



HAL
open science

Etude des corrélats électrophysiologiques de la perception subjective de la douleur chez l'Homme par enregistrements intra-cérébraux

Juliette Gélébart

► **To cite this version:**

Juliette Gélébart. Etude des corrélats électrophysiologiques de la perception subjective de la douleur chez l'Homme par enregistrements intra-cérébraux. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10203 . tel-04323427

HAL Id: tel-04323427

<https://theses.hal.science/tel-04323427>

Submitted on 5 Dec 2023

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

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



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

**Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition**

Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 05/12/2022, par :
Juliette GÉLÉBART

Etude des corrélats électrophysiologiques de la perception subjective de la douleur chez l'Homme par enregistrements intra-cérébraux

Devant le jury composé de :

MAUGUIERE, François – Professeur Emérite, Université Lyon 1

Président

DOMINGUEZ-BORRAS, Judith – Professeure associée, Université de Barcelone

Rapporteuse

CIAMPI DE ANDRADE, Daniel - Professeur, Université de Sao Paulo

Rapporteur

YALCIN, Ipek – Directrice de recherche, CNRS Strasbourg,

Examinatrice

PERRIN, Fabien - Maître de conférences, Université Lyon 1

Examineur

FROT, Maud - Chargée de Recherche, INSERM Lyon

Directrice de thèse

RÉSUMÉ

L'activation du faisceau spinothalamique ne résulte pas toujours en une perception douloureuse. Si le réseau cérébral impliqué dans le traitement de la nociception est relativement bien connu, celui qui sous-tend la perception subjective de la douleur reste peu décrit. L'objectif de la présente étude était d'identifier par enregistrements intracérébraux chez l'Homme les régions impliquées dans la perception subjective de la douleur et les marqueurs électrophysiologiques associés. Pour cela, nous avons dans un premier temps étudié les réponses évoquées laser, ainsi que l'activité oscillatoire en pré- et post-stimulation de dix régions de la matrice douleur, selon la perception subjective de stimuli laser délivrés sur la main à une intensité constante, fixée au seuil nociceptif. Dans un deuxième temps, nous avons également analysé la connectivité fonctionnelle de ces régions regroupées en quatre réseaux afin d'identifier des schémas de connectivité spécifiques à la perception subjective de la douleur avant et après la stimulation.

Malgré l'intensité constante des stimuli, tous les patients ont signalé des perceptions subjectives variables d'un stimulus à l'autre. Les réponses des aires sensorielles étaient identiques tout au long de l'expérience, quelle que soit la perception, reflétant la stabilité du stimulus délivré en périphérie. En revanche, les réponses évoquées laser de l'insula antérieure et de l'amygdale étaient plus amples dans la fenêtre de 300 à 600 ms après la stimulation lorsque celle-ci était perçue comme douloureuse. De plus, si l'activité oscillatoire en pré-stimulation ne présentait pas de variabilité pouvant être liée à la perception subjective de la stimulation ultérieure dans aucune des régions d'intérêt, il a été observé que sur la seconde suivant la stimulation, la puissance des ondes lentes delta-thêta dans l'amygdale et l'hippocampe, et des ondes bêta-gamma dans l'hippocampe, était plus importante lorsque la stimulation était perçue comme non-douloureuse. Il a également été montré que selon la perception subjective, la connectivité fonctionnelle entre l'insula postérieure et le réseau intégratif tardif, et entre l'amygdale et ce même réseau, était plus importante en post-stimulation pour des perceptions non-douloureuses. Cette différence a été aussi observée entre l'insula postérieure et le réseau de la salience.

Cette étude a permis de mettre en lumière certains schémas de connectivité fonctionnelle, ainsi que des marqueurs électrophysiologiques de la perception subjective de la douleur au sein de régions et réseaux, traduisant leur implication dans la transition de la nociception à la perception douloureuse.

Mots-clés : douleur, Homme, EEG intracérébral, potentiel évoqué laser, connectivité fonctionnelle, réseaux

ABSTRACT

Activation of the spinothalamic system does not always result in a subjective pain perception. While the cerebral network processing nociception is relatively well known, the one underlying the subjective perception of pain remains poorly described. The aim of the present study was to identify by intracerebral recordings in humans the regions involved in the subjective perception of pain and the associated electrophysiological markers. To do so, we first studied the laser evoked responses, as well as the oscillatory activity in pre- and post-stimulation in ten regions part of the pain matrix, according to the subjective perception of laser stimuli delivered to the hand at a constant intensity, set at the nociceptive threshold. Secondly, we analyzed the functional connectivity of these regions grouped in four networks to identify connectivity patterns specific to the subjective perception of pain before and after stimulation.

