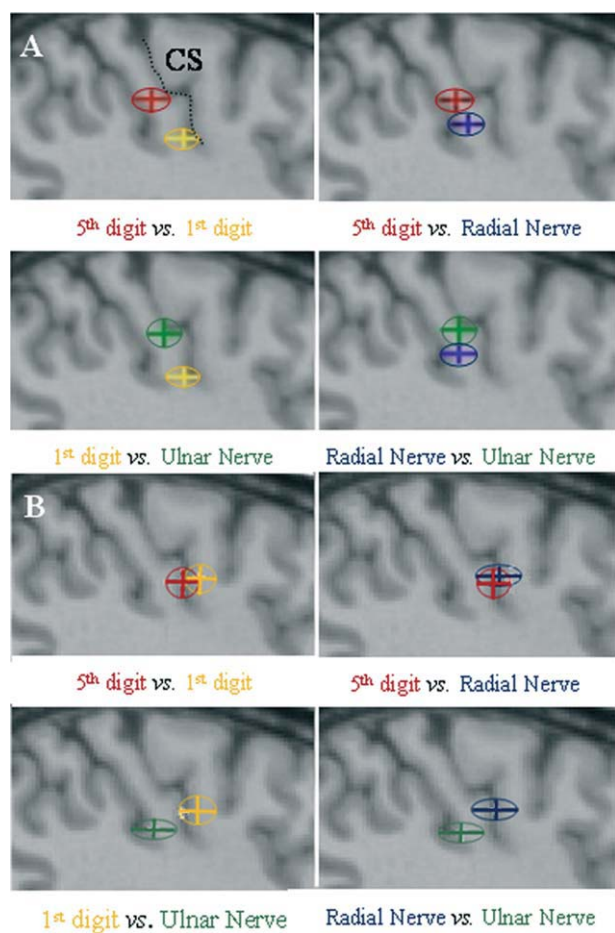


Figure 2.

Projection of N20/P20 and P45 averaged dipoles obtained with the 128-electrode montage onto a Talairach-normalized MRI. Dipoles representing digit versus digit, digit versus nerve and nerve versus nerve conditions were projected on a sagittal plane ($X = 44$) of a Talairach-normalized MRI. The size of the ellipsoidal forms and bars indicate the 95% confidence interval for source localizations. **A:** Projection of N20/P20 averaged dipoles, **B:** Projection of P45 averaged dipoles. For the N20/P20 SEP, the four source localizations were significantly different, except those from the two nerves condition (radial nerve vs. ulnar nerve) which overlapped. For the P45 SEP, no comparison was significantly different.

Intersubject comparison between the two subgroups of five subjects issued from the whole 10 subjects sample yielded no significant differences in source localization, whatever the spatial sampling.

Figure 4 shows the projection of each N20 averaged dipole obtained with the 128- and 64-electrode montage onto a Talairach-normalized MRI. The $Y-Z$ coordinates of the first digit and the radial nerve dipoles obtained with the 128-channel montage, relative to the ulnar nerve

and fifth digit sources are illustrated for each subject in Figure 5.

The P45 SEP Component: Topographic Distribution and Source Dipolar Modeling

Whatever the stimulation site and EEG montage, a central positive field contralateral to the stimulation was recorded at 40–45-ms poststimulus (P45) for all simulation sites in 9 of the 10 subjects (Fig. 1B,C corresponding to data obtained with the 64- and 128-electrode montages, respectively). The remaining subject did not show any field distribution consistent with a P45 after first digit stimulation. Mean data \pm s.e.m. for P45 latency and amplitude are given in Table I. Peak latencies of P45 to different stimulation sites did not vary significantly whatever the spatial sampling.

The electrodes exhibiting the largest P45 amplitude were identified in each of the 40 SEP recordings obtained. In 33% of the cases, the largest amplitude of the P45 component was observed on electrodes belonging exclusively to the 128-electrode montage.

Individual P45 source reconstruction could be obtained when the fifth digit, the radial or the ulnar nerve was stimulated in all subjects and whatever the spatial sampling montage. Conversely, the P45 equivalent dipole after first digit stimulation could not be modeled in two subjects with a GOF superior to 90%. Table II shows means \pm s.e.m. of the 3D Euclidean distances of P45 dipoles for each stimulation site obtained with the 64- and 128-electrode montages. Figure 2B shows the projection of each P45 averaged dipole obtained with the 128-electrode montage onto a Talairach-normalized MRI. Whatever the electrode sampling, the differences between the 3D Euclidean distances of P45 sources corresponding to the four stimulation sites did not reach statistical significance, and inter-subject t -tests showed no difference between the two subgroups.

DISCUSSION

Stimulus Site, Spatial Sampling, and Mode of Source Comparison

In the majority of studies devoted to S1 somatotopic changes, investigators compared source locations of SEPs obtained by stimulating the first and fifth digits of the hand and recorded with a maximal number of 61 EEG channels [Birbaumer et al., 1997; Grüsser et al., 2001; Karl et al., 2001; Montoya, 1998; Schaefer et al., 2002b]. To evaluate the reliability and reproducibility of this approach, we used two levels of EEG electrode sampling (64- and 128-electrode) to compare the localization of S1 SEP sources to stimulation of these same digits. Furthermore, we extended our investigation to SEPs obtained after stimulation of superficial radial and ulnar nerves, which have a

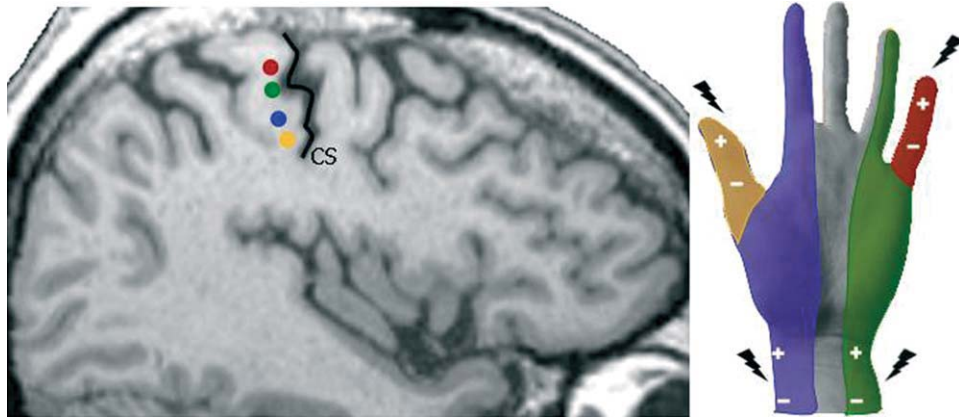


Figure 3.

Superimposition of N20/P20 source localizations obtained with the 128-electrode montage in one subject on his own MRI. Dipoles corresponding to the four stimulated territories of the hand are located in SI area and organized according to Penfield's homunculus.

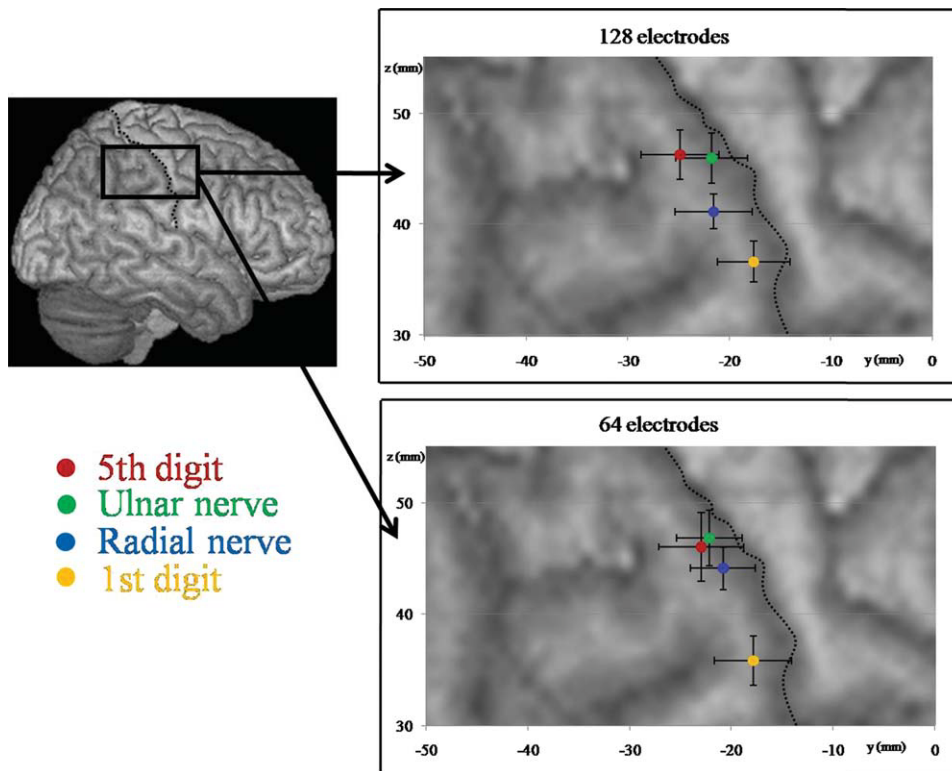


Figure 4.

Projection of N20/P20 averaged dipoles obtained with the 128- and the 64-electrode montage. All dipoles are located in SI area of the standard MRI. Dipoles obtained with the 128-electrode montage are organized according to Penfield's homunculus. With the 64-electrode montage, the fifth digit, ulnar, and radial nerves dipoles are clustered, and only the 3D Euclidean distances of ulnar nerve and first digit dipoles are significantly different.

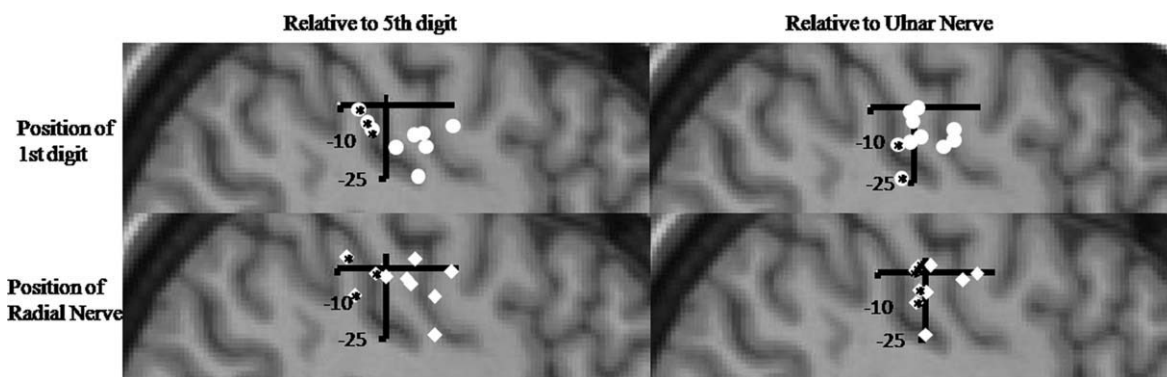


Figure 5.

Relative position of N20/P20 radial nerve and first digit dipole sources in each subject with respect to the localization of fifth digit (left column) and ulnar nerve source localization (right column), using the 128 electrodes montage. The individual positions of first digit sources are best clustered and correctly situated in anterior–inferior position relative to the ulnar nerve

sources when compared with position relative to fifth digit sources. Whatever the reference site, individual radial nerve dipole positions are the most spread out. Coordinates with an asterisk (*) refer to individual localizations that were obviously wrong (e.g., radial nerve dipoles placed more posterior than fifth digit or ulnar nerve sources).

cortical representation that overlaps that of the first and fifth digits, respectively.

SEP source localization using the maximal spatial sampling (128 electrodes) allowed discriminating significantly the 3D localization of all of the digit–digit or digit–nerve combinations tested. The cortical organization of the hand estimated from the N20/P20 sources was in line with Penfield’s homunculus [Penfield and Boldrey, 1937], the average localization of radial nerve, and first digit dipoles being anterior and inferior to that of the fifth digit and ulnar nerves (Figs. 2A and 4). As expected from physiological considerations, comparing the localization of single digits or of nerve trunks versus digits yielded 3D Euclidean distances larger than comparing nerve trunks between them. No significant difference in location was obtained between the cortical projection of cutaneous territories and their corresponding nerve trunks.

Degrading the spatial sampling from 128 to 64 electrodes entailed the “loss” of several recording points yielding maximal SEP amplitudes (see also van de Wassenberg et al. [2009]), and this resulted in a poorer quality of cortical source separation. Thus, with the smaller montage the “classical” first to fifth digit contrast showed significant spatial overlap at the group level, and only the combination of first digit versus ulnar nerve still yielded a significant 3D separation of cortical sources. The statistical power, although not very high with 10 subjects, was enough to demonstrate significant interdigit and inter-nerve source localization differences using 128 electrodes—and not 64. This implies that, for an identical statistical power, source separation was less robust using 64 than 128 electrodes and that peripheral sites allowing the easiest source separation are to be privileged if only 64 sensors are used.

Anatomically, sound head models, exact registration of sensor location, and accurate conductivity estimates—particularly of skull conductivity—should improve still further the quality of source localization in the following years. Skull resistivity is the main factor in EEG smearing on the scalp surface, which limits the intrinsic spatial resolution of the EEG. Recent reports suggest, however, that the skull may be less resistive than previously estimated [Oostendorp et al., 2000], and these estimates may allow higher spatial frequency of the human EEG than previously believed. Should this be confirmed, greater spatial sampling than offered by 128-channel arrays should further improve the quality and accuracy of cortical representation estimates, and some reports have suggested that interelectrode distances of 1 cm—or about 500 channels—may be required to fully represent the spatial frequency of the scalp EEG [Freeman et al., 2003, Ryyänen et al., 2006].

SEPs to stimulation of the fifth digit commonly have small amplitude and a weak signal-to-noise ratio, making source localization difficult [Baumgartner et al., 1993; Buchner et al., 1995]. Using 32 and 48 electrodes, Baumgartner et al. [1993] reported that the dipole localization of the fifth digit was hardly reproducible across subjects and showed substantial overlap with others digits. Using MEG, Hari et al. [1993] also showed that the dipole strength of fifth digit was the weakest of all digits. In this study, and whatever the spatial sampling, both G.O.F. and signal-to-noise ratios obtained after fifth digit stimulation were smaller than those obtained for the first digit. Furthermore, stimulating the ulnar nerve instead of the fifth digit provided a gain in amplitude of 48–90% on the N20/P20 SEP using the 64- and 128-channel montages, respectively, and a gain of 22–37% on P45 SEP. This superiority of nerve versus digit stimulation was not observed in the

outer aspect of the hand, where stimulation of the first digit yielded responses of equal or superior quality to those obtained after radial nerve stimulation, and with less intersubject variability than the latter. Therefore, our results do support the use of first digit stimulation, but lend very moderate support to the use of fifth digit stimulation for source modeling purposes, unless a very dense spatial sampling can be ensured. Further to spatial sampling, appropriate modeling of SEPs to the fifth digit requires a number of stimuli higher than those used in most studies dealing with plastic SEP changes. Unless optimal conditions of sampling and signal-to-noise ratios are met, ulnar nerve SEPs can replace advantageously fifth digit SEPs for localization purposes.

Plastic changes in somatosensory cortical sources have been so far very commonly assessed on the basis of the inferior–superior location of dipoles (i.e., localization changes within the Z-axis). This was quantified either as changes in the Z-coordinates of the dipolar sources, changes in the θ angle (elevation) from the center of the brain volume to the estimated source, measured on the X–Z plane (coronal slices; [Birbaumer et al., 1997]) or as the mean shift in the coronal plane [Flor et al., 1995]. Single-subject analysis in the present study suggests, however, that the coronal projections are clearly suboptimal to quantify changes in cortical somatic representation within the primary sensory-motor cortex, because they miss information relative to the anterior–posterior position of dipoles. Indeed, the axis of the central sulcus being oblique, the cortical representation of the fifth digit is more posterior than that of the first digit, itself more posterior than that of the face. Calculations based on coronal projections do not take into account the antero-posterior location of dipoles and may therefore miss important changes in source localization. Sagittal projections, on the contrary, adequately reflect changes in both the Z and the Y-axes. In our study, single-subject analysis of cortical sources on the sagittal plane confirms the large interindividual variance of S1 somatotopy (Fig. 5; [Hari et al., 1993]). It also indicates that radial nerve sources were often poorly estimated, as they were found posterior, rather than anterior to the ulnar or fifth digit sources in five and three cases, respectively (asterisk * on Fig. 5). This indicates that radial nerve stimulation was a poorer option than first digit stimulation—a fact that would have passed unnoticed if a coronal projection had been chosen instead of a sagittal one. We suggest that the representation of plastic changes in somatotopy using SEPs should be presented either on 3D volumes or, at least, on sagittal planes.

Spatial Discrimination Based on N20/P20 or P45 SEP Components

Not surprisingly, source localization of the N20/P20 component proved more stable and reproducible across subjects than that of the middle-latency P45. There are sev-

eral theoretical reasons that make the P45 a less-suited component for somatotopic SEP studies. First, the P45 reflects activation of a larger neuronal population than the N20, as indicated by its higher amplitude and larger scalp distribution, two factors, which may contribute to a less robust dipole localization for the P45. Since its early description, the scalp distribution of the P45 was shown to be more diffuse and variable than that of the N20 [Desmedt and Bourguet, 1985]. The concentric scalp distribution of P45 (see Fig. 1) suggests a radial orientation of its neural generators in the crown of the central gyrus, and intracranial recordings indeed documented its origin in somatosensory area 1 [Allison et al., 1992]. Dipolar reconstruction of radial neural generators is commonly more difficult and imprecise than that of tangential sources like those of N20/P20, and, for instance, somatosensory sources radial to the scalp did not exhibit a somatotopic arrangement while tangential sources did [Buchner et al., 1995]. The small number of electrodes below the canthomeatal line may be one technical reason contributing to this, as it prevents to correctly model the “queue” of the dipolar field. On physiological grounds, the primates’ areas 1 and 2 in the crown of the postcentral gyrus receive not only direct thalamic input, but also projections from other somatosensory areas [Krubitzer and Kaas, 1990], thus making receptive fields larger than those of 3b area. Accordingly, Overduin and Servos [2004] showed, using 4-Tesla fMRI, that although both areas 3b and 1 had somatotopic arrangements of digits, the representations of area 1 were larger and had lesser interdigit scaling than those observed in the area 3b. All these factors make radial sources such as those of the P45 component less-adapted for the assessment of cortical somatotopic changes in S1.

Contrary to the N20/P20, the P45 is significantly influenced by the subject’s attentional and vigilance state. Thus, P45 amplitude increases significantly when attention is actively directed to the stimulated hand [Desmedt et al., 1983; Josiassen et al., 1982], whereas drowsiness and sleep have depressing effects on P45 amplitude [Noguchi et al., 1995] leading to amplitude decreases down to levels near background noise. This might explain why P45 was virtually non identifiable in two of our subjects who became drowsy during the recordings. Conversely, the N20/P20 component is neither affected by the attentional state [Garcia-Larrea et al., 1991] nor by the vigilance state of the subject with the exception of a slight shift in latency in sleep stages II, III, and IV [Yamada et al., 1988].

To conclude, the SEP N20/P20 component obtained by stimulating the first digit and ulnar nerve using a 128-electrode montage appears as the best approach to evaluate potential plastic reorganization of the cortical somatotopic representation.

REFERENCES

- Allison T, McCarthy G, Wood CC (1992): The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials

- recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:301–314.
- Baumgartner C, Doppelbauer A, Sutherling WW, Lindinger G, Levesque MF, Aull S, Zeitlhofer J, Deecke L (1993): Somatotopy of human hand somatosensory cortex as studied in scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88:271–279.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H (1997): Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17:5503–5508.
- Bruggemann J, Galhardo V, Apkarian AV (2001): Immediate reorganization of the rat somatosensory thalamus after partial ligation of sciatic nerve. *J Pain* 2:220–228.
- Buchner H, Adams L, Muller A, Ludwig I, Knepper A, Thron A, Niemann K, Scherg M (1995): Somatotopy of human hand somatosensory cortex revealed by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and 3D-NMR tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96:121–134.
- Buchner H, Richrath P, Grunholz J, Noppeney U, Waberski TD, Gobbele R, Willmes K, Treede RD (2000): Differential effects of pain and spatial attention on digit representation in the human primary somatosensory cortex. *Neuroreport* 11:1289–1293.
- Desmedt JE, Bourguet M (1985): Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62:1–17.
- Desmedt JE, Huy NT, Bourguet M (1983): The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of sensory processing in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56:272–282.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995): Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484.
- Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N (1997): Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 224:5–8.
- Flor H, Elbert T, Muhlcnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E (1998): Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119:205–212.
- Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T (2006): Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7:873–881.
- Florence SL, Kaas JH (1995): Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15:8083–8095.
- Freeman WJ, Holmes MD, Burke BC, Vanhatalo S (2003): Spatial spectra of scalp EEG and EMG from awake humans. *Clin Neurophysiol* 114:1053–1068.
- Garcia-Larrea L, Bastuji H, Mauguier F (1991): Mapping study of somatosensory evoked potentials during selective spatial attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:201–214.
- Grüsser SM, Winter C, Muhlcnickel W, Denke C, Karl A, Villringer K, Flor H (2001): The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience* 102:263–272.
- Hari R, Karhu J, Hamalainen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V (1993): Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: A neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 5:724–734.
- Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N (2001): The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 90:47–55.
- Jones EG (2000): Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:1–37.
- Jones EG, Pons TP (1998): Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science* 282:1121–1125.
- Josiassen RC, Shagass C, Roemer RA, Ercegovac DV, Straumanis JJ (1982): Somatosensory evoked potential changes with a selective attention task. *Psychophysiology* 19:146–159.
- Kaas JH, Florence SL, Jain N (1999): Subcortical contributions to massive cortical reorganizations. *Neuron* 22:657–60.
- Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, Gharbawie OA, Onifer SM, Massey JM (2008): Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord. *Exp Neurol* 209:407–416.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H (2001): Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 21:3609–3618.
- Krubitzer LA, Kaas JH (1990): The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *J Neurosci* 10:952–974.
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H (1999): Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 2:501–502.
- Mauguière F, Garcia-Larrea L, Murray NMF, Rogers T (1995): Evoked potential diagnostic strategies. In: Osselton JW, Binnie CD, Cooper R, Fowler CJ, Mauguier F, Prior P, editors. *Clinical Neurophysiology*. London: Butterworths. pp350–481.
- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N (1998): The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 10:1095–1102.
- Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Hui KK, Audette JF (2007): Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp* 28:159–171.
- Noguchi Y, Yamada T, Yeh M, Matsubara M, Kokubun Y, Kawada J, Shiraiishi G, Kajimoto S (1995): Dissociated changes of frontal and parietal somatosensory evoked potentials in sleep. *Neurology* 45:154–160.
- Oostendorp TF, Delbeke J, Stegeman DF (2000): The conductivity of the human skull: Results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Trans Biomed Eng* 47:1487–1492.
- Overduin SA, Servos P (2004): Distributed digit somatotopy in primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 23:462–472.
- Penfield W, Boldrey E (1937): Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389–443.
- Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, Romani GL, Orlacchio A (1998): On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: A functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 782:153–166.
- Rosso T, Aglioti SM, Zanette G, Ischia S, Finco G, Farina S, Fiaschi A, Tinazzi M (2003): 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* 101:117–127.