Despite the constant intensity of stimuli, all patients reported variable subjective perceptions from one stimulus to the other. Responses in sensory areas were identical throughout the experiment, regardless of perception, hence reflecting accurately the stability of the stimulus. In contrast, both anterior insula and amygdala responses showed significant enhancement associated with painful perception in the 300-600 ms post-stimulus. Moreover, while the oscillatory activity in the pre-stimulation period did not show variability that could be related to the subjective perception of the subsequent stimulation in any of the regions of interest, it was observed that over the second following the stimulation, delta-theta power in the amygdala and hippocampus, and beta-gamma power in the hippocampus, were higher for a stimulation perceived as non-painful. It was also shown that, depending on the subjective perception, the functional connectivity between the posterior insula and the late integrative network, and between the amygdala and this latest, was greater in the post-stimulation period for non-painful perceptions. This difference was also observed between the posterior insula and the salience network.

This study highlighted patterns of functional connectivity, as well as electrophysiological markers of subjective pain perception within regions and networks, reflecting their involvement in the transition from nociception to pain perception.

Keywords: pain, human, intracerebral EEG, laser evoked potential, functional connectivity, networks

REMERCIEMENTS

Ce projet de thèse n'aurait pas été réalisable sans le soutien financier de la région Rhône-Alpes. Je remercie l'Université Claude Bernard et son équipe pédagogique pour m'avoir donné l'opportunité d'exercer une activité d'enseignement au cours de ces années.

Je tiens à remercier Madame Judith Dominguez-Borràs et Monsieur Daniel Ciampi de Andrade d'avoir accepté avec enthousiasme d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également les autres membres du jury Madame Ipek Yalcin, Monsieur Fabien Perrin, et tout particulièrement Monsieur François Mauguière pour leur intérêt pour mon sujet

Merci à l'ensemble de l'équipe Neuropain, avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant ces 3 années, et dont l'ambiance de travail, joyeuse et chaleureuse, était propice à mener ma thèse dans les meilleures conditions. Merci pour les conseils, réflexions et suggestions qui me rappellent qu'on a toujours besoin des autres.

Merci tout d'abord à Maud Frot, ma directrice de thèse, pour m'avoir accompagné sur ce projet. Merci d'avoir su expliquer des choses complexes avec des mots simples. Merci pour son humour, sa douceur, sa patience et ses encouragements qui m'ont permis de rester motivée dans les moments plus compliqués.

Merci à Luis Garcia-Larrea, directeur de l'équipe Neuropain, pour sa disponibilité, sa simplicité, sa volonté de transmettre le meilleur, et sa conviction qu'il peut apprendre de chaque personne, même du plus petit étudiant.

Merci à Siloé, membre de la brigade de la rédaction et co-bureau, sans qui je serais encore perdue dans les méandres de l'administration, ou des statistiques bayésiennes. Merci pour ces voyages partagés, pour l'amour du rire et des coloriages. Merci d'avoir insufflé un peu d'esprit d'enfance dans mon quotidien.

Merci à Argi, co-bureau côté fenêtre, qui m'étonnera toujours par sa sensibilité et sa grande force réunie en sa seule personne. C'était réellement inspirant de passer ces trois années avec une personne aussi talentueuse, humble et rayonnante qu'elle.

Merci à Caroline pour sa fraîcheur et sa bonne humeur. Merci à Hélène pour sa grande délicatesse, son sens de l'humour et sa simplicité. Merci à Isabelle dont j'entend le rire retentir depuis Saint Etienne. Merci à Camille pour ses précieux conseils de « vie après la thèse ».

Je tiens à remercier également le PhD support system qui bien joué son rôle pendant que j'écrivais cette thèse en regardant d'un air mélancolique par la fenêtre. Merci à Marie, Aleth, Margot, Alice et Augustin, Claire, « les voisins », Coline, Claire, Bénédicte, et tant d'autres qui m'ont rendu la vie facile et belle surtout.

Merci à Bruno, d'aimer la cohérence du projet. Et ses incohérences aussi.

Merci à ma famille de toujours m'encourager à faire ce qui m'épanouit, de me soutenir dans les moments plus angoissants et de me faire rire aussi. On sait d'où il vient l'amour qui nous lie.

Toute ma gratitude à Dieu, mon premier supporter.

Table de matières

Chapitre I : le système nociceptif	7
1) La douleur définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle	7
2) Les voies de la nociception	8
2.1) Les nocicepteurs	8
2.2) Transmission et intégration dans la moëlle épinière	9
2.3) Les faisceaux ascendants	10
2.4) Le thalamus	12
3) Intégration corticale de la douleur	14
3.1) la “matrice douleur” comme signature cérébrale de la douleur	14
3.2) Focus sur le cortex operculo-insulaire : initiateur de la perception douloureuse	15
Chapitre II – De la nociception à la douleur	19
1) La nociception comme point de départ	19
2) Le réseau de second-ordre : émergence de la perception douloureuse	20
3) La construction de la douleur dans le temps	22
4) Réseau de « Troisième-ordre » et « conscience étendue »	26
5) Modulations de la douleur	27
Conclusion	29
Chapitre III – La perception subjective de la douleur	30
1) A la recherche de biomarqueurs de la perception de la douleur	31
2) Les régions impliquées dans la perception subjective de la douleur	32
Objectif de l’étude	33
METHODOLOGIE GENERALE	35
1) Les patients	36
2) Implantation des électrodes	37
3) Localisation anatomique des plots des électrodes	37
4) Enregistrement et analyse du signal électro-encéphalographique	40
5) Protocole expérimental	41
5.1) Le laser	41
5.2) Evaluation des stimulations laser	41
5.3) Protocole détaillé de l’étude générale	42
6) Analyses statistiques	44
ETUDE 1 : Etude comportementale	46
1) Analyses des données comportementales	46

➤	Quantification du temps de réponse.....	46
➤	Cotations des intensités	46
2)	Résultats	47
➤	Quantification du temps de réponse.....	47
➤	Cotations des intensités	47
3)	Résumé	49
ETUDE 2 :	Etude des réponses évoquées laser	50
1)	Analyses des Potentiels Évoqués Laser	50
➤	Mesures de la latence des PEL	52
➤	Mesures de l’amplitude des PEL.....	52
2)	Résultats	54
➤	Latences.....	56
➤	Amplitudes	57
3)	Résumé	62
ETUDE 3 :	Etude de l’activité oscillatoire	63
1)	Analyse de puissance et temps-fréquence.....	63
2)	Résultats	65
3)	Résumé	70
ETUDE 4 :	Etude de la connectivité fonctionnelle	71
1)	Mesure de la cohérence de phase.....	71
2)	Résultats	74
➤	L’insula postérieure comme région de référence	74
➤	L’amygdale comme région de référence.....	77
3)	Résumé	78
DISCUSSION	79
Bibliographie.....		94
Annexes		112

INTRODUCTION

Chapitre I : le système nociceptif

1) La douleur définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle

Aristote définissait la douleur comme une émotion, Sénèque comme une création de l'imagination et Descartes comme une perception de l'âme. La douleur n'a jamais été simple à appréhender et à décrire. En 1976, l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP) propose une définition qui est ensuite affinée en 2020 : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Si une définition précise est difficile à élaborer c'est parce que la douleur est une expérience complexe qui allie la sensation et l'émotion, présentant des composantes cognitives, affectives, mnésiques et sensorimotrices. Il est intéressant de noter que dans cette définition, la douleur n'est pas soit sensorielle, soit émotionnelle, mais bien une combinaison des deux. Cela n'a pas toujours fait consensus au sein de la communauté scientifique. Au 17^{ème} siècle, Descartes suggérait que la douleur était principalement un phénomène sensoriel : la douleur était alors soit physique, soit d'origine psychique, les deux s'excluant mutuellement. Cette idée va persister pendant plus de trois siècles jusqu'à ce que d'éminents médecins et scientifiques comme par exemple William K. Livingston réfute la nature dualiste de la douleur. Il estimait que toute définition de la douleur devait être envisagée à la fois sous l'angle physiologique et psychologique et que toute considération de la douleur par une seule approche ou sans tenir compte de l'autre était incomplète. Contemporains du Dr Livingston, ce n'est véritablement qu'en 1968 que Ronald Melzack et Kenneth Casey proposent un modèle incluant enfin la composante émotionnelle de la douleur en suggérant que l'expérience douloureuse reflète une interaction entre les dimensions sensorielles, cognitives et affectives.