- Ryynänen OR, Hyttinen JA, Laarne PH, Malmivuo JA (2004): Effect of electrode density and measurement noise on the spatial resolution of cortical potential distribution. *IEEE Trans Biomed Eng* 51:1547–1554.
- Ryynänen OR, Hyttinen JA, Malmivuo JA (2006): Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:1851–1858.
- Schaefer M, Muhlnickel W, Grüsser SM, Flor H (2002a): Reliability and validity of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex of human upper limb amputees. *Brain Topogr* 15:95–106.
- Schaefer M, Muhlnickel W, Grüsser SM, Flor H (2002b): Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 14:179–189.
- Scherg M (1990): Fundamentals of dipole source potential analysis. Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL, editors. *Advances in Audiology*. Basel: Karger.
- Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Pleger B, Dertwinkel R, Zenz M, Malin JP, Tegenthoff M (2001): Assessment of reorganization in the sensorimotor cortex after upper limb amputation. *Clin Neurophysiol* 112:627–635.
- Soros P, Knecht S, Bantel C, Imai T, Wusten R, Pantev C, Lutkenhoner B, Burkle H, Henningsen H (2001): Functional reorganization of the human primary somatosensory cortex after acute pain demonstrated by magnetoencephalography. *Neurosci Lett* 298:195–198.
- Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM (2002): Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: A MEG study. *Hum Brain Mapp* 17:28–36.
- Tinazzi M, Fiaschi A, Rosso T, Faccioli F, Grosslercher J, Aglioti SM (2000): Neuroplastic changes related to pain occur at multiple levels of the human somatosensory system: A somatosensory-evoked potentials study in patients with cervical radicular pain. *J Neurosci* 20:9277–9283.
- van de Wassenberg WJ, van der Hoeven JH, Leenders KL, Maurits NM (2009): 128-Channel somatosensory evoked potentials in the differential diagnosis of Parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 15:564–571.
- Vartiainen N, Kirveskari E, Kallio-Laine K, Kalso E, Forss N (2009): Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain. *J Pain* 10:854–859.
- Waberski TD, Dieckhofer A, Reminghorst U, Buchner H, Gobbele R (2007): Short-term cortical reorganization by deafferentation of the contralateral sensory cortex. *Neuroreport* 18:1199–1203.
- Yamada T, Kameyama S, Fuchigami Y, Nakazumi Y, Dickins QS, Kimura J (1988): Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70:126–136.
- Yvert B, Bertrand O, Thevenet M, Echallier JF, Pernier J (1997): A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102:452–459.

Chapitre 6 : Etude n°2

Plasticité induite par rTMS de la représentation corticale somatosensorielle de la main

Houzé Bérengère, Magnin Michel & Garcia-Larrea Luis

Problématique :

Certaines études rapportent l'existence d'une réorganisation corticale dans S1 lorsque le système somatosensoriel cortical ou sous-cortical est atteint. Ce type de lésion peut parfois aboutir au développement de douleurs neuropathiques qui peuvent rester rebelles aux traitements antalgiques standard. Il a de plus été suggéré que l'étendue de la plasticité et l'intensité des douleurs pouvaient être corrélées.

La stimulation du cortex moteur, notamment grâce à la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive à haute fréquence (HF-rTMS), a démontré son efficacité analgésique dans le traitement de ces douleurs pharmaco-résistantes. De même, un nouveau paradigme de stimulation (« theta-burst » intermittent), suggéré plus puissant que la HF-rTMS sur l'excitabilité neuronale, a été mis au point il y a peu.

A l'heure actuelle, les mécanismes d'action de l'analgésie induite par rTMS ne sont pas encore connus mais l'hypothèse selon laquelle l'effet analgésique induit par la stimulation du cortex moteur pourrait être accompagnée par une plasticité dans S1 a été évoquée.

Objectifs de l'étude :

Cette étude a pour objectif de vérifier, chez les sujets sains :

- (1) Si la stimulation du cortex moteur par rTMS (par haute fréquence ou en mode « theta-burst » intermittent) est capable d'induire des changements de la représentation somatotopique de S1,
- (2) et si ces changements sont accompagnés ou non par des modifications des seuils nociceptifs et non-nociceptifs.

Matériels et méthodes :

Deux séances de rTMS (20 Hz et « theta-burst » intermittent – TBSi) assistées par neuronavigation ont été réalisées de façon randomisée chez 10 sujets sains. Les PES obtenus après la stimulation du pouce et du nerf cubital ont été enregistré à l'aide de 128 électrodes avant et après chaque séance de rTMS. Lors de la séance de rTMS à 20 Hz, la stimulation périphérique du pouce et du nerf cubital a été maintenue pendant les intervalles inter-trains. Après analyse des PES, le potentiel N20/P20 a été identifié selon sa latence, sa polarité et sa topographie au niveau du scalp avant et après chaque séance de stimulation magnétique pour chaque sujet. La reconstruction dipolaire du N20/P20 a ensuite été effectuée sur les grandes moyennes obtenues

avant et après les deux séances de rTMS. Les modèles de sources ainsi obtenus ont ensuite été utilisés comme point de départ pour modéliser le N20/P20 obtenus avant et après les deux séances de rTMS pour chaque sujet.

Discussion-Conclusions :

Après la séance de rTMS à 20 Hz sur le cortex moteur, la représentation somatotopique somatosensorielle ipsilatérale de la main est augmentée chez nos sujets (Figures 2-4). Ce phénomène est de plus accompagné par une augmentation du seuil nociceptif (Figure1). Une tendance similaire est observée après la séance de TBSi, bien que les changements plastiques soient moins marqués et non-associés à une modification du seuil nociceptif (Figures 1-4).

Mécanismes de la plasticité induite par rTMS

Cette étude démontre que les deux modes de stimulations magnétiques utilisés sont susceptibles d'entraîner une modification de la représentation somatotopique de la main dans S1. Toutefois, le paradigme de TBSi semble être moins efficace que la rTMS. Cette différence peut potentiellement s'expliquer par le nombre de stimulations du mode TBSi qui est nettement inférieur à celui délivré par la rTMS à 20 Hz, ou bien par des effets neurophysiologiques différents.

De même, la différence d'effets plastiques et analgésiques entre ces deux modes de stimulations pourrait dépendre du nombre de stimulation périphérique délivré pendant la séance de rTMS. En effet, lors de la séance de rTMS à 20 Hz, les stimulations périphériques continue à être délivrées entre les trains de stimulation. Par conséquent, il peut être supposé que la stimulation périphérique participerait à l'induction de la plasticité observée après la rTMS à 20 Hz. Cependant l'absence de plasticité après la séance placebo de rTMS à 20 Hz, suggère que ces stimulations n'ont pas d'effet majeur sur l'induction de la plasticité observée après la séance active de rTMS à 20 Hz.

Effets analgésiques de la rTMS

Les résultats de cette étude peuvent être mis en relation avec les changements métaboliques observés au niveau de S1 après stimulation du cortex moteur. Ces changements locaux pourraient être la contrepartie métabolique des effets physiologiques observés dans cette étude et participeraient à l'induction de la plasticité. Cependant, ces résultats sont à manipuler

avec précaution, et leur extrapolation aux patients avec douleur neuropathique doit se faire avec précaution. A l'heure actuelle, aucune étude induisant un effet antalgique significatif accompagné par une modification de la représentation somatosensorielle n'a été mise en évidence par rTMS chez ce type de patients. Il est alors nécessaire de procéder à des études cliniques qui permettraient de confirmer ou d'infirmier un tel lien chez les patients avec douleurs neuropathiques.

**Plasticity of the human hand representation induced by
magnetic stimulation of the motor cortex**

Bérengère Houzé, Michel Magnin, Luis Garcia-Larrea

1) Central Integration of Pain; INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Lyon, F-69000, France;

2) University Lyon, F-69000, France;

3) University Lyon 1, Villeurbanne, F-69000, France ;

Corresponding author: Bérengère Houzé

INSERM U1028 Intégration Centrale de la Douleur, Hôpital Neurologique,

59 Bd Pinel - 69677 BRON Cedex FRANCE

+33 (0) 4 72 35 78 29

Email: berengere.houze@gmail.com

Abstract

Background: A correlation between neuropathic pain intensity and the extent of the reorganization which may occur after deafferentation within the somatosensory system has been made. Motor cortex stimulation by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a promising tool for the refractory neuropathic pain but its mechanism are not known and fully understood. The aim of this study was to assess the potential plasticity in S1 and analgesic effect of two excitatory rTMS sessions (20 Hz and intermittent theta-burst stimulation-iTBS) over M1 in healthy subjects.

Materials and methods: Sensory psychophysical tests and SEPs of the 1st digit and ulnar nerve were performed both before and after the two randomized neuronavigated-rTMS sessions. Peripheral stimulation were maintained between trains of the 20 Hz rTMS. In order to assess the effects of peripheral stimulation on plasticity, a 20 Hz sham rTMS session was performed on 3 subjects. Pre-post rTMS source reconstruction was achieved on N20/P20 component. Inter-dipoles distances and distance of each dipole from anterior commissure were compared.

Results: 20 Hz-rTMS over M1 significantly expanded the somatosensory cortical representation of the contralateral hand, and induced a specific enhancement of pain thresholds in this same hand. A similar trend was observed following iTBS, although changes in hand representation were significantly less marked, and not associated to changes in pain thresholds. No plastic changes were observed after the sham session.

Discussion: Differential effects observed on the cortical representation of the hand after 20 Hz and iTBS may be explained by intrinsic factors of the stimulation mode as the number of stimuli or different physiological effects. Although we showed a significantly increase of the pain threshold after a 20 hz-rTMS session in healthy subjects, these results should to be extrapolated carefully to pain patients suffering from chronic pain. Further clinical studies are

needed in order to establish whether rTMS-induced sensory plasticity is correlated with the pain relief of rTMS.

Introduction

Several studies have reported that neuropathic pain, i.e. pain resulting from lesion or disease of the somatosensory system (Treede et al 2008), may be accompanied by modifications of the somatotopic cortical maps in the primary somatosensory cortex (S1) (Flor et al. 1995, 2006; Wrigley et al. 2009). In patients with post-amputation neuropathic pain, such changes were characterized by the apparent ‘invasion’ of deafferented S1 regions by the somatotopic representation of adjacent preserved cortical zones (Birbaumer et al. 1997; Huse et al. 2001). It was suggested that the extent of S1 reorganization and the intensity of pain may be correlated (Flor et al. 1995; Wrigley et al. 2009), and different therapeutics alleviating pain have been reported to induce a normalization of the somatotopic map previously altered (Birbaumer et al. 1997; Lotze et al. 1999; Huse et al. 2001; Napadow et al. 2007).

Since its original description by Tsubokawa et al. (1991), epidural stimulation of the motor cortex has been steadily used as a functional technique for the relief of refractory neuropathic pain. Although less powerful than the epidural technique, the use of non-invasive procedures of cortical stimulation, in particular repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex (rTMS) is steadily growing as an analgesic treatment for drug-resistant neuropathic pain (Lefaucheur et al. 2001, 2004, 2006, 2008; Khedr et al. 2005; André-Obadia et al. 2006, 2008; Hirayama et al. 2006; Saitoh et al. 2007; Kang et al. 2009; Zaghi et al. 2009; see Leo and Latif 2007, Cruccu et al 2007, Fregni et al. 2007 for reviews). There is a wide consensus that high-frequency (>5 Hz) rTMS induces a more powerful analgesic effect than low-frequency (1 Hz) rTMS (Lefaucheur et al. 2001, 2008; Canavero et al. 2002; André-Obadia et al. 2006; Saitoh et al. 2007), and some studies suggest that responsiveness to high-frequency (HF) rTMS is a good prognostic factor for subsequent epidural MCS effectiveness (Lefaucheur et al. 2004; André-Obadia et al. 2006).

Although rTMS efficacy can be increased by iteration of sessions over several days (Khedr et al 2005), pain relief elicited by a single rTMS session usually remains modest and of short duration (Lefaucheur et al. 2001; André-Obadia et al. 2006, 2008; Hirayama et al. 2006; Kang et al. 2009). In an attempt to increase the efficacy of the procedure, “theta-burst” paradigms were developed, based on the fact that repetition of high-frequency short stimulus trains at theta frequency (around 5 Hz) tends to enhance cortical excitability over a period longer than the “standard” rTMS protocol (Huang et al. 2005, 2007). This procedure has been suggested to influence the perception of acute pain in healthy subjects (Poreisz et al. 2008), and is intended to mimic the induction of long-term potentiation (LTP) or long-term depression (LTD) phenomena occurring within the rodent hippocampus under a similar stimulation mode (Di Lazzaro et al. 2005, 2008; Huang et al. 2007).

While the analgesic rTMS efficacy appears now well established, its underlying mechanisms remain to be elucidated. In addition to mechanisms common to epidural stimulation (review Garcia-Larrea and Peyron 2007), it has been argued that rTMS could induce cortical plasticity within the sensorimotor cortex. In support to this hypothesis, the stimulation of the motor region matching somatotopically the pain location appeared less effective than the stimulation of the motor region adjacent to it (Lefaucheur et al. 2004). The aim of this study was to verify, in healthy subjects, (i) whether the rTMS stimulation of the motor cortex, in “standard” high-frequency or in theta-burst modes, are able to induce plastic changes within the S1 somatotopic map, and (ii) whether such changes are accompanied by changes in the subjective perception of noxious and non-noxious stimuli.

Materials and Methods

Subjects

Psychophysical and electrophysiological data were obtained in 10 healthy adult volunteers (5 men, 5 women), 22-63 years old (mean age 32.2 +/- 13.9 years), who gave their informed consent prior to the study. All but 2 subjects were right-handed, none had a history of neurological or psychiatric disease and none of them was under any medication. The study was approved by the local ethics committee (CPP Léon Bérard-Lyon; 2008-A01437-48).

rTMS with IRM-based neuronavigation

Cortical stimulation was performed using a MagVenture system (Alpine Biomed®). After loading the subjects' individual MRIs into a neuronavigation-station (VISOR, ANT®, The Netherlands), two randomized MRI-guided rTMS sessions were applied to each subject over the left hand's motor spot. Before each rTMS session, recording bipolar electrodes were placed on the right *abductor digiti minimi* muscle and the motor response cartography was assessed by TMS single pulses. The best motor response obtained with the lowest TMS intensity was defined as the motor hot spot. The rTMS session was then performed at intensity equal to 90% of the motor threshold, itself defined as the TMS intensity eliciting at least 5/10 motor responses with 50µV minimal amplitude at rest (Rossini et al. 1994).

The 20 Hz rTMS session contained 20 consecutive trains of 80 stimulations (i.e. 1600 pulses), separated by 84 seconds inter-train intervals. The "theta-burst" rTMS protocol was applied in intermittent mode (iTBS, Huang et al. 2005). It consisted of 20 consecutive trains of 30 pulses (i.e. 600 pulses), separated by 8 seconds inter-train intervals. Each train contained 10 bursts of 3 pulses at internal frequency of 50 Hz and inter-burst frequency of 5 Hz.

Psychophysics

The discrimination, sensory and nociceptive thresholds were obtained immediately before and after each rTMS session. Von Frey filaments were used for tactile thresholds, and two blunted needles for two-point discrimination on the 1st and 5th digits extremity. Joint position sense was tested with an eyes-closed movement reproduction task. Ring and plastic-mounted bipolar electrodes were used to evaluate the sensory and the electrical painful thresholds in the 1st digit and ulnar nerve territories, respectively.

SEPs

SEP recordings

Subjects were comfortably installed on a chair in a quiet room and were instructed to keep calm, their eyes closed while remaining awake. According to previous experiments defining the most robust method to assess the human hand cortical representation (Houzé et al. 2011), electrical stimulations were delivered to the left 1st digit and ulnar nerve. The left 1st digit was stimulated using ring electrodes (cathode proximal); the ulnar nerve was stimulated close to its emergence near the left wrist using a bipolar electrode (cathode proximal). The stimuli were square wave pulses of 0.2 ms, delivered at a frequency of 3 Hz and with intensity equal to threefold the sensory threshold. Stimulus intensity was always below the pain threshold for each subject.

SEPs were recorded before and after rTMS sessions with a 128-channel EEG cap (Waveguard Cap[™]) in accordance with the 10-10 extended International System. In the 20 Hz rTMS paradigm, very short SEPs runs (~150 stimulations) were also recorded during the 84 sec intervals separating consecutive rTMS trains. All electrodes were referred to the left mastoid ipsilateral to the stimuli and the ground electrode was incorporated in the cap between AFz and Fz, on the nasion-inion line. The electrode impedance was kept below 5kΩ. For each stimulated site two runs of 950 stimuli were applied. Recordings were made using

ASA[®] (ANT[®] Software, The Netherlands) at a sampling rate of 2048 Hz and using a band-pass filter between 0.263 and 1024 Hz.

SEP analyses

In each condition the continuous EEG was segmented into epochs of 120 ms that included a 20 ms pre-stimulus period. Before averaging, a digital bandpass filter was applied offline on each epoch (Butterworth filter, 15 - 350 Hz, 24 dB/oct) together with a 50 Hz notch filter, slow linear trends were corrected by high-pass filtering and baseline correction was performed using the pre-stimulus period. Epochs were visually inspected and rejected from average if voltage variations exceeding $\pm 70 \mu\text{V}$ were present. Under these conditions, an average of 10.1 ± 1.81 % of epochs were rejected per subject. Since source localization heavily relies on a good signal-to-noise ratio at all electrode sites, the signal from electrodes that remained of poor quality after the processing steps described above (detrending, baseline correction and filtering) were interpolated using spline functions that took into account the whole set of 128 electrodes. On average, 5.31 ± 0.71 % of all electrodes per subject were interpolated. Grand-averages of two consecutive runs for a given stimulation condition were then performed for each subject, before submitting the results to source analysis.

The N20/P20 component was identified on the basis of its latency, polarity and scalp distribution. For each SEP recording and in each subject, the channel in the right parieto-central region exhibiting the largest negative value (around the peak of N20 SEP) was identified. Peak latency was estimated at the maximal peak amplitude and amplitude was measured from the baseline. For each stimulated site N20 latency and amplitude were compared before and after the rTMS sessions.

SEP source reconstructions

Source reconstruction by dipolar modeling was performed using the whole 128-electrode montage. Previous to source analysis, the topographical voltage distribution of the N20/P20 SEP component was assessed using 3D mapping, to ensure that its pattern was in line with the known scalp topography of this component. Dipole source analysis using BESA[®] (MEGIS Software GmbH, Germany) was first based on the grand-average of data obtained in all subjects for each condition. The model obtained for the grand average was then used as a starting point to perform individualized source analysis in each subject and condition. BESA[®] correlates iteratively the scalp potential distributions generated by theoretical dipoles within the brain with the actual scalp distribution obtained experimentally, in order to estimate the location and orientation of intracranial sources best explaining the potentials recorded at the scalp surface. A model with dipole localizations coherent with current anatomo-functional knowledge and a value equal or greater than 90% for the goodness-of-fit (GOF) was accepted as reliable.

The spatial position of each dipole was characterized by its coordinates in a three dimensional referential: the X axis corresponds to the line passing through T7 and T8 (negative values on the left hemisphere), the Y axis to the line between Fpz and Oz (negative values toward the occipital region) and the Z axis to the line perpendicular to the XY plane and passing through Cz (negative values below the head center). The origin of coordinates is defined by the intersection point of the X, Y and Z axes. The head model used in BESA[®] was a four-shell ellipse of 85-mm minor radius (Scherg 1990). The model used to estimate sources was a non-moving equivalent current dipole whose magnitude and orientation were allowed to vary across time. The default time window loaded in the BESA source analysis module is 0 to 120 ms. A relatively long interval fit needs to be chosen in order to include as much

activity as possible but must be sufficiently short to be specific of the activity of interest. In the case of the N20/P20 component, the source localization was performed considering its ascending phase (i.e. 6-10 sampling points). When the subcortical P14 component was in part contained in this time-window, N20 source reconstruction was performed after a brainstem dipole explaining the P14 activity was identified and fixed. In 35% of cases, a noise dipole accounting for focal EMG noise (neck or periocular EMG) further improved the G.O.F. After estimation of the best dipolar solution, co-registration of electrode coordinates within the Talairach space allowed projection of the estimated sources onto an averaged Talairach-normalized MRI (BESA[®] software).