Parce que les scientifiques ont longtemps cru que la douleur se réduisait à la sensation corporelle, la nociception a particulièrement été étudiée et ses mécanismes sont aujourd'hui bien connus. C'est Charles Sherrington (1857-1952) qui introduit pour la première fois le terme de nociception, aujourd'hui défini comme le processus neuronal d'encodage des stimuli nociceptifs (selon l'IASP). La nociception est à dissocier de la douleur. Elle correspond à la détection d'un stimulus nocif pour l'organisme (stimulus nociceptif) par des récepteurs spécifiques et à la transmission de l'information via les fibres nerveuses jusqu'au cerveau, alors que la douleur est une expérience multidimensionnelle, et hautement subjective.

Le but de cette première partie sera de décrire ce système nociceptif en rappelant de manière brève les différentes étapes permettant de transmettre une information nociceptive de la périphérie au cortex.

2) Les voies de la nociception

2.1) Les nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des neurones afférents primaires qui répondent préférentiellement à des stimuli nociceptifs. Leur corps cellulaire est situé dans les ganglions de la racine dorsale adjacents à la moëlle épinière. Ils possèdent à la fois un axone central qui innerve la moëlle épinière et un axone périphérique qui innerve les tissus comme la peau, les muscles, les articulations, les os et les organes (il n'y a pas de nocicepteurs dans le cerveau). Les nocicepteurs ont la particularité de se terminer à la périphérie par une arborescence de terminaison nerveuses libres (Lumpkin et Caterina, 2007). La transmission de l'information nociceptive sous forme de potentiel d'action est possible grâce à la présence de canaux sodiques et potassiques voltage-dépendant. Ce sont les canaux de types Nav 1.7, Nav 1.8 et Nav 1.9 qui sont principalement exprimés dans les nocicepteurs (Purves et al., 2001).

Il existe différents types de nocicepteurs : les nocicepteurs mécaniques détectant l'étirement de la peau et/ou la pression exercée ; les nocicepteurs chimiques détectant les agents chimiques exogènes ou endogènes ; les nocicepteurs thermiques et mécano-thermiques détectant les sensations thermiques qui provoquent une douleur lente et brûlante, ou froide et vive ; les nocicepteurs polymodaux qui détectent les trois types de stimuli : mécaniques, chimiques et thermiques.

Il est à noter que ces récepteurs sont spécifiques de la nociception et ne sont pas simplement des neurones répondant à des intensités de stimulus normales et déchargeant de manière plus importante lorsque le stimulus est douloureux. Des études menées à la fois chez l'Homme et chez l'animal ont montré que pour des stimuli douloureux, les récepteurs non nociceptifs déchargeaient des potentiels d'actions à un rythme qui ne différait pas du rythme maximal déjà atteint pour des stimuli non douloureux. En revanche, le nombre et la fréquence des potentiels d'action des nocicepteurs continuaient d'augmenter avec l'intensité du stimulus nociceptif (Purves et al., 2001).

L'information nociceptive est ensuite transmise par les nocicepteurs vers la moëlle épinière via différentes fibres nerveuses classiquement caractérisées par leur diamètre, et leur myélinisation. On distingue deux grands types de fibres :

- Les premières sont les fibres A δ myélinisées et de diamètre moyen (1 à 5 μ m). Elles sont responsables de la transmission de signaux rapides (de 5 à 35 m/s) bien localisés, souvent perçus

comme une douleur aiguë et brève que l'on qualifie de douleur primaire (Ringkamp et al, 2013). Les nocicepteurs associés aux fibres A δ sont principalement des mécano-nocicepteurs sensibles au chaud. Ils peuvent être divisés en deux groupes fonctionnels (Purves et al., 2001 ; Treede et al., 1998) :

- Les mécano-nocicepteurs A δ de type I ayant des seuils de chaleur élevés (températures supérieures à 50°C). Ils répondent toutefois à des stimulations moins intenses si celles-ci sont appliquées suffisamment longtemps (de l'ordre de quelques secondes) (Treede et al., 1995)
- Les mécano-nocicepteurs A δ de type II ayant un seuil thermique beaucoup plus bas (à partir de 43°C) et un seuil mécanique élevé. Ils sont impliqués dans les réponses douloureuses rapides à la chaleur.

- Les secondes sont les fibres C, non myélinisées, de petite taille (0,5 à 1,5 μ m), et qui transmettent une douleur lente (<2m/s), plus diffuse et mal localisée. Les nocicepteurs polymodaux sont spécifiquement associés aux fibres C (Purves et al., 2001).

2.2) Transmission et intégration dans la moëlle épinière

L'information en provenance de la périphérie est transmise via les fibres afférentes primaires A δ et C jusqu'à la corne dorsale et en particulier au niveau des laminae I et II de Rexed (Rexed, 1954) (Voir figure 2). Ces couches superficielles reçoivent la majorité des entrées afférentes nociceptives et c'est là que se situent les neurones nociceptifs spécifiques (figure 1). En revanche, dans les couches plus profondes, la couche V en particulier, se trouvent des neurones nociceptifs non spécifiques polymodaux WDR (Wide Dynamic Range) qui intègrent une grande variété d'informations somatosensorielles (toucher léger, pincement nocif, chaleur et produits chimiques) (figure 1).

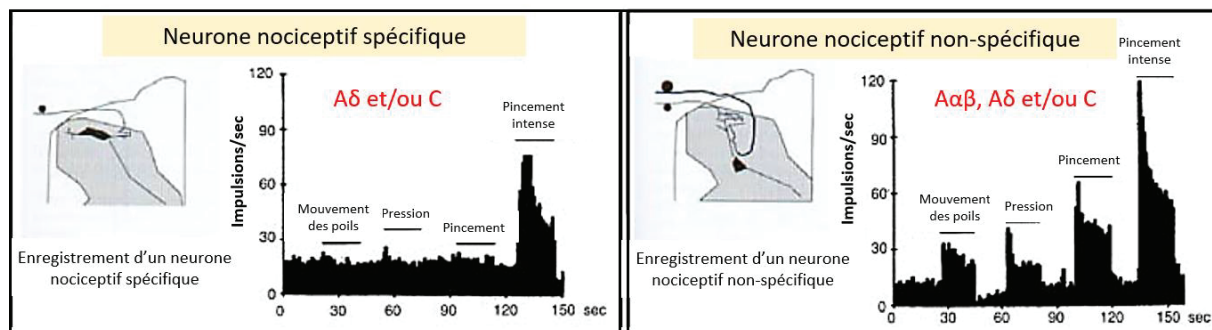


Figure 1 : Réponses des neurones nociceptifs spécifiques (gauche) et des neurones nociceptifs non-spécifiques (droite) de la moëlle épinière à différentes sortes de stimuli.

Cette première synapse entre les neurones afférents primaires et les neurones de second ordre dans la corne dorsale de la moëlle épinière assure le transfert de l'information nociceptive aux structures supraspinales via les faisceaux ascendants si l'intensité du stimulus est suffisante pour déclencher un potentiel d'action.

2.3) Les faisceaux ascendants

Les axones des neurones de second ordre décussent au niveau de la ligne médiane, forment des faisceaux ascendants et innervent différents noyaux du tronc cérébral et du thalamus incluant la formation réticulaire bulbaire, pontique et mésencéphalique, la substance grise periaqueducale, le noyau parabrachial et le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus (Bell et al., 2018).

Deux voies di-synaptiques parallèles permettent à l'information nociceptive d'être transmise vers le télencéphale depuis la moëlle épinière :

- La voie **spinothalamique** (figure 2) est formée par les axones des neurones nociceptifs spécifiques et WDR (couches I et IV à VIII) qui décussent, pénètrent dans le bulbe rachidien puis projettent sur les noyaux latéraux, postérieurs et médians du thalamus (Rausell et al. 1992 ; Graziano 2004 ; Ralston 2005). Au niveau cortical, les projections de cette voie se font de manière somatotopique (néanmoins assez grossière) et participeraient à l'aspect sensori-discriminatif de la douleur.
- La voie **spino-parabrachiale** (figure 2) est formée par les axones des neurones nociceptifs spécifiques situés dans les laminae I de la moëlle épinière. Ils atteignent essentiellement la partie latérale de l'aire parabrachiale sans passer par le thalamus. Les projections ont pour principale cible le noyau central de l'amygdale. Cette voie serait impliquée dans les réponses affectives et émotionnelle à un stimulus nociceptif (Bernard et al., 1990).