Before rTMS sessions, coordinates of the N20/P20 dipole in all subjects were averaged to obtain two mean dipolar localizations corresponding to the 1st digit and ulnar nerve pre-rTMS dipoles. The two mean dipolar positions were projected onto an averaged Talairach-normalized MRI to specify the anatomical position of dipoles. The two-dimensional (2D) Euclidian distance of each dipole in the sagittal plane, obtained before and after rTMS sessions, was calculated with respect to the origin of coordinates in the Talairach system, i.e., the anterior commissure. In addition, 2D inter-dipole distances between 1st digit and ulnar nerve were calculated for each subject before and after rTMS sessions. This dual approach allowed us evaluating possible variations in the position of dipolar sources both within the Talairach space and with respect to each other.

Control experiments

To control for possible changes in source localization due to repetitive *peripheral* stimulation, that would add to changes due to cortical rTMS, 3 subjects underwent localization of SEP cortical sources before and after an identical procedure using sham rTMS. To this end, iterative electrical stimuli and SEP recording were performed at regular intervals in the same

way as performed during actual rTMS (i.e. between ~1350 and 1500 peripheral stimuli to each territory). SEP recording was identical to that of the experimental sessions in terms of number and location of peripheral stimuli, number of recording electrodes and source localization methods, except that a “sham” coil was used, with identical dimensions and sound as the active coil, but not delivering any actual magnetic field (Medtronic MCF-P-B65).

Statistical analyses

After checking the normality of their distributions (Kolmogorov-Smirnov test), psychophysical results were compared using paired t-tests. N20 latencies, amplitudes and source localization data were submitted to two-way repeated measures ANOVA, with “time” (before *versus* after rTMS stimulation) and “site” (1st digit *versus* ulnar nerve) as within factors, followed by post-hoc paired t-tests. For all tests used, the level for statistically significant difference was set at $p < 0.05$, after Tukey’s correction for post-hocs.

Results

Effects of 20 Hz rTMS

Psychophysics

Figure 1 illustrates the mean \pm s.e.m. of psychophysical (threshold) data obtained in the ulnar nerve (Figure 1A) and 1st digit territories (Figure 1B), before and after the 20 Hz rTMS session. While no statistical changes were noted in tactile (Von Frey hairs), two-point discrimination or electrical non-noxious sensory thresholds, a significant enhancement of pain thresholds following 20 Hz rTMS was observed for both the 1st digit ($t(8)=3.585$, $p=0.0071$) and the ulnar nerve territories ($t(8)=4.661$, $p=0.0016$).

N20/P20 scalp topography

Whatever the stimulation site, the cortical somatosensory response at about 20 ms (N20/P20) had in all subjects a dipolar voltage distribution (posterior negative, anterior positive) over the hemisphere contralateral to stimulation, with the isoelectric line grossly overlapping the central region. As compared with 1st digit stimulation, the N20/P20 component elicited by the stimulation of the ulnar nerve occurred at a significantly shorter latency ($F(1,8)=43.84$, $p=0.0002$), both before (20.44 ± 0.3 ms *versus* 21.37 ± 0.21 ms; $p=0.0103$) and after (20.55 ± 0.37 ms *versus* 22.22 ± 0.34 ms; $p=0.0007$) the 20 Hz rTMS session. The rTMS session did not modify the N20/P20 latencies to either stimulation site.

Mean amplitude of the N20/P20 component elicited by ulnar nerve stimulation was significantly superior than that obtained after 1st digit stimulation ($F(1,8)=16.12$, $p=0.0039$), before (-1.35 ± 0.14 *versus* -0.96 ± 0.13 μV ; $p=0.001$) but not after 20 Hz rTMS (-1.48 ± 0.15 *versus* -1.23 ± 0.22 μV ; $p>0.05$). For a given site of stimulation rTMS session did not have any effect on the N20/P20 amplitude.

Source analysis

Dipolar source analysis of the N20/P20 complex could be performed with a G.O.F. greater than 90% in 38 out of 40 recording sessions (10 subjects x 2 sites x 2 pre-post rTMS conditions). In one subject we were unable to model SEP sources with an appropriate G.O.F. after ulnar nerve stimulation; these data were then rejected from analyses. Mean and s.e.m. of the Talairach anatomical coordinates of N20/P20 equivalent dipoles for each stimulation site obtained before and after rTMS session are summarised in Table 1. Figure 2A-B show the projection of the N20/P20 dipoles onto an averaged Talairach-normalised MRI before and after 20Hz rTMS.

Inter-dipole distance was significantly enhanced after rTMS, relative to pre-rTMS values (9.62 ± 1.63 vs 19.52 ± 2.37 ; paired t-test: $t(8)=3.89$, $p=0.0046$; Figure 3). A two-way (“site” and “time”) repeated measures ANOVA on 2D source localisation values showed a strong effect of the “site” (1st digit vs. ulnar nerve; $F(1,8)=62.64$, $p<0.0001$) and an interaction between “site” and “time” ($F(1,8)=18.103$, $p=0.0028$). Post-hoc paired t-test specified that cortical source locations were significantly different for the 1st digit and the ulnar nerve, both before ($p=0.006$) and after the rTMS session ($p=0.0001$), the 1st digit being more lateral and inferior relative to the ulnar territory (Figure 4). The significant “site” x “time” interaction indicated that the source location change following rTMS was dependent on the site of stimulation: while the 1st digit localization after rTMS changed in an anterior-inferior direction relative to its pre-rTMS position ($p=0.0007$), that of the ulnar territory showed a near-significant trend to move in the opposite direction (upwards and backwards) ($p=0.0545$). This entailed a greater separation of the 1st digit and ulnar nerve dipoles following rTMS, as illustrated in Figures 2A and 4A.

Effects of iTBS

Psychophysics

Figure 1 illustrates the mean and s.e.m. of psychophysical data in the ulnar nerve (Figure 1C) and 1st digit territories (Figure 1D) before and after iTBS session. Whatever the stimulation site, no statistical differences were found for discrimination, sensory or pain thresholds after iTBS.

N20/P20 characteristics

Whatever the stimulation site, a dipolar voltage distribution (posterior negative, anterior positive) over the hemisphere contralateral to stimulation was recorded in all subjects at about 20 ms post-stimulus (N20/P20), with the isoelectric line grossly overlapping the central region. ANOVA on component latencies revealed a “site” ($F(1,8)=29.30$, $p=0.0006$) and a “time” ($F(1,8)=8.69$, $p=0.0185$) effect and no interaction. As compared with 1st digit stimulation, the N20/P20 component elicited by the stimulation of ulnar nerve occurred at a significantly shorter latency both before (20.00 ± 0.38 ms *versus* 21.70 ± 0.18 ms; $p=0.0007$) and after (20.49 ± 0.42 ms *versus* 22.09 ± 0.27 ms; $p=0.0014$) iTBS session. Moreover, iTBS session slightly but significantly delayed the latency of the N20/P20 component elicited by the ulnar nerve stimulation as compared to its latency before ($p=0.0231$).

Amplitudes of the N20/P20 component elicited by ulnar nerve and 1st digit stimulations were significantly different ($F(1,8)=7.06$, $p=0.029$). The iTBS session did not have any effect on N20/P20 amplitudes for each stimulation site as compared to their amplitudes before. However, the N20/P20 component to ulnar nerve stimulation had larger amplitude than that to the 1st digit both before (-1.38 ± 0.2 *versus* -1.07 ± 0.16 μV , $p=0.0248$) and after (-1.40 ± 0.24 *versus* -1.08 ± 0.17 μV ; $p=0.0386$) iTBS.

Source analysis

Dipolar solutions with G.O.F. greater than 90% were obtained in 39 out of 40 recording sessions (10 subjects x 2 sites x 2 pre-post rTMS conditions). In one subject the 1st digit recordings following iTBS could not be modelled with adequate fitting, and data were rejected from analyses. Mean and s.e.m. of the Talairach anatomical coordinates of N20/P20 equivalent dipoles for each stimulation site obtained before and after iTBS session are summarised in Table 1. Figure 2C-D show the projection of the N20/P20 dipoles onto an averaged Talairach-normalised MRI before and after iTBS session.

Inter-dipole distance did not change significantly after the iTBS session relative to the distance before (Figure 3). ANOVA analysis performed on 1st digit and ulnar nerve source localization coordinates revealed significant “site” ($F(1,8)=14.048$, $p=0.0056$) and “time” ($F(1,8)=5.896$, $p=0.0413$) effects, as well as an interaction between the two factors ($F(1,8)=13.376$, $p=0.0064$). Post-hoc paired t-tests specified that dipole source localisations of the 1st digit and ulnar nerve were significantly different for the 1st digit and ulnar nerve, and this both before ($p=0.0361$) and after ($p=0.0018$) iTBS. The effect of the iTBS session was different on the 1st digit and ulnar nerve dipoles, thus explaining the “site” X “time” interaction: a significant modification of the post-iTBS source localisation relative to pre-rTMS position was observed for the 1st digit ($p=0.0131$), but not for the ulnar SEP sources, as illustrated on Figure 4B.

Inter-dipole distance before and after 20 Hz and iTBS modes of stimulation

Comparison of inter-dipole distances (1st digit – ulnar) between the two control sessions (before the first and the second rTMS sessions) did not show any significant variation ($9,67 \pm 1,25$ mm versus $11,41 \pm 3,08$ mm, paired t-test : $t(7)=0.911$, $p=0.3924$). Conversely, the pre-post inter-dipole distance variation was significantly greater following the 20 Hz rTMS

session as compared to the iTBS session ($9,61 \pm 2,87$ mm versus $4,51 \pm 1,90$ mm; paired t-test : $t(7)=2.591$, $p=0.0359$).

Control

Repetitive somatosensory stimulation in the absence of real rTMS (control experiments) did not entail significant changes in hand representation in the 3 subjects in whom it was tested.

Discussion

In our subjects, a 20-minute session of high-frequency (20Hz) rTMS applied on the primary motor cortex significantly expanded the somatosensory cortical representation of the contralateral hand, and induced a specific enhancement of pain thresholds in this same hand. A similar trend was observed following intermittent theta burst stimulation (iTBS), although changes in hand representation were significantly less marked, and not associated to changes in pain thresholds.

These results are based on SEP recordings and source reconstructions by dipolar modelling. The reliability of dipolar modelling techniques is maximal when neural sources are located near a high-density array of recording electrodes (i.e. in the cortical convexity), and declines with generator depth and with decreasing spatial sampling (Nuñez 1981, Scherg 1990). The primary somatosensory responses in area 3b (N20/P20), at or very near the parietal lobe convexity, are in this sense ideally placed for dipolar source reconstruction and the validity and test-retest reliability of their source analysis has been widely shown by different groups (Schaefer et al 2002a,b; Wabersky et al 2008; Jung et al 2008). In a recent study, we tested the robustness and reliability of SEP source analysis using different densities of electrode arrays and different combinations of stimulation zones in the hand (Houzé et al., 2011). Optimal estimation of SEP cortical sources was obtained with high-density EEG recordings (128 electrodes) and stimulation of the thumb and the ulnar nerve; these conditions were accordingly applied to the present experiments. Quantitatively speaking, the accuracy of the absolute localisation of a given source may be biased by several millimeters (Mosher et al. 1993, Yvert et al. 1997). As our results rely on the relative and not absolute positions of two dipoles, this limitation is not relevant in our experimental conditions.

Mechanisms of rTMS-induced plasticity

The possible reasons why stimulation of the motor cortex may enhance cortical representations in the adjacent somatosensory cortex remain speculative. Technical biases should be ruled out, and among them the possibility that motor cortex stimulation could have involved the somatosensory region too. Although rTMS was applied under the control of a neuronavigation system, and after obtaining a motor reaction located in the hand, the precise extent of the active electromagnetic field remains unknown, especially with respect to the adjacent somatosensory cortex. However, on behavioural grounds, none of our subjects experienced paresthesiae or other somatic sensations in the hand, which would have suggested direct stimulation of the sensory cortex by rTMS. Also, while high frequency rTMS and iTBS of the somatosensory cortex tend to increase SEP amplitude (Ragert et al. 2004; Premji et al. 2010), such effect was not observed in our subjects (see Results). We can thus reasonably infer that our stimulations were specifically directed at the motor cortex, sparing the adjacent somatosensory primary areas.

Although motor cortex stimulation was performed at levels below any visible or EMG muscle activation to single pulses (90% of resting motor threshold), subclinical muscle activation during *repetitive* high frequency stimulation cannot be ruled out. Such muscle activation might, via excitation of muscle A α afferents, induce plastic sensory changes by sending repeated ascending volleys to S1 networks. Sensory re-afferentation could then account for somatosensory plasticity. This hypothesis, however, is inconsistent with the fact that in our control experiments repeated series of somatosensory stimulation at clearly suprathreshold levels, but without actual rTMS (i.e. during sham cortex stimulation) were unable to modify significantly the N20/P20 source localization. The above reasons suggest therefore that the observed plastic changes in hand cortical representation in the somatosensory primary cortex were not an epiphenomenon of (overt or covert) sensory

stimulation, but indeed depended on the repetitive stimulation of motor cortex. Motor cortex activation may have, either by retrograde activation of S1 through cortico-cortical pathways, or via cortico-thalamo-cortical loops, induced a secondary modification of somatosensory networks responsible for the observed changes in hand representation. Amplitude changes of S1 SEPs have indeed been described following motor cortex stimulation (Enomoto et al. 2001) and paired-stimulus conditioning (Murakami et al. 2008), and in each case a retrograde effect via dense cortico-cortical connections between M1 and S1 were considered responsible. Such M1-S1 interaction during rTMS is supported by the metabolic PET-scan results showing excitatory connectivity (positive covariance) between M1 and the ipsilateral primary and secondary somatosensory areas during motor cortex rTMS (Fox et al. 1997). Paradoxically, the physiological effects on sensory cortex excitability appear to be greater after motor cortex than after somatosensory cortex stimulation (Enomoto et al. 2001, Ishikawa et al. 2007), and it has been proposed that the threshold for TMS-induced plasticity may be higher in the somatosensory than the motor cortex (Murakami et al. 2008).

While the two modes of TMS we used are able to induce some degree of plasticity within the somatotopic map of S1, the iTBS protocol appeared significantly less effective. Since we wished to apply excitatory rTMS, our iTBS protocol was matched to previous studies having showing robust excitatory effects (Huang et al 2005, 2007). The chosen iTBS modality has been shown to enhance cortical excitability over a period longer than the common rTMS protocols, but included a smaller number of pulses (600) than the standard 20Hz-rTMS (1600 pulses). We cannot therefore exclude that the total number of cortical pulses may have played a role in the smaller ability of iTBS to induce S1 plasticity in our subjects. It must be noted, however, that increasing the number of iTBS stimuli from 600 to 1200 can dramatically invert its functional effects, from excitatory to *inhibitory* (Gamboa et al. 2010), which would have been inconsistent with the aim of the present study, i.e. study the

plastic properties of excitatory stimulation modes. In addition to the number of stimuli, these two modes of stimulation appear to exert different effects on the cortical tissue (Càrdenas-Morales et al. 2010 ; Hoogendam et al. 2010), and therefore the smaller plastic effects observed for the iTBS could also be intrinsically related to the “theta-burst” mode of stimulation.

Our experimental protocol combined alternating cortical and peripheral stimulation (SEPs); in this respect it bears some similitude with so-called “paired-associative stimulation” procedures (PAS), whereby somatosensory and motor stimulation is delivered concurrently to enhance cortical plasticity (Stefan et al. 2000). PAS procedures have been shown to modify (slightly) SEP amplitude (Murakami et al. 2008). Although the relative timing of sensory and motor stimuli in PAS (milliseconds) is much shorter than the alternation used here (seconds), and although changes in somatosensory spatial representation have not been described after PAS, we cannot exclude that repetition of somatosensory stimuli between rTMS runs in our study may have contributed to enhance the plastic-inducing properties of 20 Hz-rTMS relative to iTBS, since the former involved more sensory stimuli than the latter. It should be underscored, however, that repetitive peripheral stimulation *per se* (i.e. without real rTMS) was not able to modify significantly the hand cortical representation in our subjects; this implies that although peripheral stimulation could have had a contributory effect to the final plasticity, it cannot be considered as a main effect. Further studies should determine the respective roles and possible contribution of sensory and motor activation in somatosensory plasticity.

At the individual level, marked variations in the extent of the induced plastic modifications were observed between subjects (Figure 2), some of them showing very limited or no plasticity at all. Differential responsiveness to TMS has recently been linked to some genetic configuration (Missitzi et al. 2011), perhaps involving the allelic form of BDNF gene

which reduces the aptitude to plasticity in some individuals (Cheeran et al. 2008; Antal et al., 2010).

rTMS as a technique for pain relief

Surgically implanted epidural stimulation of the motor cortex for pain control (MCS) entails changes in brain metabolism at sites distant from the stimulation (thalamus, anterior cingulate, brainstem), while local changes within the sensorimotor cortex itself have not been demonstrated (Peyron et al. 1995, 2007; Garcia-Larrea et al. 1999). Conversely, rTMS over either the motor or the premotor cortices enhanced regional metabolism both at distant sites *and* within the sensory cortex S1 and S2 (Fox et al. 1997; Siebner et al. 2003). Such local changes might be the metabolic counterpart of the electrophysiological modifications observed herein, which would imply that, paradoxically, non-invasive rTMS may have more effect on local sensory circuits than surgically implanted MCS. It is tempting to consider that local metabolic changes should induce the plastic modifications of sensory representations observed here, and explain at least some of the pain-relieving effects of rTMS procedures. However, although the procedure entailing the most robust plastic sensory changes was also the one that increased most the pain threshold, these results were obtained in healthy subjects responding to experimental nociceptive stimuli, and should not to be extrapolated without caution to pain patients suffering from chronic spontaneous pain. rTMS analgesic effects on chronic pain have been consistently reported by many investigators (see O'Connell et al., 2010 for a recent review) but in none of these cases have plastic changes in the somatosensory cortex been assessed to establish a correlation with pain relief. Clearly, further clinical studies in pain patients are needed in order to establish whether sensory plasticity, as induced in this work, is a crucial stem toward significant pain relief. Should it be the case, major efforts should immediately be devoted to devise clinical standard protocols maximizing this effect.

Acknowledgements

This work was supported by the Région Rhône-Alpes Cluster n°11 Handicap-Vieillesse-Neurosciences, by the Fondation pour la Recherche Médicale (Equipe FRM 2006-2009), the APICIL Foundation for pain relief, the NRJ Foundation and the Institut de France.

References

- André-Obadia, N. Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, 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* **117**, 1536-1544 (2006).
- André-Obadia, N., Mertens, P., Gueguen, A., Peyron, R. & Garcia-Larrea, L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* **71**, 833-840 (2008).
- Andrea Antal, Leila Chaieb, Vera Moliadze, Katia Monte-Silva, Csaba Poreisz, Nivethida Thirugnanasambandam, Michael A. Nitsche, Moneef Shoukier, Harald Ludwig, Walter Paulus. Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stim* 2010, 3:230-237.
- Birbaumer, N. Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J. Neurosci* **17**, 5503-5508 (1997).
- Canavero, S. Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* **78**, 192-196 (2002).
- Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr.* 2010 Jan;22(4):294-306.
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol.* 2008 Dec 1;586(Pt 23):5717-25.
- Cruccu, G. Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur. J. Neurol* **14**, 952-970 (2007).
- Di Lazzaro, V. Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ, Rothwell JC. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **565**, 945-950 (2005).
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Meglio M, Tonali PA, Rothwell JC. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol.* 2008 Aug 15;586(16):3871-9.
- Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I (2001) Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112:2154–2158
- Flor, H. Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* **375**, 482-484 (1995).
- Flor, H., Nikolajsen, L. & Staehelin Jensen, T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat. Rev. Neurosci* **7**, 873-881 (2006).
- Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport.* 1997;8(12):2787-91.

- Fregni, F., Freedman, S. & Pascual-Leone, A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* **6**, 188-191 (2007).
- Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation *Exp Brain Res* (2010) 204:181-187
- Garcia-Larrea, L. & Peyron, R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* **37 Suppl 1**, S71-79 (2007).
- Hirayama, A. [Saitoh Y](#), [Kishima H](#), [Shimokawa T](#), [Oshino S](#), [Hirata M](#), [Kato A](#), [Yoshimine T](#). Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* **122**, 22-27 (2006).
- Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010 Apr;3(2):95-118.
- Houzé, B., Perchet, C., Magnin, M. & Garcia-Larrea, L. Cortical representation of the human hand assessed by two levels of high-resolution EEG recordings. *Hum Brain Mapp* (2011).
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005 Jan 20;45(2):201-6.
- Huang, Y.-Z., Chen, R.-S., Rothwell, J.C. & Wen, H.-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* **118**, 1028-1032 (2007).
- Huse, E., Larbig, W., Flor, H. & Birbaumer, N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* **90**, 47-55 (2001).
- Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2007 May;118(5):1033-43.
- Jung P, Baumgärtner U, Magerl W, Treede RD. Hemispheric asymmetry of hand representation in human primary somatosensory cortex and handedness. *Clin Neurophysiol.* 2008 Nov;119(11):2579-86.
- Kang, B.S., Shin, H.I. & Bang, M.S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* **90**, 1766-1771 (2009).
- Khedr, E.M. Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* **76**, 833-838 (2005).
- Lefaucheur, J.P., Drouot, X. & Nguyen, J.P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* **31**, 247-252 (2001).
- Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I. & Nguyen, J.P. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* **34**, 91-95 (2004).
- Lefaucheur, J.P. Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, Nguyen JP. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* **67**, 1998-2004 (2006).

- Lefaucheur, J.-P. Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, Nitsche M, Paulus W. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* **1**, 337-344 (2008).
- Leo, R.J. & Latif, T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain* **8**, 453-459 (2007).
- Lotze, M. Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat. Neurosci* **2**, 501-502 (1999).
- Missitzi J, Gentner R, Geladas N, Politis P, Karandreas N, Classen J, Klissouras V. Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *J Physiol*. 2011; 589:297-306.
- Mosher JC, Spencer ME, Leahy RM, Lewis PS. Error bounds for EEG and MEG dipole source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 May;86(5):303-21.
- Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Uemura Y, Hashimoto I, Nakashima K. Changes in somatosensory-evoked potentials and high-frequency oscillations after paired-associative stimulation. *Exp Brain Res*. 2008 Jan;184(3):339-47
- Napadow, V. Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Hui KK, Audette JF. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp* **28**, 159-171 (2007).
- Nunez PL. A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1981 Mar;28(3):271-80.
- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD008208.
- Premji A, Ziluk A, Nelson AJ. Bilateral somatosensory evoked potentials following intermittent theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci*. 2010 Aug 5;11:91.
- Poreisz C, Csifcsák G, Antal A, Levold M, Hillers F, Paulus W. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport*. 2008 Jan 22;19(2):193-6.
- Ragert P, Becker M, Tegenthoff M, Pleger B, Dinse HR. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. *Neurosci Lett*. 2004 Feb 12;356(2):91-4.
- Saitoh, Y. Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J. Neurosurg* **107**, 555-559 (2007).
- Schaefer M, Muhl nickel W, Grusser SM, Flor H. (2002a): Reliability and validity of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex of human upper limb amputees. *Brain Topogr* **15**(2):95-106.
- Schaefer M, Muhl nickel W, Grusser SM, Flor H. (2002b): Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* **14**(3):179-89.

- Scherg, M. Fundamentals of Dipole Source Potential Analysis. *Advances in Audiology* **6**, 40-69 (1990).
- Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlager W, Rothwell JC, Frackowiak RS, Bhatia KP. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*. 2003 Dec;126(Pt 12):2710-25.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123:572-84.
- Treede, R.-D. Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* **70**, 1630-1635 (2008).
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. & Koyama, S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **52**, 137-139 (1991).
- Waberski TD, Lamberty K, Dieckhöfer A, Buchner H, Gobelé R. Short-term modulation of the ipsilateral primary sensory cortex by nociceptive interference revealed by SEPs. *Neurosci Lett*. 2008 Apr 18;435(2):137-41.
- Wrigley, P.J. Press SR, Gustin SM, Macefield VG, Gandevia SC, Cousins MJ, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain* **141**, 52-59 (2009).
- Yvert B, Bertrand O, Thévenet M, Echallier JF, Pernier J. A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997 May;102(5):452-9.
- Zaghi, S., DaSilva, A.F., Acar, M., Lopes, M. & Fregni, F. One-year rTMS treatment for refractory trigeminal neuralgia. *J Pain Symptom Manage* **38**, e1-5 (2009).

Figure 1

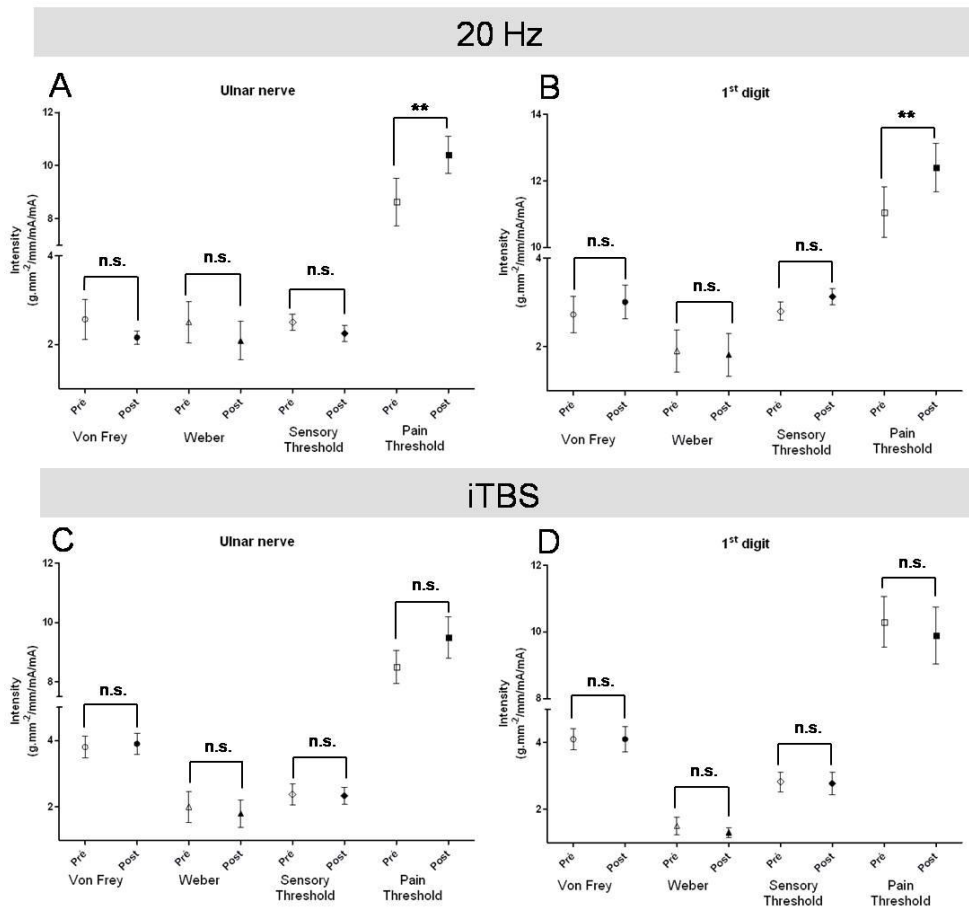


Figure 2

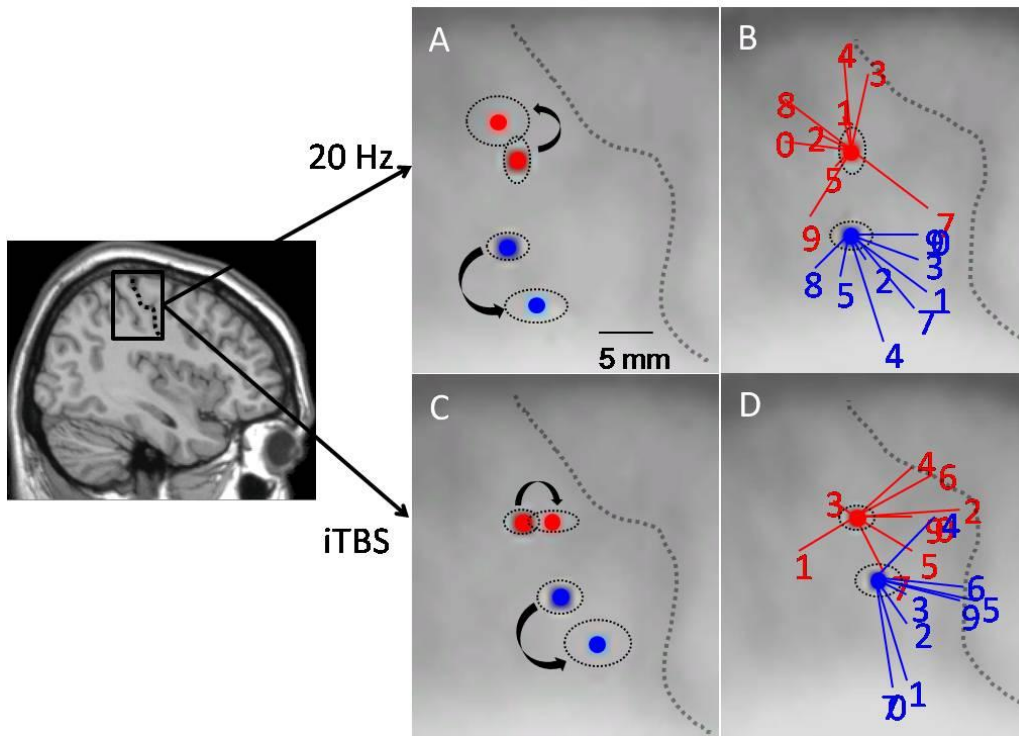


Figure 3

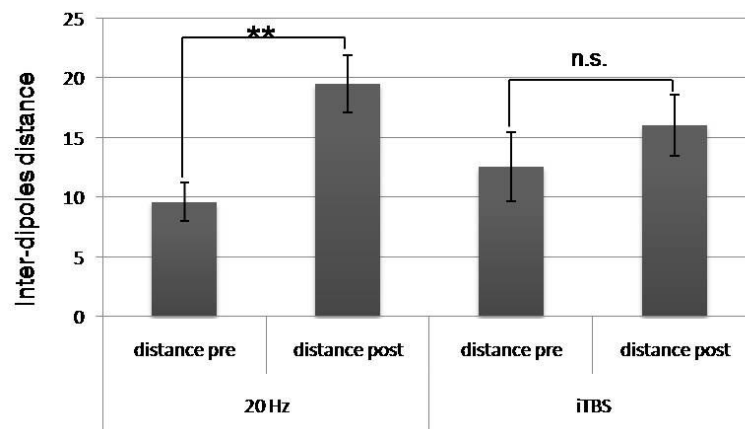


Figure 4

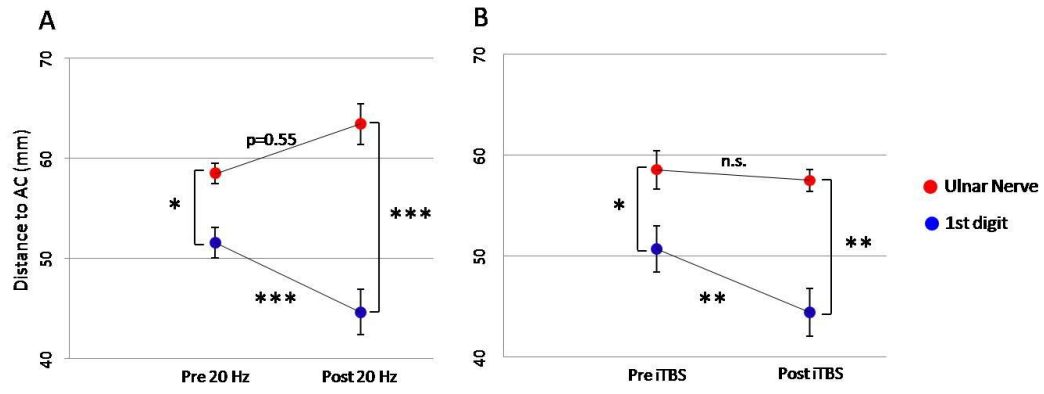


Table 1

	Ulnar Nerve pre-rTMS				1st digit pre-rTMS				Ulnar Nerve post-rTMS				1st digit post-rTMS				
		x	y	z	G.O.F.	x	y	z	G.O.F.	x	y	z	G.O.F.	x	y	z	G.O.F.
20 Hz	<i>mean</i>	35,7	-31,8	48,7	92,51	39,2	-32,7	40,4	92,19	35,5	-33,4	51,8	94,33	40,2	-29,0	35,7	91,98
	<i>s.e.m.</i>	1,7	2,1	1,2	0,61	1,1	1,9	1,3	0,75	2,3	2,9	2,3	1,00	2,0	2,9	1,5	0,99
ITBS	<i>mean</i>	37,4	-30,8	49,4	90,58	38,1	-28,2	42,3	91,12	37,6	-29,1	49,5	92,21	40,8	-24,1	38,2	91,37
	<i>s.e.m.</i>	1,9	2,6	1,1	0,86	4,0	2,1	1,5	0,84	2,8	2,2	0,8	0,47	3,1	2,1	3,0	0,42

Figure legends

Figure 1: Psychophysical data obtained on ulnar nerve and 1st digit territories before and after 20 Hz rTMS (A, B) and iTBS sessions (C,D).

Discrimination thresholds are expressed in $\text{g}\cdot\text{mm}^{-2}$ for VonFrey filaments and in millimetres (mm) for Weber circles test. Sensory and pain thresholds are expressed in milliamperes (mA). Only pain threshold is significantly enhanced after a 20 Hz rTMS session, in both ulnar nerve and 1st digit territories (**: $p < 0.01$).

Figure 2: Projections of pre- and post-rTMS ulnar nerve (circle red) and 1st digit (circle blue) averaged dipoles (middle panel) and individual post-rTMS dipoles positions (right panel) onto an averaged normalized Talairach MRI after 20 Hz (A;C) and iTBS (B;D) rTMS sessions.

Ellipsoids indicate the 95% confidence region for dipole location. The location of the 1st digit (blue) and ulnar nerve (red) dipoles obtained after 20 Hz rTMS session are represented individually with respect to the mean of 1st digit and ulnar nerve dipole locations obtained before the 20Hz- or iTBS session. Digital numbers represent individual post-rTMS dipole localizations of ulnar nerve (red) and 1st digit (blue). Subject 6 is not represented for the 20 Hz session, and subject 8 in the iTBS session, due to unsatisfactorily dipolar solutions. Note the inter-individual variability of dipoles positions after rTMS sessions.

Figure 3: Inter-dipole distances before and after the 20 Hz and iTBS rTMS sessions. (: $p < 0.01$)**

Figure 4: Mean \pm s.e.m. distance of ulnar nerve and 1st digit dipole relative to the anterior commissure assessed before and after 20Hz rTMS (A) and iTBS (B). (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.001$)**

Figure 5: Ulnar nerve and 1st digit dipoles locations before and after the 20 Hz, iTBS and sham rTMS sessions in one subject (A), and mean \pm s.e.m. dipole distances before the first and the second rTMS sessions (B). A: 1st digit dipole position moved toward an antero-inferior position after

the 20 Hz and iTBS rTMS sessions. Such a displacement is absent after the sham rTMS session. **B:** Ulnar nerve and 1st digit distances were equal both before the first and the second rTMS session.

Table 1: Mean and s.e.m. of ulnar nerve and 1st digit dipoles coordinates before and after 20 Hz and iTBS rTMS sessions.

Chapitre 7:

Discussion

La modélisation dipolaire du potentiel évoqué somesthésique N20/P20 après stimulation du pouce et du nerf cubital nous a permis de montrer que la stimulation du cortex moteur primaire par rTMS entraîne, chez le sujet sain, une plasticité de la représentation somatotopique de la main dans le cortex somatosensoriel primaire (S1).

Afin de pouvoir interpréter les résultats obtenus, il nous faut dans un premier temps discuter de façon critique la méthodologie employée pour évaluer la représentation somatotopique de la main dans S1, ainsi que la spécificité de la stimulation magnétique trans-crânienne. Avant de considérer les possibles effets antalgiques de la neurostimulation, nous analyserons la somatotopie de S1 à partir de réponses des différentes aires, puis évoquerons les mécanismes pouvant contribuer à une modification de la représentation corticale de la main suite à la stimulation du cortex moteur.

I. Limitations et validation techniques

1.1. La modélisation dipolaire

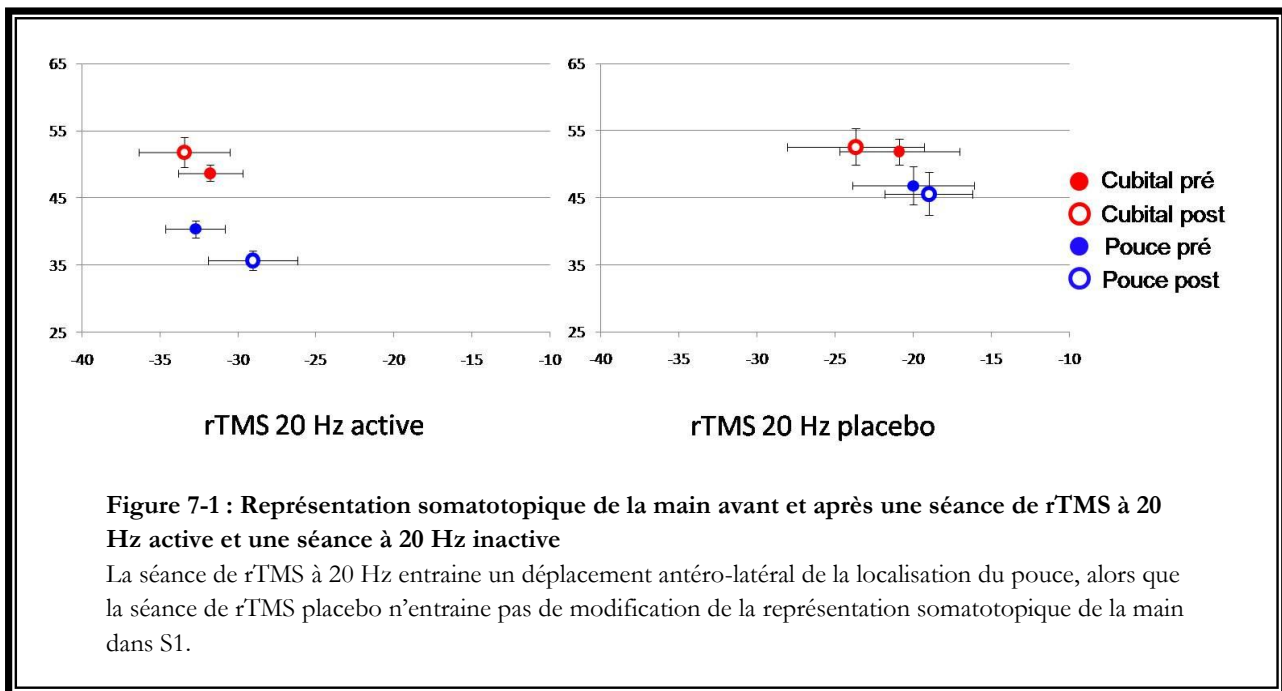
La technique de modélisation dipolaire est sujette à plusieurs imprécisions qu'il nous faut garder à l'esprit pour l'interprétation des résultats. Tout d'abord, la résolution du problème inverse repose sur la détermination des paramètres du dipôle de courant obtenus à partir des données brutes enregistrées à la surface du scalp. Cette procédure n'aboutit pas à une solution unique (Nuñez & Katznelson 1981, Scherg 1990), sa « véracité » étant le résultat d'une interaction entre les deux plausibilités, mathématique et physiologique, de la solution obtenue. Afin d'être le plus spécifique possible de l'activité d'intérêt, nous avons limité l'intervalle temporel de modélisation à la pente ascendante du N20/P20 (1^{ère} et 2^{ème} études) et à la pente descendante du P45 (1^{ère} étude). Les solutions expliquant les PES ont été considérées comme justes lorsqu'elles étaient localisées à l'intérieur de S1, situé au niveau du gyrus post-central controlatéral au côté stimulé. Une fois la valeur minimale de correspondance atteinte entre données réelles et données estimées par la solution dipolaire (i.e. G.O.F.>90 %), nous avons vérifié, dans l'intervalle temporel sélectionné pour la modélisation, la concordance entre l'activité calculée du dipôle de courant expliquant le PES modélisé et les données réelles pour chaque électrode de la région d'intérêt. Il était parfois nécessaire d'ajouter une source afin d'expliquer une activité résiduelle non liée à l'activité somesthésique d'intérêt. Cela a pu être le cas pour interpréter une activité musculaire au niveau du cou ou des tempes (« dipôle de bruit ») ou encore une autre activité somesthésique prise en compte dans notre intervalle temporel (e.g. le P14 issu du tronc cérébral

et précédant immédiatement le N20). Un dipôle qualifié de « bruit » a été introduit dans 30 % et dans 90% des cas dans notre première et seconde étude respectivement. Ce dipôle était cohérent avec une activité résiduelle de type musculaire, majoritairement au niveau supérieur du cou. Nous avons dû avoir recours plus souvent au dipôle de bruit dans notre seconde étude, dans laquelle les sujets étaient assis dans un fauteuil, et donc moins relaxés que ceux ayant participé à la première étude et qui étaient installés en position allongée. L'intervalle temporel choisi pour effectuer la modélisation se doit d'être relativement long pour inclure l'activité d'intérêt, mais également suffisamment court pour être le plus spécifique de cette activité. Il était toutefois difficile de restreindre cet intervalle à l'activité d'intérêt pure, notamment du N20/P20, et pouvait inclure une partie de l'activité du tronc cérébral en réponse à la stimulation somesthésique, la composante P14. Nous avons donc introduit un dipôle expliquant cette activité dans 34% des cas dans notre seconde étude. Si de tels dipôles étaient introduits au modèle, leur activité théorique était également comparée à l'activité réelle enregistrée au niveau des électrodes de la région du scalp pouvant enregistrer cette activité. Dans le cas où plusieurs sources sont prises en compte dans la solution, nous avons pris soin de vérifier leur distinction temporelle et spatiale. Cette procédure consiste à vérifier que les sources du modèle « n'interagissent pas », à savoir ne s'activent pas simultanément et ne présentent pas un décours temporel identique. Nous avons de même vérifié qu'un dipôle introduit dans le but de réduire la variance résiduelle, c'est-à-dire l'activité qui n'est pas prise en compte par la solution dipolaire, n'expliquait pas une partie de l'activité d'intérêt (N20/P20 ou P45) et que ce dipôle ne rentrait pas en interaction avec le dipôle de courant spécifique au potentiel. Pour ce faire, nous avons comparé les courbes théoriques du dipôle ajouté pour chaque électrode de la région d'intérêt avec les courbes réelles afin de visualiser si ce dipôle prenait part à l'activité modélisée. Dans le cas où les dipôles de courant étaient relativement proches l'un de l'autre, nous avons également contrôlé si le potentiel modélisé n'était pas expliqué par la « somme » ou l'interaction de l'activité des sources. Enfin, nous avons systématiquement reproduit la modélisation en changeant la localisation initiale des sources afin de s'assurer de la reproductibilité et de la stabilité de la solution dipolaire obtenue.

Parmi les biais pouvant entacher la localisation des sources, figure notamment la précision avec laquelle cette localisation est estimée. Les changements de la localisation des sources après rTMS variant de plusieurs millimètres, il nous semble important d'évoquer l'étendue de la sphère de confiance de notre méthodologie.