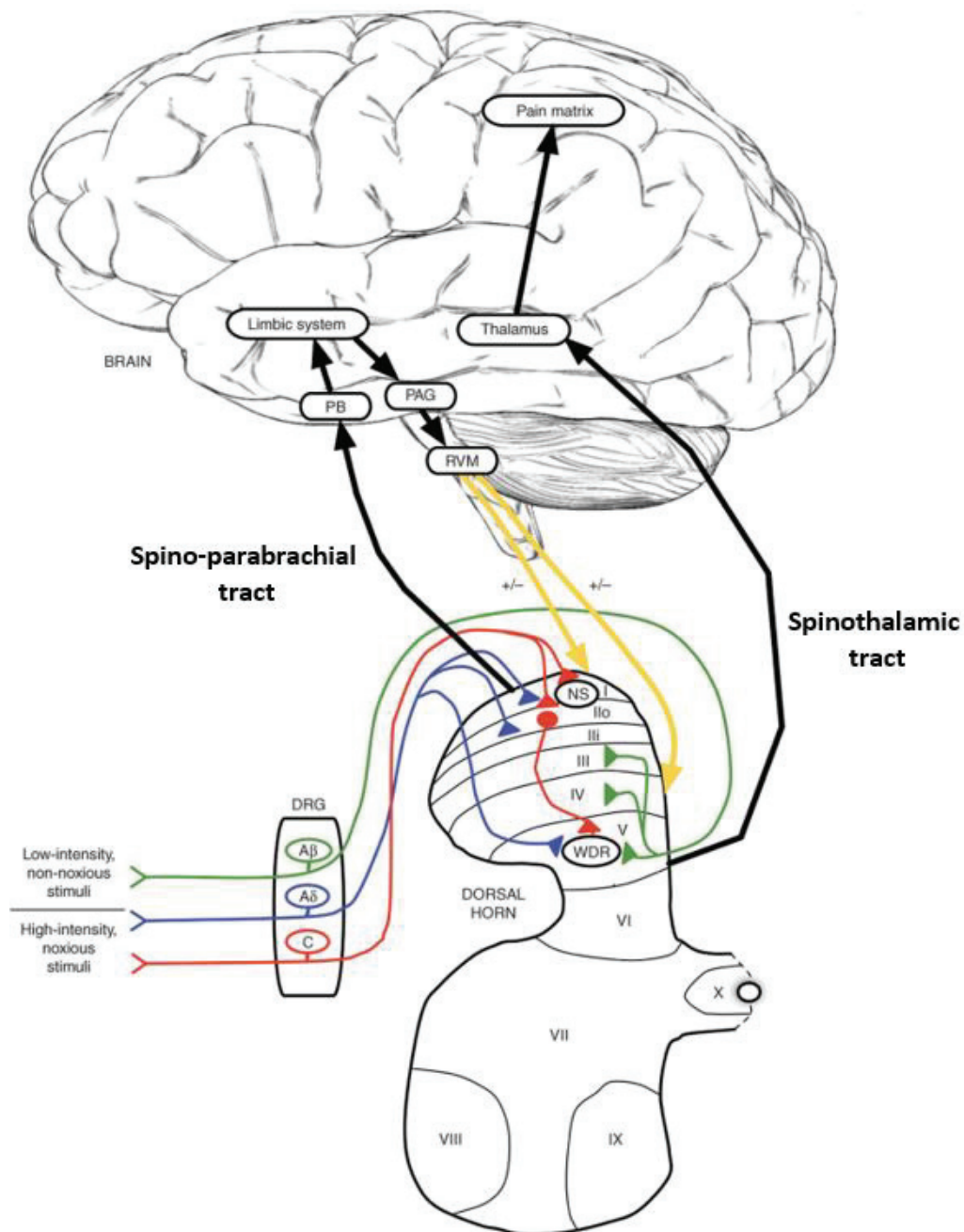


Figure 2 : Les voies de la douleur de la périphérie au cortex. Les neurones polymodaux de la lamina V (ainsi que les neurones des couches I et IV à VIII non représentés sur le schéma) projettent principalement sur le thalamus via le faisceau spinothalamique activant ensuite des régions formant la « pain matrix » ou « matrice douleur » tandis que les neurones spécifiques de la lamina I innervent l'aire parabrachiale puis l'amygdale via le faisceau spino-parabrachial. DRG : ganglion de la racine dorsale ; NS : neurones nociceptifs spécifiques ; WDR : neurones « wide dynamic range » ; PB : aire parabrachiale ; PAG : substance grise périaqueducule. Les flèches jaunes représentent les voies descendantes modulatrices provenant des noyaux du tronc cérébral. RVM : médulla rostrale ventro-médiale. (D'Mello et Dickenson, 2008)