La localisation d'une source dipolaire correspond au barycentre de l'activité modélisée. La précision de la position de cette source dépend de plusieurs paramètres, dont notamment la localisation de la région cérébrale à l'origine de cette activité et le nombre d'électrodes

d'enregistrement. En utilisant un système d'acquisition de 20 électrodes, il est communément admis qu'une source sera localisée avec une erreur de 20 millimètres si elle est profonde. Cette erreur sera ramenée à environ 10 millimètres si la source est proche de la surface du cerveau et donc plus proche des électrodes d'enregistrement (Cohen et al. 1990 ; Cuffin et al. 1991 ; Mosher et al. 1993). En ce qui nous concerne, nous avons étudié à l'aide d'un système d'acquisition EEG de haute densité (128 électrodes), la localisation de sources issues du cortex S1. Etant donné que cette aire corticale est très proche de la surface du lobe pariétal et que notre échantillonnage spatial est 6 fois supérieur à celui des estimations citées plus haut, nous pouvons raisonnablement penser que l'imprécision liée à la localisation des sources obtenues dans nos études est certainement très inférieure à 10 millimètres (Mosher et al. 1993 ; Yvert et al. 1997) et vraisemblablement comprise entre 1 et 5 mm comme l'attestent nos résultats obtenus dans les sessions placebo (Figure 7-1). Cette estimation est corroborée par des études évaluant la reproductibilité de la position des sources de potentiel évoqué somesthésique évaluée à plusieurs jours d'intervalle montrant que leurs localisations se situent dans une sphère de confiance comprise entre 2 et 7 mm et cela en utilisant entre 57 et 61 électrodes d'enregistrement (Kristeva-Feige et al. 1997 ; Schaefer et al. 2002). L'étude méthodologique réalisée au cours de cette thèse apporte également un élément probant quant à l'importance de l'échantillonnage spatial sur la précision de la modélisation : la modélisation dipolaire à partir du montage à 128 électrodes a permis en effet de discriminer de façon significative tous les sites de stimulation testés sur la main, alors qu'un montage à 64 voies réussissait mal à séparer de façon reproductible les 1^{er} et 5^{ème} doigts (Cf Chapitre 5 - article n° 1). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Braun et co-auteurs (2000) qui ont mis en évidence la distinction entre la localisation de l'auriculaire et du pouce grâce à un système à 128 électrodes, et sont également en accord avec l'étude de Gevins et co-auteurs (1991) qui a mis en évidence la distinction significative de la localisation des sources de doigts adjacents en utilisant un montage à 124 électrodes associé à une méthode de déconvolution par élément fini (« finite element deblurring »). De même, l'échantillonnage spatial à 128 électrodes dans notre étude a introduit dans 72% des cas au moins une électrode qui enregistre une amplitude maximale pour le N20/P20 dans une localisation qui nous aurait échappé en utilisant un montage de 64 électrodes.



L'estimation des conductivités des différents compartiments (scalp, os, cerveau et liquide céphalo-rachidien) est un facteur également important à prendre en compte. La résistance du crâne est classiquement considérée comme le principal facteur limitant la précision de la localisation des sources cérébrales (Scherg, 1990 ; Oostendorp et al. 2000) car elle entraîne une diffusion de l'activité électrique cérébrale enregistrée à la surface du scalp. Cet effet de diffusion inévitable pourrait contre-balancer le gain de précision acquis par l'augmentation du nombre de capteurs, en apportant une limitation « irrémédiable » à la résolution spatiale de l'EEG (fréquence de Nyquist) qui n'augmenterait pas au-delà de 128 – 150 électrodes (Ryynänen et al. 2006). Dans la plupart des investigations antérieures, les auteurs considèrent que d'une part, la conductivité du scalp est identique à celle du cerveau, et d'autre part que la conductivité du crâne est d'environ 80 fois inférieure à celles-ci (Cohen & Cuffin 1983 ; Lai et al. 2005). Or, cette considération pessimiste est contestée par des études montrant que la résistance électrique du crâne pouvait être en réalité moins importante (Oostendorp et al. 2000 ; Lai et al. 2005). En effet, ces auteurs ont montré grâce à des tests réalisés *in vivo* (Oostendorp et al. 2000 ; Lai et al. 2005) et *in vitro* (Oostendorp et al. 2000) que le rapport de conductivité cerveau/crâne pouvait être ramené à des valeurs comprises entre 15 et 25 au lieu de 80. Si tel était le cas, la résolution spatiale de l'EEG pourrait être encore grandement améliorée en augmentant le nombre de capteurs. Une distance moyenne inter-électrodes inférieure à 1 cm (où le nombre d'électrodes d'enregistrement est

étendu à 500) serait alors à même de rendre compte avec fidélité de la quasi totalité de la distribution spatiale « réelle » des champs électriques à la surface du scalp (Freeman et al. 2003 ; Ryyanän et al. 2006).

La précision de la localisation dépend également de paramètres intrinsèques au modèle de tête utilisé, qui peut être sphérique ou réaliste (Cuffin 1996). Le modèle sphérique, facile et autorisant des calculs rapides, représente un modèle simplifié de la tête humaine dans lequel les conductivités sont pensées homogènes dans tous les sens de l'espace. Notre tête n'étant pas sphérique et les conductivités n'étant pas spatialement uniformes, l'utilisation d'un tel modèle de tête peut amener à des imprécisions localisatrices des sources dipolaires (Michel et al. 2004). Les modèles de tête dits « réalistes », définis à partir de l'IRM anatomique de chaque sujet, prennent en compte les propriétés électromagnétiques (perméabilité et conductivité) mais également les propriétés géométriques du volume dans lequel la modélisation dipolaire est effectuée. Dans des simulations utilisant 20 à 41 électrodes, Cuffin (1996) a suggéré que l'utilisation d'un modèle de tête réaliste permettait d'augmenter la précision de la localisation des générateurs cérébraux dont la position anatomique est connue, par rapport à l'utilisation d'un modèle de tête sphérique, à la condition que le rapport signal sur bruit soit bon. Toutefois, dans une seconde étude menée en 2001, ces mêmes auteurs ont rapporté que l'erreur obtenue avec l'utilisation d'un modèle de tête réaliste et 21-32 électrodes était tout à fait comparable à celle obtenue avec un modèle de tête sphérique, et ce pour des sources superficielles et profondes (Cuffin et al. 2001). Bien que cette constatation demeure inattendue et inexplicée, elle a été également rapportée dans l'étude de Buchner et co-auteurs (1995) qui ont comparé la localisation des sources de PES précoces à l'aide de ces deux types de modèles sans trouver un clair avantage au modèle réaliste. Il faut noter à ce propos que les réponses somesthésiques corticales précoces constituent un paradigme quasi « idéal » pour la modélisation dipolaire, car non seulement les sources sont superficielles et sur un cortex approximativement sphérique (la convexité pariétale supérieure), mais encore la première réponse (N20/P20) est le résultat d'une configuration physiologiquement dipolaire et « en palissade » (Lorente de No 1947) dépendante de l'activation post-synaptique des neurones pyramidaux de l'aire 3b. Cet élément explique probablement en partie le peu de différence observée dans la modélisation des PES précoces avec un modèle sphérique ou réaliste (Buchner et al 1995). Bien qu'un gain de précision avec l'utilisation d'un modèle de tête réaliste soit vraisemblable pour les réponses plus tardives, nous nous sommes davantage attachés à l'échantillonnage spatial qu'au type de modèle de tête utilisé. De même, ce travail s'intéressant aux positions *relatives* des dipôles de courant et non pas à leurs positions absolues, la considération de la précision localisatrice de notre méthode demeure une limitation mineure dans le contexte de notre étude.

Le gyrus post-central étant oblique dans le plan sagittal, nous avons choisi de représenter les résultats obtenus au cours de ces études selon ce même plan sagittal, c.à.d sur les axes antéro-postérieur et dorso-ventral (respectivement Y et Z selon le système de coordonnées Talairach). La revue de la littérature portant sur l'organisation somatotopique normale ou anormale montre un système de représentation variant d'une étude à l'autre. Les résultats sont cependant majoritairement présentés sur un plan coronal, considérant les axes dorso-ventral et médio-latéral (respectivement Z et X du système Talairach), où l'angle theta – angle formé entre les axes X et Z devient la variable mesurant la distance inter-dipôle. Les analyses individuelles qui ont été menées dans nos études démontrent clairement que ce dernier système de représentation, fondé sur une vision exclusivement « coronale » du cerveau, peut-être sous-optimal pour estimer la représentation somatotopique de la main car il délaisse l'information essentielle de la position antéro-postérieure du dipôle de courant sur l'axe du sillon central (Cf Figure 5 article n° 1 Houzé et al. 2011).

1.2. Spécificité de la stimulation magnétique trans-crânienne du cortex moteur

Au cours de la deuxième étude, nous avons procédé à la stimulation répétitive du cortex moteur, en nous fixant comme cible le point moteur de l'abducteur du 5^{ème} doigt. Pour ce faire, la station de neuronavigation nous renseignait en temps réel, le long de toute la séance, sur la position de la bobine par rapport au site de stimulation (point moteur). Étant donné l'impossibilité d'obtenir une immobilité totale de la tête au cours des 20 minutes de la séance, nous admettions des petites oscillations avec une erreur maximale de position de 5 millimètres de distance et de 5° d'angle, l'erreur étant estimée via un feedback en temps réel par le système de neuronavigation. De plus, la stabilité et l'efficacité de la stimulation magnétique focale étaient contrôlées par des paramètres physiologiques, via l'enregistrement EMG en continu de la réponse motrice sur la main controlatérale. Cependant, malgré cet ensemble de précautions méthodologiques, la possibilité d'une stimulation inaperçue du cortex somesthésique est difficile d'écarter, vu la précision limitée du calcul de l'étendue du champ magnétique actif à la surface corticale, notamment par rapport au cortex S1 qui est adjacent au site de stimulation. L'absence de stimulation significative du cortex somesthésique chez les sujets ayant participé à cette étude est étayée par l'absence de sensations somesthésiques rapportées sur la main controlatérale, telles que des paresthésies, qui auraient suggéré en effet une stimulation directe de l'aire S1 par le champ magnétique. Par ailleurs, la stimulation magnétique répétitive du cortex S1, aussi bien à haute fréquence continue (Ragert et al. 2004) que par theta-burst intermittent (Premji et al. 2010)

a pour effet d'augmenter les amplitudes des PES. L'absence de modification d'amplitude significative dans notre étude (Cf Chapitre 6 - article n° 2), ajoutée à l'absence de sensation paresthésique évoquée par la stimulation, nous permet raisonnablement de considérer que la stimulation magnétique a été spécifique au cortex moteur, épargnant le cortex S1 pourtant adjacent.

II. Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issus de l'aire 3b ou des aires 1-2

La première partie de ce travail de thèse avait pour but de déterminer quel(s) potentiel(s) évoqué(s) somesthésique(s) de courte ou de moyenne latence issu(s) de S1 permettai(en)t d'évaluer au mieux la représentation somatotopique du cortex somatosensoriel primaire. Alors que la modélisation dipolaire du potentiel P45 (issu de l'aire 1-2) aboutissait à une discrimination des éléments de la main relativement limitée quels que fussent les sites de stimulation considérés et le niveau d'échantillonnage, celle du potentiel N20/P20 (issu de l'aire 3b) nous permettait de distinguer très clairement et d'une manière fiable la représentation du pouce et de l'auriculaire, si l'échantillonnage spatial des enregistrements effectués était élevé.

2.1. Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issu de l'aire 3b

La localisation des sources basée sur le potentiel N20/P20 après stimulation de l'auriculaire était la plus délicate à modéliser compte tenu de la faible amplitude des potentiels évoqués et donc d'un rapport signal/bruit peu favorable. Ceci peut s'expliquer par un nombre plus limité de fibres stimulées que lorsque la stimulation est appliquée au tronc nerveux correspondant, à savoir le nerf cubital. En effet, la stimulation du nerf cubital apporte un gain d'amplitude du N20/P20 non-négligeable par rapport à son amplitude obtenue après stimulation de l'auriculaire (48% et 90% avec les deux montages de 64 et 128 électrodes respectivement). Les faiblesses de la modélisation de l'auriculaire ont également été rapportées dans la littérature, comme le montrent les travaux de Baumgartner et co-auteurs (1993) ainsi que Buchner et co-auteurs (1995) qui observent une variabilité inter-sujet importante de la localisation de l'auriculaire. Cette variabilité ne peut pas être imputée seulement à des problèmes techniques, comme un mauvais rapport signal sur bruit, mais également à des problèmes anatomo-fonctionnels, comme la variabilité de la représentation somatotopique de la main. Enfin Hari et collaborateurs (1993) ont également démontré que la force du dipôle de courant lié à la stimulation de l'auriculaire était la plus faible

d'entre les forces des dipôles correspondant aux autres doigts. A contrario, le potentiel N20/P20 après stimulation du pouce est de qualité au moins égale, voire même supérieure, à celle observée après stimulation du nerf radial. De plus, et contrairement à la localisation du dipôle obtenu après stimulation du pouce, celle de la source du nerf radial à partir du potentiel N20/P20 est, tout comme celle de l'auriculaire, très variable d'un sujet à l'autre.

La considération de l'ensemble de ces résultats nous a confortés dans le choix du pouce et du nerf cubital pour évaluer la somatotopie de la main, contrairement au couple pouce-auriculaire qui est majoritairement utilisé dans les études évaluant la somatotopie de S1. Néanmoins, l'utilisation de l'auriculaire peut être certainement envisagée pour peu qu'un échantillonnage spatial élevé soit utilisé et que le nombre de stimulations soit augmenté afin d'optimiser le rapport signal/bruit.

Nous devons garder à l'esprit que le choix du nerf cubital à la place de l'auriculaire afin d'évaluer la plasticité de la représentation somesthésique de S1 peut être un choix discutable. Le nerf cubital est un nerf mixte, c'est-à-dire que ce tronc nerveux regroupe des fibres sensorielles *et* motrices. Les fibres sensibles du nerf cubital innervent les faces palmaire et dorsale de l'auriculaire et de la moitié de l'annulaire, ainsi que la face palmaire de la main en regard de ces deux doigts. Parallèlement, l'innervation motrice permet notamment la flexion de l'auriculaire et le rapprochement/écartement des doigts car exerce un contrôle moteur sur les muscles inter-osseux dorsaux et palmaires, les muscles lombricaux de l'auriculaire et de l'annulaire, l'adducteur et le muscle court fléchisseur du pouce. La stimulation électrique du nerf cubital engendre, en plus des sensations somesthésiques localisées au niveau de l'auriculaire et de l'annulaire, des contractions musculaires plus ou moins prononcées de la main *entière*. Ces contractions musculaires ont pour conséquence d'envoyer des volées afférentes vers le cortex en provenance des fuseaux neuro-musculaires et des articulations d'une grande partie de la main via des fibres de type A α et A β . Compte tenu de ces particularités neuro-anatomiques, les sources dipolaires des PES obtenus par la stimulation du cubital peuvent être localisées au niveau du barycentre d'un territoire plus large qui s'étend au-delà des bordures du territoire sensitif du nerf cubital. Cette caractéristique a pu jouer contre nous dans l'étude évaluant la plasticité de la somatotopie, c'est pourquoi nous en discuterons plus loin.

Nous avons cependant choisi d'utiliser le nerf cubital comme l'un des sites déterminant l'aire somesthésique de la main car ce site de stimulation permet d'obtenir des réponses plus robustes que celles de l'auriculaire qui sont malgré tout bien différenciées d'un point de vue topographique de celles du pouce. De même, nous n'avons pas voulu courir le risque d'obtenir des PES avec un

faible rapport signal/bruit et donc potentiellement moins bien modélisables si nous avons choisi la stimulation de l'auriculaire à la place de celle du nerf cubital.

2.2. Somatotopie de la main évaluée à partir de PES issu de l'aire 1-2

Le potentiel P45 nous est apparu une bien moins bonne composante somesthésique en termes d'évaluation de la somatotopie de la main. Ce potentiel, plus tardif et de plus grande amplitude, reflète l'activation d'une plus grande population neuronale que le N20/P20. Par conséquent, sa distribution topographique à la surface du scalp est aussi plus large, plus diffuse et plus variable que celle du N20/P20. Compte tenu de ces caractéristiques, la reconstruction des sources de ce potentiel est, assurément, obtenue sans difficulté mais elle peut aboutir à une discrimination moins robuste de la localisation des dipôles de chaque site de stimulation lorsque cette modélisation est comparée à celle obtenue à partir du potentiel N20/P20. Par ailleurs, les générateurs neuronaux à l'origine du P45 sont localisés dans la couronne du gyrus post-central et sont d'orientation radiaire, comme l'atteste l'organisation topographique de ce potentiel à la surface du scalp. La reconstruction d'un dipôle de courant radiaire est plus difficile et amène à plus d'imprécision localisatrice qu'un dipôle de courant d'orientation tangentielle. L'amélioration de la précision localisatrice d'un dipôle comme le P45 pourrait être optimisée si davantage d'électrodes étaient positionnées en dessous de la ligne canthoméatale, ce qui permettrait de modéliser de façon plus fiable le potentiel radiaire. Ainsi la modélisation d'un dipôle radiaire afin d'estimer la somatotopie n'aboutit pas à un arrangement somatotopique contrairement aux sources d'orientation tangentielle comme l'atteste notre étude et celle de Buchner et co-auteurs (1995). Cette observation peut sembler étonnante étant donné qu'une organisation somatotopique est retrouvée au niveau de l'aire 1. A cet égard, il faut toutefois noter que les représentations des différentes parties du corps sont plus larges et qu'elles se chevauchent davantage dans l'aire 1 que l'aire 3b (Overduin & Servos 2004 ; Nelson & Chen 2008). Enfin, l'amplitude du P45 est très sensible à l'état de vigilance et aux variations de l'attention du sujet contrairement au N20/P20 (Desmedt et al 1983 ; Garcia-Larrea et al. 1991) qui montre à peine une légère modification de sa latence pendant les stades de sommeil lent (Yamada et al. 1988).

L'ensemble de ces considérations amène à penser que le potentiel P45 n'est pas le candidat idéal dans un contexte d'évaluation de la somatotopie. A l'inverse, le potentiel N20/P20 obtenu après la stimulation du nerf cubital et du pouce permet d'estimer la représentation somatotopique de la main d'une manière suffisamment précise et fiable et donc sa réorganisation potentiellement induite par neurostimulation.

III. Induction d'une plasticité par rTMS

La plasticité est la capacité du cerveau à se réorganiser, en mettant en place des remodelages à plus ou moins long terme des communications neuronales qui dépassent la période de l'expérimentation ou de l'entraînement. La littérature évaluant les effets de la rTMS sur le cerveau montre que leur durée est supérieure à la période de stimulation, et que ces effets semblent refléter des changements dans les connexions synaptiques (Hallett, 2000 ; Hoogendam et al. 2010). De ce fait, l'action de la rTMS sur le cerveau est assimilée par la communauté scientifique à des phénomènes d'induction de potentialisation ou de dépression à long terme (LTP et LTD). Cependant, la preuve *directe* que la rTMS induit une plasticité des connexions neuronales demeure à ce jour absente. Grâce à la littérature évaluant les effets de la rTMS sur la physiologie cérébrale, nous pouvons néanmoins penser que la rTMS induit des effets qui correspondent à des caractéristiques fondamentales de la plasticité synaptique (voir ci-dessous).

3.1. Similitudes entre plasticité synaptique et effets induits par rTMS

En premier lieu, quel que soit le paradigme de stimulation considéré (basse ou haute fréquence), les effets de la rTMS persistent au delà de la période de stimulation. Les études appréciant l'excitabilité neuronale montrent que l'amplitude des potentiels évoqués moteurs est modifiée sur une durée pouvant aller jusqu'à 1h après la rTMS (pour une revue voir Hoogendam et al. 2010) et que le nombre de stimulations est un facteur important pour des effets à long terme. A titre d'exemple, Peinemann et collaborateurs (2004) ont montré que 150 stimulations délivrées à une fréquence de 5 Hz n'engendraient pas de modification significative sur l'amplitude des potentiels moteurs, alors que 900 et 1800 stimulations augmentaient l'amplitude de ces potentiels pour une durée respective de 20 et 40 minutes. La modalité temporelle des impulsions délivrées par la stimulation magnétique répétitive est également un facteur important pour le type (« inhibiteur » ou « excitateur ») et la durée de l'effet induit par rTMS. Or, la fréquence de stimulation est également un facteur majeur dans l'induction de la LTP ou de la LTD chez l'animal. Les protocoles de theta-burst développés chez l'animal et chez l'homme montrent également une persistance de la LTP-LTD ou des modifications de l'excitabilité neuronale qui est supérieure aux protocoles standards (Hoogendam et al. 2010). Le niveau d'excitabilité de base du cortex au moment de la stimulation est aussi à même d'influencer les effets de la rTMS. Ainsi l'augmentation de l'excitabilité neuronale induite par un protocole de rTMS à haute fréquence précédant l'application de la rTMS à basse fréquence potentialise la diminution de l'excitabilité induite par le protocole inhibiteur (Iyer et al. 2003). De plus, la réalisation d'un acte moteur

volontaire avant (Iezzi et al. 2008) ou pendant (Huang et al. 2008) la stimulation s'oppose à la diminution ou à l'augmentation de l'excitabilité induite par la stimulation magnétique délivrée selon le mode theta-burst continu ou intermittent. Etant donné que l'état d'excitabilité cérébrale de base est à même de modifier drastiquement les effets de la rTMS, ce phénomène fait penser à des processus de métaplasticité qui peuvent induire une LTP ou LTD en fonction de l'activité cérébrale préalable (Abraham et al. 1996, 2008).

3.2. Processus sous-tendant la plasticité de S1 ?

Les processus sous-tendant la plasticité de la représentation somatotopique dans S1 après stimulation de M1 demeurent inconnus. Nous pouvons tout de même émettre l'hypothèse selon laquelle la stimulation du cortex moteur induirait une plasticité dans S1 de manière indirecte via des connexions cortico-corticales ou cortico-thalamo-corticales. Cette hypothèse est notamment basée sur des travaux réalisés par Enomoto et collaborateurs (2001) ainsi que Murakami et collaborateurs (2008) qui ont observé des modifications d'amplitude des PES issus de S1 après stimulation du cortex moteur homolatéral ou après un paradigme de stimulations corticales (cortex moteur homolatéral) et périphériques appariées. Ces auteurs ont évoqué un effet indirect sur S1 via les connexions existant entre M1 et S1. De même l'implication de ces réseaux par la rTMS a été mise en évidence grâce à des études combinant la rTMS et la tomographie par émission de positons (Fox et al. 1997). Ces auteurs ont montré que la stimulation magnétique répétée du cortex M1 était corrélée à une augmentation du métabolisme notamment dans S1.

La modification de l'aire de la main dans S1 après rTMS rappelle les observations rapportées par Buchner et co-auteurs (1995, 1999) qui ont étudié la représentation de la main par stimulations somesthésiques du pouce et de l'auriculaire après anesthésie de plusieurs doigts de la main (index, majeur et annulaire) avec ou sans l'attention du sujet dirigée vers la région anesthésiée. Après anesthésie sans contrôle attentionnel, les auteurs ont rapporté un déplacement latéral de la position du dipôle du pouce et un déplacement médial de la position du dipôle de l'auriculaire par rapport à leur position avant l'anesthésie (Buchner et al. 1995, 1999). Ces résultats sont en accord avec ceux exposés dans cette thèse. En revanche, lorsque l'attention du sujet est dirigée vers la région de la main anesthésiée, les dipôles du pouce et de l'auriculaire se déplacent vers la région corticale initialement dédiée aux doigts anesthésiés, soit considérés comme désafférentés (Buchner et al. 1999). Les auteurs ont suggéré que l'anesthésie pouvait induire des altérations dans la balance excitatrice/inhibitrice des neurones corticaux, et que ce phénomène était à l'origine du déplacement de la représentation du pouce et de l'auriculaire. Nous pouvons

émettre l'hypothèse selon laquelle la stimulation du cortex moteur par rTMS entrainerait le déplacement des dipôles du pouce et du nerf cubital en agissant sur le système d'inhibition cortical.

L'état d'activation ou d'inactivation du système nerveux central est également un paramètre important à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Il a été mis en évidence, grâce à des paradigmes d'étude du système visuel notamment, que les capacités perceptuelles et cognitives du traitement de l'information pouvaient être modifiées en fonction de l'état d'activation des neurones (Silvanto & Muggleton 2008). Ainsi, si la TMS est utilisée avant la présentation du stimulus sensoriel ou avant le début d'une tâche cognitive les capacités perceptives et comportementales du sujet (comme la dénomination d'objets ou la détection d'une cible visuelle) sont améliorées (Töpper et al. 1998 ; Grosbras & Paus 2003). En revanche, si la TMS est appliquée pendant la présentation sensorielle ou le traitement cognitif, les capacités comportementales sont diminuées (Silvanto & Muggleton 2008). Selon les auteurs, cette différence d'effets de la TMS est dépendante de l'état d'activation ou non des neurones. Lorsque la TMS est appliquée avant le début des processus perceptuel ou cognitifs, les neurones sont à leur état d'activité basale. Lorsque la TMS est appliquée pendant le traitement perceptuel ou cognitif, tous les neurones de la région stimulée ne sont pas dans le même état d'activation : alors que ceux impliqués dans le traitement de l'information sont fortement activés, les neurones non impliqués dans cette tâche sont moins actifs, voire inhibés (Silvanto & Muggleton 2008). La différence comportementale observée entre les deux états d'activation neuronale s'expliquerait par le fait que la TMS agirait préférentiellement sur les neurones qui ne sont pas impliqués dans le traitement cognitif. L'action de la TMS resulterait d'une diminution du rapport signal/bruit et engendrerait une perturbation comportementale (Silvanto & Muggleton 2008). Des résultats identiques ont été retrouvés en utilisant le paradigme de stimulation theta-burst continu (Silvanto et al. 2007). La variabilité des effets de la rTMS pourrait ainsi également dépendre de l'état d'activation neuronale de la région stimulée, ce qui nécessite des recherches supplémentaires dans cette thématique.

IV. Effet différentiel de la rTMS sur la plasticité selon le mode de stimulation

4.1. Influence du nombre de stimulations magnétiques corticales

Bien que nous ayons montré que les deux paradigmes de rTMS étaient à même de modifier la représentation somatotopique dans l'aire 3b de S1, le protocole de stimulation par theta-burst intermittent semble être moins efficace. Ce protocole a été choisi car il a démontré son efficacité à long terme sur l'excitabilité neuronale de M1, évaluée par l'amplitude des potentiels moteurs (Huang et al. 2005, 2007). L'efficacité « excitatrice » du paradigme de theta burst intermittent semble même dépasser celle de la rTMS standard à haute fréquence sur l'excitabilité neuronale car cet effet perdure sur une plus longue période. Cependant, le paradigme de theta burst intermittent que nous avons utilisé ne comptabilise que 600 stimulations alors que le protocole de stimulations répétées standard que nous avons appliqué en compte environ 2/3 de plus, soit 1600 stimulations. Nous ne pouvons donc pas exclure que le nombre de stimulations corticales a pu jouer un rôle dans la capacité atténuée du theta burst intermittent à induire une plasticité de S1 chez nos sujets. Il a été en effet démontré à plusieurs reprises que le nombre de stimulations représente un facteur important dans l'induction des effets à long terme : un nombre suffisant de stimulations doit être réalisé afin d'induire des modifications cérébrales probantes (Lefaucheur et al. 2006b ; Leo & Latif 2007). Toutefois, le fait d'augmenter le nombre de stimulations ne garantit nullement une augmentation de l'effet physiologique, qui peut au contraire *être renversé*. Par exemple, l'augmentation du nombre de stimulations du theta-burst intermittent de 600 à 1200 peut renverser dramatiquement ses effets fonctionnels, c'est-à-dire induire des effets inhibiteurs au lieu d'excitateurs (Gamboa et al. 2010). L'étude de Gentner et co-auteurs (2008) apporte également une preuve de l'importance du nombre de stimulations du protocole theta-burst. Alors que 600 stimulations délivrées selon le mode theta-burst continu diminuent l'amplitude des potentiels moteurs, 300 stimulations délivrées de la même manière augmentent la taille des potentiels moteurs. A partir de ces observations, il a été supposé que les protocoles de theta-burst produisent un mélange d'effets inhibiteurs et facilitateurs, et que ces derniers s'accumulent plus rapidement que les effets inhibiteurs. Notre choix du protocole « theta burst » fut fait en accord avec la littérature à ce jour, sur la base d'études ayant montré des effets supérieurs aux protocoles « standard » à haute fréquence sur l'excitabilité corticale motrice. Malgré cela, ces derniers ont été dans notre cas plus puissants pour induire une plasticité somesthésique associée. Avant de conclure à une meilleure efficacité intrinsèque de la stimulation à 20 Hz, nous devons cependant analyser un possible deuxième facteur confondant, à savoir le nombre de stimulations somesthésiques appliqués aux sujets dans chacun des deux protocoles.

4.2. Influence des stimulations périphériques somesthésiques pendant la stimulation magnétique corticale

Dans notre seconde étude, nous avons comparé les effets d'une séance de rTMS à haute fréquence (20 Hz) et d'une séance de theta-burst intermittent sur la représentation corticale de la main. En dehors des différences inhérentes aux deux types de rTMS (nombre total et schéma temporel des stimulations corticales, Cf Chapitre 6 - article n° 2), ces deux types de séances se distinguaient par **le nombre total de stimulations somesthésiques délivrées**. En effet, la rTMS à 20 Hz autorisait l'application de courtes séries de stimulations périphériques dans les intervalles entre deux trains consécutifs (intervalles de 84 secondes), cela étant au contraire impossible au cours de la stimulation theta burst (intervalles inter-train trop courts, soit 8 secondes). Étant donné que les effets de la rTMS à 20 Hz sur la représentation corticale de la main étaient supérieurs à ceux obtenus en mode « theta burst », nous nous sommes interrogés quant à une possible contribution de la stimulation périphérique aux effets de plasticité corticale. Pour clarifier cette possible contribution, nous avons effectué une expérience complémentaire chez 5 sujets, dont 3 ayant participé à l'expérience n° 2. Cette expérience contrôle avait pour but d'étudier les possibles changements plastiques dans S1 après une stimulation corticale placebo de rTMS à 20 Hz, tout en maintenant les stimulations périphériques entre les trains de stimulation, de façon strictement identique en nombre et localisation à celle utilisée lors de la stimulation réelle à 20 Hz. Les résultats obtenus n'ont pas montré de modification significative de la représentation de la main après une séance de rTMS à 20 Hz inactive (Figure 7-1 ; Cf Chapitre 6 - article n° 2), suggérant donc que la stimulation périphérique itérative des régions radiale et cubitale de la main n'entraîne pas à elle seule une modification de la somatotopie dans S1, du moins dans les limites du nombre de stimulations effectuées dans notre étude (entre 1500 et 2100 stimulations du pouce et du cubital au total).

Ce résultat est à mettre en contraste avec une étude récente menée par Meesen et co-auteurs (2010) qui ont observé une augmentation de la représentation *motrice* corticale après 21 jours de stimulations électriques périphériques trans-cutanées (méthode de la TENS). Il faut noter cependant qu'aussi bien le nombre que la fréquence des stimulations délivrées lors d'une série standard de TENS sont très significativement supérieurs à ceux utilisés dans nos études pour l'enregistrement des PES (stimulations à 100 Hz pendant 1h par jour-Meesen et al. 2010). La méthodologie que nous avons utilisée lors de la séance de rTMS à 20 Hz alternant des stimulations périphériques et corticales, peut également ressembler, dans une certaine mesure, au paradigme de stimulations appariées. Ce protocole consiste à stimuler le cortex moteur grâce à un pulse de TMS à un temps t spécifique par rapport à la stimulation périphérique de la main (Stefan

et al. 2000). Dans le cas où la stimulation du cortex moteur est réalisée à un temps suffisamment long qui permet aux afférences sensorielles d'atteindre le cortex moteur (à la latence du P25), l'excitabilité de ce dernier est augmentée (Stefan et al. 2000 ; Quartarone et al. 2006 ; Murakami et al. 2008) et l'amplitude des PES est légèrement modifiée (Murakami et al. 2008). Toutefois, l'enchaînement des stimulations corticales et périphériques dans notre étude n'ont pas été de l'ordre de la milliseconde mais de la seconde et, à ce jour, aucune étude n'a montré l'induction d'une plasticité de S1 grâce à un protocole de stimulations cérébrales et périphériques appariées.

Bien que la méthodologie employée dans notre étude soit différente de celle utilisée dans le cadre de la TENS ou de la stimulation appariée, les résultats de ces études nous font garder à l'esprit que la stimulation électrique périphérique *pourrait* aboutir par elle-même, dans des circonstances particulières, à des processus plastiques de somatotopie, au moins au niveau de M1. Notre expérience complémentaire apporte en tout cas des arguments forts suggérant que 1500 à 2100 stimulations périphériques pour chaque territoire restent *en dessous du seuil nécessaire* pour engendrer des phénomènes de plasticité dans S1. Nous ne pouvons pas exclure, bien évidemment, un possible rôle d'un nombre plus important de stimulations dans la plasticité de la somatotopie que nous observons.

Une seconde expérience contrôle serait intéressante à cet égard, qui consisterait à évaluer la représentation corticale de la main après une séance rTMS à 20 Hz *sans les stimulations périphériques électriques*. En comparant l'étendue de la réorganisation obtenue après la séance de rTMS à 20 Hz active *avec et sans* les stimulations périphériques, nous pourrions avoir des informations complémentaires quant au rôle possible de ces dernières dans la plasticité que nous observons dans notre étude.

4.3. Influence neuro-anatomique des sites de stimulation choisis

Les caractéristiques neuro-anatomiques du nerf cubital peuvent également être prises en compte afin d'expliquer les effets différentiels observés après la rTMS à 20 Hz et le theta-burst. Comme spécifié plus haut (section 2.1.), la localisation de source des PES obtenus après stimulation du nerf cubital peut aboutir à une position qui serait au centre d'un territoire plus large que le territoire sensitif propre du nerf cubital. Cette position serait plus basse sur le cortex S1, compte tenu de l'organisation somatotopique de la main. Ainsi, l'effet plastique réel de la rTMS à 20 Hz serait possiblement plus important que celui observé dans notre étude, et l'effet plus discret du theta-burst aurait pu être plus marqué si nous avions stimulé l'auriculaire.

4.4. Influence du profil génétique sur la capacité plastique cérébrale

Grâce à une analyse individuelle, cette étude a également démontré que les effets plastiques induits par la rTMS variaient d'un individu à l'autre, certains d'entre eux pouvant montrer une plasticité relativement limitée, voire inexistante. En accord avec ces résultats, une étude récente a démontré que le profil génétique pouvait influencer la réponse cérébrale à la rTMS (Missitzi et al. 2011). De même, le profil des sujets sur le gène responsable de la synthèse de la neurotrophine *brain derived-neurotrophic factor* (BDNF) semble être un élément majeur de réponse à la rTMS. Le BDNF a été identifié comme l'un des signaux neuronaux clés orchestrant la plasticité synaptique ; chez l'homme, un polymorphisme du gène codant pour le BDNF existe sur un nucléotide qui produit une méthionine à la place d'une valine au niveau du codon 66. Les sujets présentant une forme génotypique du type Val66Met présentent des différences neuroanatomiques, neuropsychologiques et neurophysiologiques, tels qu'un volume hippocampique réduit, une réduction du volume de la substance grise dans certaines aires du cortex frontal, une mémoire épisodique plus pauvre et des activations hippocampiques anormales comparés aux sujets qui présentent le profil Val66Val (Kleim et al. 2006). Ces mêmes auteurs ont par ailleurs démontré que la plasticité induite par l'expérience (répétition d'une tâche motrice) était diminuée chez les individus avec le profil génétique Val66Met (Kleim et al. 2006). Cette diminution de la plasticité était indiquée par une carte corticale plus petite après une tâche de pression de touche répétée et par une plus petite augmentation des potentiels moteurs que celles obtenues chez les sujets Val66Val. Cheeran et co-auteurs (2008) ont supposé que le polymorphisme du gène BDNF aurait une influence sur la réponse aux protocoles de rTMS. Ces auteurs ont montré que les amplitudes des potentiels moteurs étudiées après les protocoles de theta-burst continu ou intermittent étaient significativement modifiées chez les sujets Val66Val comparées aux amplitudes des PEM obtenus chez les sujets ayant un ou deux allèle(s) Met (Cheeran et al. 2008). De plus, grâce à des dosages du taux plasmatique du BDNF, une étude a suggéré que la rTMS interférait dans la production de cette protéine (Angelucci et al. 2004). Grâce à des études menées sur le rongeur, il a été démontré que la rTMS était capable d'induire des effets sur l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique, tels que c-Fos ou zif268, qui sont tout deux des gènes impliqués dans la phase précoce de la potentialisation à long terme (< à 1h) (Davis et al. 2003). Alors que la stimulation par protocoles standards (1 Hz et 10 Hz) entraîne l'augmentation de l'expression de c-Fos notamment au niveau du cortex moteur, frontal et pariétal, le theta-burst intermittent quant à lui augmente spécifiquement l'expression de zif268 au niveau du cortex limbique (Aydin-Abidin et al. 2008). Cette augmentation est très intéressante compte tenu du fait que l'expression de zif268 est essentielle pour induire et maintenir la potentialisation à long terme (Jones et al. 2001 ; Hoogendam et al. 2010).

V. Effet antalgique de la neurostimulation

Nous avons mis en évidence dans notre seconde étude que la stimulation du cortex moteur par rTMS à une fréquence de 20 Hz augmentait significativement et *spécifiquement* le seuil douloureux évalué sur le territoire du nerf cubital et le pouce. Ce résultat n'a pas été retrouvé après la séance de theta-burst intermittent qui n'a ni modifié le seuil de détection ni le seuil de nociception. Ces seuils ont été déterminés par la stimulation électrique. Ces résultats peuvent être mis en parallèle à ceux obtenus par Borckardt et co-auteurs (2011) qui ont effectué une batterie de tests somatosensoriels avant et après plusieurs paradigmes de rTMS « excitateurs » (10 Hz et theta-burst intermittent), « inhibiteurs » (1 Hz) et placebo. Le protocole de rTMS à 10 Hz était le plus puissant à induire des effets analgésiques, alors que le protocole de theta-burst intermittent était le moins puissant d'un point de vue analgésique, et pouvait même conduire à l'hyperalgésie (Borckardt et al. 2011).

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4, la stimulation du cortex moteur comme méthode thérapeutique dans le traitement de douleurs rebelles a été initiée par l'implantation de stimulateurs épiduraux. Cette technique entraîne un changement du métabolisme cérébral au niveau de régions cérébrales qui sont éloignées du site de stimulation, à savoir le thalamus, le cortex cingulaire antérieur et le tronc cérébral (Peyron et al. 1995, 2007 ; Garcia-Larrea et al. 1999) et non pas au niveau local. A l'inverse, il semblerait que la stimulation du cortex moteur par la technique de rTMS entraîne des modifications du métabolisme cérébral à la fois au niveau local (cortex somatosensoriels primaire et secondaire) et au niveau de sites distants de la zone de stimulation (Fox et al. 1997 ; Lee et al. 2003 ; Siebner et al. 2003 ; Rounis et al. 2005). Les changements observés au niveau local pourraient être la contrepartie métabolique des effets électrophysiologiques que nous avons observés dans notre étude. Ce phénomène impliquerait alors que la technique de rTMS (non-invasive) aurait plus d'effet sur les circuits locaux que la stimulation directe du cortex moteur par stimulateur implanté.

Nous pouvons supposer que les changements métaboliques locaux seraient au moins en partie responsables des modifications plastiques de la représentation somatosensorielle de la main observés dans notre étude ainsi que de la modification du seuil douloureux obtenue après la séance de rTMS à haute fréquence. Cependant, ces observations ont été obtenues chez des sujets sains, chez qui la perception douloureuse a été induite de façon expérimentale. Les travaux réalisés au cours de cette thèse se sont en partie basés sur l'étude de Flor et co-auteurs (1995) qui a rapporté une corrélation entre l'étendue de la réorganisation dans S1 et l'intensité des douleurs fantômes chez des patients amputés. D'autres études du même groupe ont quant à eux rapporté une diminution des douleurs concomitante à l'induction d'une plasticité dans S1 grâce à

différentes thérapeutiques antalgiques. Les résultats de notre deuxième étude ne nous permettent pas de prendre position de façon certaine sur la relation entre action sur l'organisation somatotopique de S1 par rTMS et l'effet antalgique induit par la neurostimulation. Bien que nous ayons démontré un effet plastique sur l'organisation somatotopique de S1 par rTMS et que celle-ci peut induire une augmentation du seuil douloureux après rTMS à 20 Hz, l'extrapolation de ces résultats chez les patients avec douleurs neuropathiques est à faire avec prudence. La stimulation du cortex moteur a montré son efficacité dans le traitement de telles douleurs, mais aucune étude n'a à ce jour démontré l'induction d'une plasticité de S1 par la stimulation de M1 concomitante à la réduction des douleurs. Des études complémentaires seront nécessaires afin d'établir si la modification de la représentation somatosensorielle de S1 est véritablement une étape indispensable au soulagement des douleurs.

Bibliographie

A

- Abraham, W C & Bear, M.F., 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 19(4), p.126-130.
- Abraham, Wickliffe C, 2008. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(5), p.387.
- Albe-Fessard, d. , Dela Herran, Korn, H. et al., 1963. Characteristic electric activities of some cerebral structures in man. *Annales De Chirurgie*, 17, p.1185-1214.
- Albe-Fessard, D, Levante, A & Lamour, Y., 1974. Origin of spino-thalamic tract in monkeys. *Brain Research*, 65(3), p.503-509.
- Albe-Fessard, D.G., 1996. *La douleur : ses mécanismes et les bases de ses traitements*, Paris: Masson.
- Albe-Fessard, Denise et al., 1975. Labelling of cells in the medulla oblongata and the spinal cord of the monkey after injections of horseradish peroxidase in the thalamus. *Neuroscience Letters*, 1(2), p.75-80.
- Allison, T. et al., 1989. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *Journal of Neurophysiology*, 62(3), p.694 - 710.
- Allison, Truett, 1982. Scalp And Cortical Recordings Of Initial Somatosensory Cortex Activity To Median Nerve Stimulation In Man*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 388(1), p.671-678.
- Allison, T. Et Al., 1991. Potentials Evoked In Human And Monkey Cerebral Cortex By Stimulation Of The Median Nerve. *Brain*, 114(6), p.2465 -2503.
- André-Obadia, N et al., 2008. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology*, 71(11), p.833-840.
- André-Obadia, Nathalie, Magnin, M. & Garcia-Larrea, Luis, 2011. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342747>.
- André-Obadia, Nathalie et al., 2006. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), p.1536-1544.
- Angaut-Petit, D., 1975. The dorsal column system: II. Functional properties and bulbar relay of the postsynaptic fibres of the cat's fasciculus gracilis. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 22(5), p.471-493.
- Angelucci, F. et al., 2004. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*, 15(4), p.717-720.
- Apkarian, A.V. & Hodge, C.J., 1989a. Primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *The Journal of Comparative Neurology*, 288(3), p.447-473.