Il existe aussi d'autres voies qui permettent une connexion directe avec la moëlle, le tronc cérébral et l'hypothalamus respectivement (Brooks et Tracey 2005) :

- La voie spino-réticulaire, issue des couches I, V, VII, VIII et X. Suivant une organisation similaire à celle du faisceau spino-thalamique, elle se projette sur la substance réticulée et le thalamus médian en ayant cependant une faible organisation somatotopique (Kevetter et al., 1982). Ses projections permettraient de générer l'état d'alerte associée aux stimulations nociceptives en modulant le tonus musculaire.
- La voie spino-mésencéphalique (couches I, II, IV-VII et X) se projette sur différents noyaux du tronc cérébral incluant la substance grise périaqueducale du mésencéphale et le noyau parabrachial (Willis et Coggeshall, 1991). Les projections de ce faisceau seraient impliquées dans les aspects affectifs de la douleur.
- La voie spino-hypothalamique se projette sur le thalamus avant de rejoindre l'hypothalamus. Elle pourrait contribuer à la production de réponses autonomes, neuroendocriniennes et émotionnelles à des stimuli nociceptifs (Zhang et al., 1999).

On compte aussi deux autres voies mais de moindre importance d'un point de vue fonctionnel :

- le faisceau spino-cervico-thalamique
- les fibres postsynaptiques des cordons postérieurs (pour revues voir Peyron, 2007, Almeida et al., 2004)

2.4) Le thalamus

Le thalamus est le principal relais des informations nociceptives en provenance de la périphérie et allant vers le cortex. Il constitue en quelque sorte un centre de triage des informations sensibles. Ainsi, plusieurs de ses noyaux sont impliqués dans la nociception. Selon où se projette le faisceau spinothalamique sur le thalamus, deux systèmes nociceptifs sont distingués : le système médian et le système latéral (figure 3).

- Système latéral : des noyaux du thalamus latéral (noyaux ventro-postérieur latéral, VPL ; ventro-postérieur médian, VPM et ventro-postérieur inférieur, VPI) reçoivent des afférences du faisceau spinothalamique provenant des laminae I et V, essentiellement nociceptives. Le thalamus latéral est dit sensoriel. Il projette sur le cortex somesthésique primaire (S1) et

secondaire (S2) ainsi que sur l'insula postérieure (IP). Par la voie latérale, le thalamus transmet des informations sur la localisation, le type et l'intensité du stimulus nociceptif. Ce système latéral est plutôt associé à l'aspect sensori-discriminatif de la douleur (Bushnell et al. 1999 ; Kanda et al. 2000).

- Système médian : Des noyaux du thalamus médian (noyau central latéral et complexe intralaminaire) reçoivent des afférences du faisceau spinothalamique (laminae VII et VIII) et du faisceau spino-réticulaire. Ils se projettent ensuite sur le striatum, le gyrus cingulaire antérieur, le cortex précentral et préfrontal ventro-médian, le cervelet et l'hypothalamus. Ces projections seraient associées au traitement des aspects motivationnel et affectif de la douleur, ainsi que dans les processus d'éveil liés à l'attention (Apkarian et Hodge 1989 pour revue, Peyron et al., 2007).