- Apkarian, A.V. & Hodge, C.J., 1989b. Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *The Journal of Comparative Neurology*, 288(3), p.474-492.
- Apkarian, A.V. & Hodge, C.J., 1989c. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *The Journal of Comparative Neurology*, 288(3), p.493-511.
- Apkarian, A.V. & Shi, T., 1994. Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(11 Pt 2), p.6779-6795.
- Aydin-Abidin, S. et al., 2008. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 188(2), p.249-261.

B

- Bach-y-Rita, P. et al., 1969. Vision substitution by tactile image projection. *Nature*, 221(5184), p.963-964.
- Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), p.1106-1107.
- Baumgartner, C. et al., 1992. Human hand and lip sensorimotor cortex as studied on electrocorticography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84(2), p.115-126.
- Baumgartner, C., Doppelbauer, A., Deecke, L., et al., 1991. Neuromagnetic investigation of somatotopy of human hand somatosensory cortex. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 87(3), p.641-648.
- Baumgartner, C. et al., 1993. Somatotopy of human hand somatosensory cortex as studied in scalp EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88(4), p.271-279.
- Baumgartner, C., Doppelbauer, A., Sutherling, W.W., et al., 1991. Human somatosensory cortical finger representation as studied by combined neuromagnetic and neuroelectric measurements. *Neuroscience Letters*, 134(1), p.103-108.
- Berg, P. & Scherg, M., 1994. A multiple source approach to the correction of eye artifacts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(3), p.229-241.
- Berkley, K.J. et al., 1980. Differences in the collateralization of neuronal projections from the dorsal column nuclei and lateral cervical nucleus to the thalamus and tectum in the cat: an anatomical study using two different double-labeling techniques. *Brain Research*, 202(2), p.273-290.
- Bertrand, O., Perrin, F. & Pernier, J., 1985. A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62(6), p.462-464.

- Birbaumer, N. et al., 1997. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(14), p.5503-5508.
- Bliss, T.V. & Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), p.331-356.
- Boivie, J, 1978. Anatomical observations on the dorsal column nuclei, their thalamic projection and the cytoarchitecture of some somatosensory thalamic nuclei in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 178(1), p.17-48.
- Boivie, J, 1980. Thalamic projections from lateral cervical nucleus in monkey. A degeneration study. *Brain Research*, 198(1), p.13-26.
- Boivie, J et al., 1975. Evidence for a projection to the thalamus from the external cuneate nucleus in the monkey. *Neuroscience Letters*, 1(1), p.3-8.
- Borckardt, J.J., Reeves, S.T., Beam, W., Jensen, M.P., Gracely, Richard H, Katz, S., Smith, A.R., Madan, A., Patterson, D. & George, Mark S, 2011a. A Randomized, Controlled Investigation of Motor Cortex Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Effects on Quantitative Sensory Measures in Healthy Adults: Evaluation of TMS Device Parameters. *The Clinical Journal of Pain*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415720>.
- Brainin, M. et al., 2004. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 11(9), p.577-581.
- Braun, C. et al., 2000. Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci*. Jan 1;20(1):446-50.
- Braun, C. et al., 2001 Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain*. Nov;124(Pt 11):2259-67.
- Buchner, H et al., 1995. Somatotopy of human hand somatosensory cortex revealed by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and 3D-NMR tomography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96(2), p.121-134.
- Buchner, H et al., 1999. Sustained attention modulates the immediate effect of de-afferentation on the cortical representation of the digits: source localization of somatosensory evoked potentials in humans. *Neuroscience Letters*, 260(1), p.57-60.
- Buchner, H et al., 2000. Differential effects of pain and spatial attention on digit representation in the human primary somatosensory cortex. *Neuroreport*, 11(6), p.1289-1293.
- Buonomano, D.V. & Merzenich, M.M., 1998. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, p.149-186.
- Burton, H & Fabri, M, 1995. Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus. *The Journal of Comparative Neurology*, 355(4), p.508-538.

- Burton, H, Fabri, M & Alloway, K, 1995. Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 355(4), p.539-562.
- Burton, H et al., 1997. Multiple foci in parietal and frontal cortex activated by rubbing embossed grating patterns across fingerpads: a positron emission tomography study in humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 7(1), p.3-17.
- Burton, Harold, Fabri, Mara & Alloway, Kevin, 1995. Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: A revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 355(4), p.539-562.
- Bushnell, M.C. & Duncan, G.H., 1987. Mechanical response properties of ventroposterior medial thalamic neurons in the alert monkey. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 67(3), p.603-614.
- ## C
- Canavero, S. et al., 2002. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 78(3-4), p.192-196.
- Candia, Victor et al., 2003. Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), p.7942-7946.
- Cheeran, B. et al., 2008. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of Physiology*, 586(Pt 23), p.5717-5725.
- Chen, R, Cohen, L.G. & Hallett, M., 2002. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*, 111(4), p.761-773.
- Christensen, B.N. & Perl, E.R., 1970. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. , 33, p.293-307.
- Chung, J.M. et al., 1986. Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 56(2), p.370-390.
- Churchill, J.D. et al., 1998. Somatotopic consolidation: a third phase of reorganization after peripheral nerve injury in adult squirrel monkeys. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 118(2), p.189-196.
- Clarey, J.C. et al. 1996. Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields : evidence for plasticity in primary somatosensory cortex. *Cerebr. Cortex*. 6, p196-206.
- Cohen, D. & Cuffin, B.N., 1983. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56(1), p.38-51.

- Cohen, D. et al., 1990. MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Annals of Neurology*, 28(6), p.811-817.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Apr;75(4):350-7.
- Cohen, L.G. et al., 1991. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 114 (Pt 1B), p.615-627.
- Cohen, L.G. et al., 1997. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389(6647), p.180-183.
- Cruccu, G. et al., 2007. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 14(9), p.952-970.
- Cuffin, B.N., 1996. EEG localization accuracy improvements using realistically shaped head models. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 43(3), p.299-303.
- Cuffin, B.N. et al., 1991. Tests of EEG localization accuracy using implanted sources in the human brain. *Annals of Neurology*, 29(2), p.132-138.
- Cuffin, B.N. et al., 2001. Experimental tests of EEG source localization accuracy in realistically shaped head models. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(12), p.2288-2292.
- Cusick, C.G. & Gould, H.J., 3rd, 1990. Connections between area 3b of the somatosensory cortex and subdivisions of the ventroposterior nuclear complex and the anterior pulvinar nucleus in squirrel monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 292(1), p.83-102.
- Cusick, C.G. et al., 1989. Somatotopic organization of the lateral sulcus of owl monkeys: area 3b, S-II, and a ventral somatosensory area. *The Journal of Comparative Neurology*, 282(2), p.169-190.
- Cusick, C.G. et al., 1990. Temporal progression of cortical reorganization following nerve injury. *Brain Research*, 537(1-2), p.355-358.

D

- Darian-Smith, C. & Gilbert, C.D., 1994. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature*, 368(6473), p.737-740.
- Darian-Smith, I., The Sense of Touch: Performance and Peripheral Neural Processes. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/cphy.cp010317/abstract>.
- Davis, K.D. et al., 1998. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature*, 391(6665), p.385-387.

- Davis, Sabrina, Bozon, Bruno & Laroche, Serge, 2003. How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behavioural Brain Research*, 142(1-2), p.17-30.
- Deiber, M.P., Giard, M.H. & Mauguiere, F., 1986. Separate generators with distinct orientations for N20 and P22 somatosensory evoked potentials to finger stimulation? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 65(5), p.321-334.
- Del Gratta, C. et al., 2000. Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory areas: an fMRI study. *Neuroreport*, 11(9), p.2035-2043.
- Delberghe, X. et al., 1990. The effect of stimulus frequency on post- and pre-central short-latency somatosensory evoked potentials (SEPs). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77(2), p.86-92.
- Desmedt, J E & Bourguet, M., 1985. Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 62(1), p.1-17.
- Desmedt, J E & Cheron, G., 1981. Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(6), p.553-570.
- Desmedt, J E & Cheron, G., 1980. Somatosensory evoked potentials to finger stimulation in healthy octogenarians and in young adults: wave forms, scalp topography and transit times of parietal and frontal components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50(5-6), p.404-425.
- Desmedt, J E, Huy, N.T. & Bourguet, M., 1983. The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of sensory processing in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 56(4), p.272-282.
- Desmedt, J E, Nguyen, T.H. & Bourguet, M., 1987. Bit-mapped color imaging of human evoked potentials with reference to the N20, P22, P27 and N30 somatosensory responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 68(1), p.1-19.
- Desmedt, John E & Tomberg, C., septembre. Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive P30, P40, P100 and N140. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section*, 74(5), p.321-346.
- Dhaka, A., Viswanath, V. & Patapoutian, A., 2006. Trp ion channels and temperature sensation. *Annual Review of Neuroscience*, 29, p.135-161.
- Di Lazzaro, V et al., 2004. Comparison of descending volleys evoked by transcranial and epidural motor cortex stimulation in a conscious patient with bulbar pain. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(4), p.834-838.
- Di Lazzaro, V et al., 1998. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(5), p.397-401.

- Di Lazzaro, V et al., 2008. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 586(16), p.3871-3879.
- Di Lazzaro, V et al., 2010. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(4), p.464-473.
- Downie, J.W. et al., 1988. The primate spinocervicothalamic pathway: responses of cells of the lateral cervical nucleus and spinocervical tract to innocuous and noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 59(3), p.861-885.
- Duff, T.A., 1980. Topography of scalp recorded potentials evoked by stimulation of the digits. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49(5-6), p.452-460.
- Duncan, R.O. & Boynton, G.M., 2007. Tactile hyperacuity thresholds correlate with finger maps in primary somatosensory cortex (S1). *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(12), p.2878-2891.
- Dykes, R.W. & Terzis, J.K., 1981. Spinal nerve distributions in the upper limb: the organization of the dermatome and afferent myotome. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 293(1070), p.509-554.

E

- Edin, B.B., 1992. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *Journal of Neurophysiology*, 67(5), p.1105-1113.
- Edwards, M.J., Talelli, P. & Rothwell, John C, 2008. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurology*, 7(9), p.827-840.
- Elbert, T et al., 1994. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 5(18), p.2593-2597.
- Elbert, T et al., 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5234), p.305-307.
- Elbert, T et al., 1997. Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 117(1), p.161-164.
- Enomoto, H. et al., 2001. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(11), p.2154-2158.

F

- Farrell, D.F. et al., 2007. Individual variation in human motor-sensory (rolandic) cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 24(3), p.286-293.
- Ferrington, D.G., Downie, J.W. & Willis, W D, Jr, 1988. Primate nucleus gracilis neurons: responses to innocuous and noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 59(3), p.886-907.
- Flor, H et al., 1997. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224(1), p.5-8.
- Flor, H et al., 2001. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*, 357(9270), p.1763-1764.
- Flor, H et al., 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531), p.482-484.
- Flor, H et al., 1998. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 119(2), p.205-212.
- Flor, Herta, Nikolajsen, L. & Stachelin Jensen, T., 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(11), p.873-881.
- Florence, S L et al., 1994. Sensory afferent projections and area 3b somatotopy following median nerve cut and repair in macaque monkeys. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 4(4), p.391-407.
- Florence, S L & Kaas, J H, 1995. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(12), p.8083-8095.
- Florence, S L, Taub, H.B. & Kaas, J H, 1998. Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science (New York, N.Y.)*, 282(5391), p.1117-1121.
- Florence, S L, Wall, J.T. & Kaas, J H, 1991. Central projections from the skin of the hand in squirrel monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 311(4), p.563-578.
- Florence, S L, Wall, J.T. & Kaas, J H, 1989. Somatotopic organization of inputs from the hand to the spinal gray and cuneate nucleus of monkeys with observations on the cuneate nucleus of humans. *The Journal of Comparative Neurology*, 286(1), p.48-70.
- Florence, S L, Wall, J.T. & Kaas, J H, 1988. The somatotopic pattern of afferent projections from the digits to the spinal cord and cuneate nucleus in macaque monkeys. *Brain Research*, 452(1-2), p.388-392.
- Fox, P. et al., 1997. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, 8(12), p.2787-2791.
- Fox, P.T., Burton, Harold & Raichle, Marcus E., 1987. Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography. *Journal of Neurosurgery*, 67(1), p.34-43.

- Francis, S T et al., 2000. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *NeuroImage*, 11(3), p.188-202.
- Freeman, W.J. et al., 2003. Spatial spectra of scalp EEG and EMG from awake humans. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(6), p.1053-1068.
- Fregni, F., Freedman, S. & Pascual-Leone, Alvaro, 2007. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurology*, 6(2), p.188-191.
- Friedman, D.P., Jones, E.G. & Burton, H, 1980. Representation pattern in the second somatic sensory area of the monkey cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 192(1), p.21-41.
- Friedman, D.P. & Murray, E.A., 1986. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *The Journal of Comparative Neurology*, 252(3), p.348-373.
- Friedman, D.P. et al., 1986. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *The Journal of Comparative Neurology*, 252(3), p.323-347.
- Frot, M et al., 2001. Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain*, 94(1), p.65-73.
- Frot, M et al., 1999. Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(1), p.133-145.
- Frot, Maud & Mauguière, François, 2003. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 2), p.438-450.

G

- Gamboa, O.L. et al., 2010. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 204(2), p.181-187.
- García Larrea, L., Bastuji, H & Mauguière, F, 1992. Unmasking of cortical SEP components by changes in stimulus rate: a topographic study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84(1), p.71-83.
- García-Larrea, L et al., 1999. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*, 83(2), p.259-273.
- García-Larrea, Luis, Bastuji, Hélène & Mauguière, François, 1991. Mapping study of somatosensory evoked potentials during selective spatial attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section*, 80(3), p.201-214.

- Garcia-Larrea, Luis & Magnin, M., 2008. [Pathophysiology of neuropathic pain: review of experimental models and proposed mechanisms]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*, 37(2 Pt 2), p.315-340.
- Garraghty, P.E., Florence, S L & Kaas, J H, 1990. Ablations of areas 3a and 3b of monkey somatosensory cortex abolish cutaneous responsivity in area 1. *Brain Research*, 528(1), p.165-169.
- Garraghty, P.E. et al., 1994. Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosensory & Motor Research*, 11(2), p.109-117.
- Garraghty, P.E. & Kaas, J H, 1991. Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport*, 2(12), p.747-750.
- Gasser & Erlanger, 1927. The Role Played By The Sizes Of The Constituent Fibers Of A Nerve Trunk In Determining The Form Of Its Action Potential Wave. , 80, p.522-547.
- Gelnar, P.A. et al., 1998. Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study. *NeuroImage*, 7(4 Pt 1), p.261-283.
- Gentner, R. et al., 2008. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(9), p.2046-2053.
- George, M S et al., 1997. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *The American Journal of Psychiatry*, 154(12), p.1752-1756.
- George, M S et al., 1995. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), p.1853-1856.
- Gevens A, Le J, Brickett P, Reutter B, Desmond J. 1991 Seeing through the skull: advanced EEGs use MRIs to accurately measure cortical activity from the scalp. *Brain Topogr. Winter*;4(2):125-31
- Geyer, S., Schleicher, A. & Zilles, K., 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. *NeuroImage*, 10(1), p.63-83.
- Giraux, P. & Sirigu, A., 2003. Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *NeuroImage*, 20 Suppl 1, p.S107-111.
- Grosbras, M.H., & Paus, T. 2003. Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field facilitates visual awareness. *Eur. J. Neurosci.* 18, p3121-3126.
- Grüsser, S M et al., 2001. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, 102(2), p.263-272.

H

- Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), p.147-150.
- Hallett, M. et al., 1999. Repetitive transcranial magnetic stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, p.105-113.
- Halligan, P.W. et al., 1993. Thumb in cheek? Sensory reorganization and perceptual plasticity after limb amputation. *Neuroreport*, 4(3), p.233-236.
- Hari, R., 1990. Magnetic evoked fields of the human brain: basic principles and applications. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 41, p.3-12.
- Hari, R. et al., 1993. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *The European Journal of Neuroscience*, 5(6), p.724-734.
- Hensel, H. & Kenshalo, D.R., 1969. Warm receptors in the nasal region of cats. *The Journal of Physiology*, 204(1), p.99-112.
- Hess, G, Aizenman, C.D. & Donoghue, J.P., 1996. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 75(5), p.1765-1778.
- Hirayama, A. et al., 2006. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*, 122(1-2), p.22-27.
- Hlushchuk, Y. & Hari, R. 2006. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci*. 2006 May 24;26(21):5819-24.
- Hoogendam, J.M., Ramakers, G.M.J. & Di Lazzaro, Vincenzo, 2010. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), p.95-118.
- Houdayer, E. et al., 2008. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 187(2), p.207-217.
- Huang, Y.-Z. et al., 2007. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(5), p.1028-1032.
- Huang, Y.-Z. et al., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), p.201-206.
- Huang, Y.-Z. et al., 2008. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(3), p.563-570.

I

- Iezzi, E. et al., 2008. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *Journal of Neurophysiology*, 100(4), p.2070-2076.
- Iggo, A. & Andres, K.H., 1982. Morphology of cutaneous receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 5, p.1-31.
- Iyer, M.B., Schleper, N. & Wassermann, Eric M, 2003. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(34), p.10867-10872.
- Iwamura, Y. et al. 1994. Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature* 369, 554-556.
- Iwamura, Y. 2000. Bilateral receptive field neurons and callosal connections in the somatosensory cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. Feb 29;355(1394):267-73.

J

- Jacobs, J.M. & Love, S., 1985. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain: A Journal of Neurology*, 108 (Pt 4), p.897-924.
- Jain, N, Catania, K.C. & Kaas, J H, 1997. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*, 386(6624), p.495-498.
- Jain, Neeraj, Florence, Sherre L. & Kaas, Jon H., 1998. Reorganization of Somatosensory Cortex After Nerve and Spinal Cord Injury. *News in Physiological Sciences: An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*, 13, p.143-149.
- Jain, Neeraj et al., 2008. Large-scale reorganization in the somatosensory cortex and thalamus after sensory loss in macaque monkeys. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(43), p.11042-11060.
- Johansson, R S, 1978. Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *The Journal of Physiology*, 281, p.101-125.
- Johansson, R S et al., 1988. Mechanoreceptor activity from the human face and oral mucosa. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 72(1), p.204-208.
- Johansson, R S & Vallbo, A.B., 1980. Spatial properties of the population of mechanoreceptive units in the glabrous skin of the human hand. *Brain Research*, 184(2), p.353-366.
- Johansson, R S & Vallbo, A.B., 1979. Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *The Journal of Physiology*, 286, p.283-300.
- Johansson, Roland S. & Vallbo, Å.B., 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *Trends in Neurosciences*, 6, p.27-32.

- Johnson, K.O., 2001. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(4), p.455-461.
- Jones, E.G., 2000. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23, p.1-37.
- Jones, E.G. & Friedman, D.P., 1982. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 48(2), p.521-544.
- Jones, E.G. & Hendry, S.H.C. 1980. Distribution of callosal fibers around the hand representations in monkey somatic sensory cortex. *Neurosci. Lett.* 19, p.167-172
- Jones, E.G. & Pons, T.P., 1998. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 282(5391), p.1121-1125.
- Jones, E.G. & Powell, T.P., 1969. Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain: A Journal of Neurology*, 92(3), p.477-502.
- Jones, E.G. & Powell, T.P., 1969. Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions. *Brain: A Journal of Neurology*, 92(4), p.717-730.
- Jones, M.W. et al., 2001. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nature Neuroscience*, 4(3), p.289-296.
- Josiassen, R.C. et al., 1982. Somatosensory evoked potential changes with a selective attention task. *Psychophysiology*, 19(2), p.146-159.

K

- Kaas, J H, 1990. Somatosensory system. Dans *The human nervous system*. San Diego: Academic press, p. 813-844.
- Kaas, J H, 1993. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Annals of Anatomy = Anatomischer Anzeiger: Official Organ of the Anatomische Gesellschaft*, 175(6), p.509-518.
- Kaas, J H, 1983. What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex. *Physiological Reviews*, 63(1), p.206-231.
- Kaas, J H et al., 1984. The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *The Journal of Comparative Neurology*, 226(1), p.111-140.
- Kaas, J H et al., 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science (New York, N.Y.)*, 204(4392), p.521-523.
- Kaas, J H & Pons, T.P., 1988. The somatosensory system of primates. *Comparative Primate Biology*, 4, p.421.
- Kalil, K., 1981. Projections of the cerebellar and dorsal column nuclei upon the thalamus of the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 195(1), p.25-50.

- Kandel, E.R., Jessell, T.M. & Schwartz, J.H., 1991. *Principles of neural science*, Norwalk (Conn.): Appleton & Lange.
- Kang, B.S., Shin, H.I. & Bang, M.S., 2009. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(10), p.1766-1771.
- Karl, A. et al., 2001. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(10), p.3609-3618.
- Khedr, E M et al., 2005. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(6), p.833-838.
- Kilgard, M.P. & Merzenich, M.M., 1998. Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 1(8), p.727-731.
- Kleim, J.A. et al., 2006. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature Neuroscience*, 9(6), p.735-737.
- Klit, H., Finnerup, N.B. & Jensen, Troels S, 2009. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology*, 8(9), p.857-868.
- Knibestöl, M., 1973. Stimulus-response functions of rapidly adapting mechanoreceptors in human glabrous skin area. *The Journal of Physiology*, 232(3), p.427-452.
- Knibestöl, M., 1975. Stimulus-response functions of slowly adapting mechanoreceptors in the human glabrous skin area. *The Journal of Physiology*, 245(1), p.63-80.
- Knibestöl, M. & Vallbo, A.B., 1970. Single unit analysis of mechanoreceptor activity from the human glabrous skin. *Acta Physiologica Scandinavica*, 80(2), p.178-195.
- Kolarik, R.C., Rasey, S.K. & Wall, J.T., 1994. The consistency, extent, and locations of early-onset changes in cortical nerve dominance aggregates following injury of nerves to primate hands. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(7), p.4269-4288.
- Koyama, N., Nishikawa, Y. & Yokota, T., 1998. Distribution of nociceptive neurons in the ventrobasal complex of macaque thalamus. *Neuroscience Research*, 31(1), p.39-51.
- Krause, T. et al., 2001. Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on electrical stimulus intensity: an fMRI study. *Brain Research*, 899(1-2), p.36-46.
- Kristeva-Feige, R. et al., 1995. Neuromagnetic fields of the brain evoked by voluntary movement and electrical stimulation of the index finger. *Brain Research*, 682(1-2), p.22-28.
- Krubitzer, L.A. & Kaas, J H, 1990. The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(3), p.952-974.

- Krubitzer, L et al., 1995. A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(5 Pt 2), p.3821-3839.
- Krupa, D.J., Ghazanfar, A.A. & Nicolelis, M.A., 1999. Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), p.8200-8205.
- Kunde, V. & Treede, R.D., 1993. Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88(4), p.280-289.
- Kurth, R. et al., 2000. fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex. *Neuroreport*, 11(7), p.1487-1491.
- Kurth, R. et al., 1998. fMRI assessment of somatotopy in human Brodmann area 3b by electrical finger stimulation. *Neuroreport*, 9(2), p.207-212.

L

- Lai, Y. et al., 2005. Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(2), p.456-465.
- LaMotte, C.C., Kapadia, S.E. & Shapiro, C.M., 1991. Central projections of the sciatic, saphenous, median, and ulnar nerves of the rat demonstrated by transganglionic transport of cholera toxin B-subunit (B-HRP) and wheat germ agglutinin-HRP (WGA-HRP). *The Journal of Comparative Neurology*, 311(4), p.546-562.
- Lang, N. et al., 2004. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biological Psychiatry*, 56(9), p.634-639.
- Le, J. et al., 1994. Local estimate of surface Laplacian derivation on a realistically shaped scalp surface and its performance on noisy data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Suppl*;92(5), p433-41.
- Lee, L. et al., 2003. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(12), p.5308-5318.
- Lefaucheur, J.P., 2006. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 36(3), p.117-124.
- Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Keravel, Y., et al., 2001. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, 12(13), p.2963-2965.
- Lefaucheur, J.P., Drouot, X. & Nguyen, J.P., 2001. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 31(4), p.247-252.

- Lefaucheur, J.P. et al., 2006. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology*, 67(11), p.1998-2004.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, 2004. Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57, p.737-748.
- Lefaucheur, Jean-Pascal et al., 2008. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4), p.337-344.
- Lefaucheur, J-P, 2009. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 39(1), p.1-14.
- Lenz, F.A. et al., 1988. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: somatosensory responses. *Journal of Neurophysiology*, 59(2), p.299-316.
- Lenz, F.A. et al., 1998. Reorganization of sensory modalities evoked by microstimulation in region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with pain due to nervous system injury. *The Journal of Comparative Neurology*, 399(1), p.125-138.
- Lenz, F.A., Jones, E.G., Casey, K.L. 2009. The Human Pain System: Experimental and Clinical Perspectives. *Cambridge University Press*
- Leo, R.J. & Latif, T., 2007. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 8(6), p.453-459.
- Lissek, S. et al., 2009. Immobilization Impairs Tactile Perception and Shrinks Somatosensory Cortical Maps, *Curr Biol* 19, p837-842.
- Lloyd, d.p.c., 1943. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *Journal of Neurophysiology*, 6(4), p.293 -315.
- Löken, L.S. et al., 2009. Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, 12(5), p.547-548.
- Lorente de No, R., 1947. A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. Reprints. Rockefeller Institute for Medical Research*, 131, p.1-496.

M

- Machado, S. et al., 2008. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. *Functional Neurology*, 23(3), p.113-122.
- Maeda, K. et al., 1999. Topography of the secondary somatosensory cortex in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport*, 10(2), p.301-306.
- Maihöfner, C. et al. 2003. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome *Neurology* 61, p1707-15.

- Maldjian, J.A. et al., 1999. The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. *NeuroImage*, 10(1), p.55-62.
- Manger, P.R., Woods, T.M. & Jones, E.G., 1996. Representation of face and intra-oral structures in area 3b of macaque monkey somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 371(4), p.513-521.
- Mauguière, F, Desmedt, J E & Courjon, J., 1983. Astereognosis and dissociated loss of frontal or parietal components of somatosensory evoked potentials in hemispheric lesions. Detailed correlations with clinical signs and computerized tomographic scanning. *Brain: A Journal of Neurology*, 106 (Pt 2), p.271-311.
- Mauguière, F & Ibañez, V., 1990. Loss of parietal and frontal somatosensory evoked potentials in hemispheric deafferentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 41, p.274-285.
- Mauguière, F et al., 1997. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104(4), p.281-289.
- Mayner, L. & Kaas, J H, 1986. Thalamic projections from electrophysiologically defined sites of body surface representations in areas 3b and 1 of somatosensory cortex of Cebus monkeys. *Somatosensory Research*, 4(1), p.13-29.
- Mazzola, L., Isnard, J. & Mauguière, F, 2006. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(7), p.960-968.
- McGlone, Francis et al., 2002. Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex. *Behavioural Brain Research*, 135(1-2), p.147-158.
- Meesen, R.L.J. et al., 2010. The effect of long-term TENS on persistent neuroplastic changes in the human cerebral cortex. *Human Brain Mapping*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533559>.
- Merzenich, M.M. et al., 1983a. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*, 10(3), p.639-665.
- Merzenich, M.M. et al., 1983b. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 8(1), p.33-55.
- Merzenich, M.M. et al., 1984. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 224(4), p.591-605.
- Michel, C.M. et al., 2004. EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10), p.2195-2222.
- Michie, P.T. et al., 1987. The effects of spatial selective attention on the somatosensory event-related potential. *Psychophysiology*, 24(4), p.449-463.

- Migita, K. et al., 1995. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery*, 36(5), p.1037-1039; discussion 1039-1040.
- Mima, T. et al., 1997. Human second somatosensory area: subdural and magnetoencephalographic recording of somatosensory evoked responses. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63(4), p.501-505.
- Missitzi, J. et al., 2011. Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 2), p.297-306.
- Montoya, P. et al., 1998. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *The European Journal of Neuroscience*, 10(3), p.1095-1102.
- Moore, C.I. et al., 2000. Segregation of somatosensory activation in the human rolandic cortex using fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), p.558-569.
- Moseley, G.L., Zalucki, N.M. & Wiech, K., 2008. Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain*, 137(3), p.600-608.
- Mosher, J.C. et al., 1993. Error bounds for EEG and MEG dipole source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(5), p.303-321.
- Mountcastle, V.B., 2005. *The Sensory hand : neural mechanisms of somatic sensation*, Cambridge (Mass.): Harvard University Press.
- Mühlnickel, W et al., 1998. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(17), p.10340-10343.
- Murakami, T. et al., 2008. Changes in somatosensory-evoked potentials and high-frequency oscillations after paired-associative stimulation. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 184(3), p.339-347.
- Murro, A.M. et al., 1995 Precision of dipole localization in a spherical volume conductor: a comparison of referential EEG, MEG and scalp current density methods, *Brain Topogr*, 8, p119–125

N

- Nadeau, S. et al., 2006. *Neurosciences médicales*, Issy-les-Moulineaux: Elsevier.
- Nakamura, A. et al., 1998. Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *NeuroImage*, 7(4 Pt 1), p.377-386.
- Nakamura, H. et al., 1996. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience Letters*, 210(1), p.45-48.
- Napadow, V. et al., 2007. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Human Brain Mapping*, 28(3), p.159-171.

- Nelson, A.J. & Chen, Robert, 2008. Digit Somatotopy within Cortical Areas of the Postcentral Gyrus in Humans. *Cerebral Cortex*, 18(10), p.2341 -2351.
- Nelson, R.J. & Kaas, J H, 1981. Connections of the ventroposterior nucleus of the thalamus with the body surface representations in cortical areas 3b and 1 of the cynomolgus macaque, (*Macaca fascicularis*). *The Journal of Comparative Neurology*, 199(1), p.29-64.
- Nelson, R.J. et al., 1980. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *The Journal of Comparative Neurology*, 192(4), p.611-643.
- Nunez, P L, 2000. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *The Behavioral and Brain Sciences*, 23(3), p.371-398; discussion 399-437.
- Nunez, Paul L & Srinivasan, R., 2006. *Electric fields of the brain : the neurophysics of EEG*, New York: Oxford University Press.
- Nyberg, G. & Blomqvist, A., 1985. The somatotopic organization of forelimb cutaneous nerves in the brachial dorsal horn: an anatomical study in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 242(1), p.28-39.

O

- Oostendorp, T.F., Delbeke, J. & Stegeman, D.F., 2000. The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 47(11), p.1487-1492.
- Overduin, S.A. & Servos, P., 2004. Distributed digit somatotopy in primary somatosensory cortex. *NeuroImage*, 23(2), p.462-472.
- Overduin, S.A. & Servos, P., 2008. Symmetric sensorimotor somatotopy. *PLoS One*, 3(1), p.e1505.

P

- Padberg, J. & Krubitzer, Leah, 2006. Thalamocortical connections of anterior and posterior parietal cortical areas in New World titi monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 497(3), p.416-435.
- Pantev, C. et al., 2001. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, p.300-314.
- Papakostopoulos, D. & Crow, H.J., 1984. The precentral somatosensory evoked potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 425, p.256-261.
- Pascual-Leone, A et al., 1996. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), p.233-237.
- Pascual-Leone, A et al., 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 4), p.847-858.

- Paus, T. et al., 1997. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(9), p.3178-3184.
- Peinemann, A. et al., 2004. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(7), p.1519-1526.
- Penfield, W. & Boldrey, E., 1937. Somatic Motor And Sensory Representation In The Cerebral Cortex Of Man As Studied By Electrical Stimulation. *Brain*, 60(4), p.389 -443.
- Penfield, W. & Jasper, H., 1954. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. , 47(7), p.704.
- Peyron, R et al., 2002. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *NeuroImage*, 17(3), p.1336-1346.
- Peyron, R et al., 1995. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain*, 62(3), p.275-286.
- Peyron, R et al., 1998. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 2), p.345-356.
- Peyron, Roland et al., 2007. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*, 34(1), p.310-321.
- Pons, T.P. et al., 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science (New York, N.Y.)*, 252(5014), p.1857-1860.
- Pons, T.P. & Kaas, J H, 1985. Connections of area 2 of somatosensory cortex with the anterior pulvinar and subdivisions of the ventroposterior complex in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 240(1), p.16-36.
- Pons, T.P. & Kaas, J H, 1986. Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *The Journal of Comparative Neurology*, 248(3), p.313-335.
- Poreisz, C. et al., 2008. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport*, 19(2), p.193-196.
- Premji, A., Ziluk, A. & Nelson, A.J., 2010. Bilateral somatosensory evoked potentials following intermittent theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neuroscience*, 11, p.91.

Q

- Quartarone, A. & Pisani, A., 2011. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of Disease*, 42(2), p.162-170.
- Quartarone, A. et al., 2006. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 575(Pt 2), p.657-670.

R

- Ragert, P. et al., 2004. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. *Neuroscience Letters*, 356(2), p.91-94.
- Ragert, P. et al. 2011 Interhemispheric interactions between the human primary somatosensory cortices. *PLoS One*. Feb 10;6(2):e16150
- Ramachandran, V.S., 1993. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(22), p.10413-10420.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D. & Stewart, M., 1992. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5085), p.1159-1160.
- Ransen and Billingsley, 1916. The Conduction Of Painful Afferent Impulses In The Spinal Nerves: Studies In Vasomotor Reflex Arcs. II. *American Journal of Physiology*, 40(4), p.571-584.
- Rausell, E. et al., 1998. Extensive divergence and convergence in the thalamocortical projection to monkey somatosensory cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(11), p.4216-4232.
- Rausell, E. & Jones, E.G., 1995. Extent of intracortical arborization of thalamocortical axons as a determinant of representational plasticity in monkey somatic sensory cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(6), p.4270-4288.
- Rexed, B., 1954. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 100(2), p.297-379.
- Rollnik, J.D. et al., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *European Neurology*, 48(1), p.6-10.
- Rossini, P M et al., 1994. Short-term brain « plasticity » in humans: transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia. *Brain Research*, 642(1-2), p.169-177.
- Rothwell, J C, 1999. Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 51, p.113-119.

- Rounis, E. et al., 2005. Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *NeuroImage*, 26(1), p.164-176.
- Ryynänen, O., Hyttinen, J. & Malmivuo, J., 2004. Study on the spatial resolution of EEG--effect of electrode density and measurement noise. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 6, p.4409-4412.
- Ryynänen, O.R.M., Hyttinen, J.A.K. & Malmivuo, J.A., 2006. Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 53(9), p.1851-1858.

S

- Salinas FS, Lancaster JL, Fox PT. 2007 Detailed 3D models of the induced electric field of transcranial magnetic stimulation coils. *Phys Med Biol*. May 21;52(10):2879-92
- Saitoh, Y. et al., 2007. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Journal of Neurosurgery*, 107(3), p.555-559.
- Sanchez-Panchuelo, R.M. et al., 2010. Mapping human somatosensory cortex in individual subjects with 7T functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 103(5), p.2544-2556.
- Schady, W.J. & Torebjörk, H.E., 1983. Projected and receptive fields: a comparison of projected areas of sensations evoked by intraneural stimulation of mechanoreceptive units, and their innervation territories. *Acta Physiologica Scandinavica*, 119(3), p.267-275.
- Schaefer, Michael, Mühlnickel, Werner, Grüsser, Sabine M & Flor, Herta, 2002a. Reliability and validity of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex of human upper limb amputees. *Brain Topography*, 15(2), p.95-106.
- Schaefer, Michael, Mühlnickel, Werner, Grüsser, Sabine M & Flor, Herta, 2002b. Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topography*, 14(3), p.179-189.
- Shanks, M.F. et al. 1975. The commissural fibre connections of the primary somatic sensory cortex. *Brain Res*. 98, p. 166-171.
- Shanks, M.F. et al. 1985. The callosal connections of the primary somatic sensory cortex in the monkey. *Brain Res. Rev.* 9, p43-95.
- Scherg Michael, 1990. Fundamentals of Dipole Source Potential Analysis. *Advances in Audiology*, 6, p.40-69.
- Schoenen, J. & Grant, Gunnar, 1990. Spinal Cord : Connections. Dans *The human nervous system*. San Diego: Academic press, p. 77-92.

- Schweizer, R., Voit, D. & Frahm, J., 2008. Finger representations in human primary somatosensory cortex as revealed by high-resolution functional MRI of tactile stimulation. *NeuroImage*, 42(1), p.28-35.
- Schwenkreis, P. et al., 2001. Assessment of reorganization in the sensorimotor cortex after upper limb amputation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(4), p.627-635.
- Sherrington, C.S., 1906. Observations on the scratch-reflex in the spinal dog. *The Journal of Physiology*, 34(1-2), p.1-50.
- Shi, T. & Apkarian, A.V., 1995. Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 361(1), p.1-24.
- Shi, T. et al., 1993. Spinothalamic cortical inputs nonpreferentially innervate the superficial and deep cortical layers of SI. *Neuroscience Letters*, 160(2), p.209-213.
- Siebner, Hartwig R et al., 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(13), p.3379-3385.
- Siebner, Hartwig Roman, Peller, M. & Lee, L., 2003. Applications of combined TMS-PET studies in clinical and basic research. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, p.63-72.
- Silvanto, J. et al. 2007. Neural activation state determines behavioural susceptibility to modify theta-burst transcranial magnetic stimulation. *Eur. J. Neurosci.*, 26, p523-528.
- Silvanto, J & Muggleton, N.G. 2008. New light through old windows : moving beyond the “virtual lesion” approach to transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*. 39, p549-552
- Sindou, M., Quoex, C. & Baleyrier, C., 1974. Fiber organization at the posterior spinal cord-rootlet junction in man. *The Journal of Comparative Neurology*, 153(1), p.15-26.
- Sörös, P. et al., 2001. Functional reorganization of the human primary somatosensory cortex after acute pain demonstrated by magnetoencephalography. *Neuroscience Letters*, 298(3), p.195-198.
- Srinivasan, M.A. & LaMotte, R.H., 1987. Tactile discrimination of shape: responses of slowly and rapidly adapting mechanoreceptive afferents to a step indented into the monkey fingerpad. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 7(6), p.1682-1697.
- Srinivasan, R., Winter, W.R. & Nunez, Paul L., 2006. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. Dans *Event-Related Dynamics of Brain Oscillations*. Elsevier, p. 29-42.
- Stefan, K. et al., 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 Pt 3, p.572-584.
- Stevens, R.T., London, S.M. & Apkarian, A.V., 1993. Spinothalamic cortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Research*, 631(2), p.241-246.

Summers, J. et al., 2004. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroscience Letters*, 368(2), p.197-200.

Sutherling, W.W. et al., 1988. The magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex. *Neurology*, 38(11), p.1705-1714.

T

Tamura, Y et al., 2004. Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 62(12), p.2176-2181.

Tamura, Yohei et al., 2004. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain*, 107(1-2), p.107-115.

Tasker, R.R. & Emmers, R., 1967. Patterns of somesthetic projection in S I and S II of the human thalamus. *Confinia Neurologica*, 29(2), p.160-162.

Tecchio, Franca et al., 2002. Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. *Human Brain Mapping*, 17(1), p.28-36.

Thai-Van, H. et al., 2010. Plasticity of tonotopic maps in humans: influence of hearing loss, hearing aids and cochlear implants. *Acta Oto-Laryngologica*, 130(3), p.333-337.

Thielscher, A., Opitz, A. & Windhoff, M., 2011. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 54(1), p.234-243.

Tinazzi, M et al., 2000. Neuroplastic changes related to pain occur at multiple levels of the human somatosensory system: A somatosensory-evoked potentials study in patients with cervical radicular pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(24), p.9277-9283.

Tinazzi, M et al., 1997. Transient deafferentation in humans induces rapid modulation of primary sensory cortex not associated with subcortical changes: a somatosensory evoked potential study. *Neuroscience Letters*, 223(1), p.21-24.

Tinazzi, Michele et al., 2003. Rapid modulation of cortical proprioceptive activity induced by transient cutaneous deafferentation: neurophysiological evidence of short-term plasticity across different somatosensory modalities in humans. *The European Journal of Neuroscience*, 18(11), p.3053-3060.

Tofts PS & Branston NM. 1991 The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 81(3):238-9.

Töpper, R. et al. 1998. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp. Brain Res.*, 121, p371-378.

Truex, R.C. et al., 1970. The lateral cervical nucleus of cat, dog and man. *The Journal of Comparative Neurology*, 139(1), p.93-104.

Tsubokawa, T. et al., 1991. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochirurgica. Supplementum*, 52, p.137-139.

Tsuji, S. & Murai, Y., 1986. Scalp topography and distribution of cortical somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 65(6), p.429-439.

U

Urban, J., Kossut, M. & Hess, Grzegorz, 2002. Long-term depression and long-term potentiation in horizontal connections of the barrel cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 16(9), p.1772-1776.

V

Vallbo, A.B., 1981. Sensations evoked from the glabrous skin of the human hand by electrical stimulation of unitary mechanosensitive afferents. *Brain Research*, 215(1-2), p.359-363.

Van Buren, J.M. & Borke, R.C., 1972. The mesial temporal substratum of memory. Anatomical studies in three individuals. *Brain: A Journal of Neurology*, 95(3), p.599-632.

Vartiainen, N. et al., 2009. Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 10(8), p.854-859.

W

Waberski, T D et al., 2003. Immediate cortical reorganization after local anesthetic block of the thumb: source localization of somatosensory evoked potentials in human subjects. *Neuroscience Letters*, 347(3), p.151-154.

Waberski, Till Dino et al., 2007. Short-term cortical reorganization by deafferentation of the contralateral sensory cortex. *Neuroreport*, 18(11), p.1199-1203.

Wall, P.D., 1967. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *The Journal of Physiology*, 188(3), p.403-423.

Wassermann, E M, 1998. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(1), p.1-16.

Wassermann, E M et al., 1992. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85(1), p.1-8.

van Westen, D. et al., 2004. Fingersomatopy in area 3b: an fMRI-study. *BMC Neuroscience*, 5, p.28.

- Whitsel, B.L., Petrucelli, L.M. & Sapiro, G., 1969. Modality representation in the lumbar and cervical fasciculus gracilis of squirrel monkeys. *Brain Research*, 15(1), p.67-78.
- Willis, W D, 1985. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 308(1136), p.253-270.
- Willis, W D, Jr et al., 2001. Projections from the marginal zone and deep dorsal horn to the ventrobasal nuclei of the primate thalamus. *Pain*, 92(1-2), p.267-276.
- Willis, W D & Westlund, K.N., 1997. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 14(1), p.2-31.
- Willis, W. D., Kenshalo, D.R. & Leonard, R.B., 1979. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *The Journal of Comparative Neurology*, 188(4), p.543-573.
- Willis, William D, Jr, 2007. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Research Reviews*, 55(2), p.297-313.
- Willis, William D. & Coggeshall, R.E., 1991. *Sensory mechanisms of the spinal cord*, Springer.

X

- Xu, J. & Wall, J.T., 1996. Cutaneous representations of the hand and other body parts in the cuneate nucleus of a primate, and some relationships to previously described cortical representations. *Somatosensory & Motor Research*, 13(3-4), p.187-197.

Y

- Yamada, T. et al., 1988. Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70(2), p.126-136.
- Yang, T.T. et al., 1994. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 5(6), p.701-704.
- Yvert, B. et al., 1997. A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(5), p.452-459.

Z

- Zaghi, S. et al., 2009. One-year rTMS treatment for refractory trigeminal neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(4), p.e1-5.