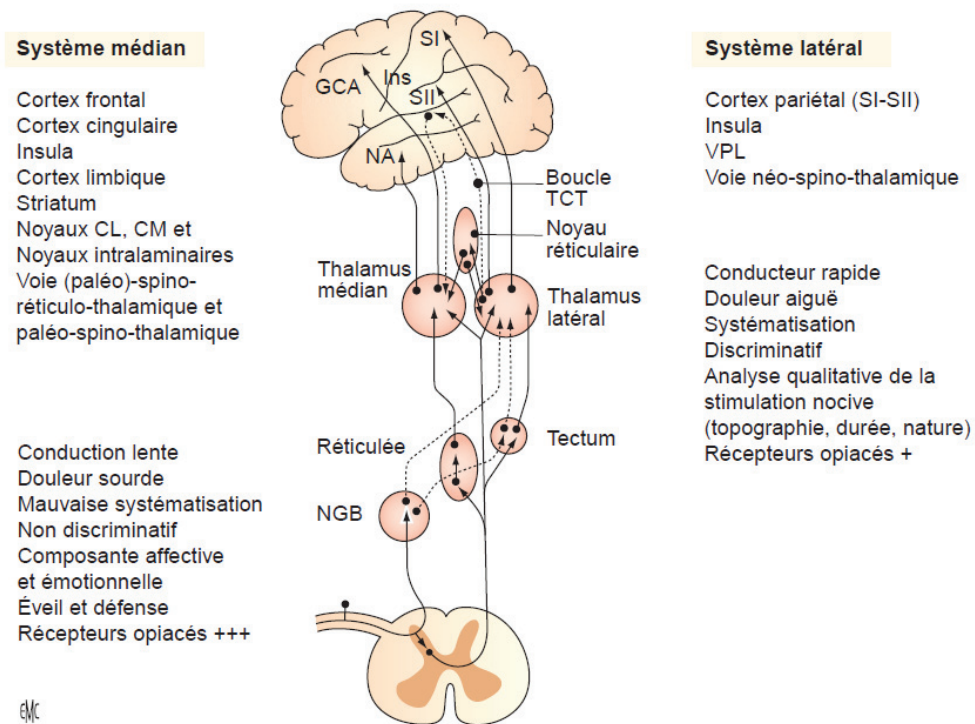


Figure 3 : Organisation fonctionnelle des voies de la nociception. Le système nociceptif peut être divisé en deux systèmes parallèles, latéral et médian. Le système latéral qui assure une fonction discriminative projette sur le cortex somatosensoriel primaire (SI), secondaire (SII) et insulaire (Ins), alors que le système médian établit des projections sur le cortex cingulaire antérieur (GCA) et l'amygdale (NA : noyau amygdalien). NGB : noyau de Goll et Burdach (gracile et cunéiforme) ; boucle TCT : boucle thalamo-cortico-thalamique (Peyron, 2007).

Il est à noter que bien que ce système à deux voies soit toujours d'actualité, il est de plus en plus remis en question et particulièrement au niveau cortical où l'intégration nociceptive est beaucoup plus complexe qu'en périphérie.

3) Intégration corticale de la douleur

3.1) la "matrice douleur" comme signature cérébrale de la douleur

Pendant de nombreuses années, l'implication du cortex cérébral dans la perception de la douleur faisait débat. La première moitié du 20^{ème} siècle a été dominée par l'idée que l'intégration de la douleur dans le système nerveux central était limitée à des structures sous-corticales, ne dépassant pas le thalamus (Head et Holmes, 1911). Les voies nociceptives centrales ont pu être délimitées et caractérisées par des approches anatomiques et électrophysiologiques, principalement dans le cadre d'études animales. Aujourd'hui, la participation du cortex cérébral dans la perception de la douleur n'est plus mise en doute. L'information nociceptive en provenance du thalamus, et via les différents faisceaux, active de nombreuses aires corticales et sous-corticales.

Les cibles principales du faisceau spinothalamique sont le cortex operculo-insulaire avec 41% des projections au niveau de l'insula postérieure et 29% sur l'opercule pariétal, et la partie motrice du cortex cingulaire médian (MCC : 24%) (Dum et al., 2009). D'autres aires reçoivent ces projections de manière moins importante (moins de 10% des projections) : le cortex somatosensoriel primaire (S1), l'aire motrice primaire (M1) et le cortex pariétal postérieur (aires 7/5, gyrus cingulaire postérieur). Comme évoqué précédemment, le faisceau spino-parabrachial se projette sur différents noyaux amygdaliens et en particulier sur le noyau central (Bernard et Besson, 1990; Bernard et al., 1990; (Veinante, Yalcin, et Barrot 2013) engageant ainsi des régions limbiques dans l'expérience douloureuse.

Il est aujourd'hui admis que l'expérience douloureuse résulte de l'activation coordonnée de réseaux cérébraux sensoriels, affectifs et cognitifs qui interagissent entre eux pour former une perception consciente (Dehaene et Naccache, 2001; Garcia-Larrea et Bastuji, 2017). Cela n'a pas toujours été le cas. En effet, il était admis qu'il existait un « centre cérébral de la douleur ». Ce sont les travaux de Melzack et Casey en 1968 qui ont réfuté cette théorie en considérant la douleur comme le reflet d'une interaction entre les dimensions sensorielles, affectives et cognitives qui pouvaient s'influencer mutuellement. Cette notion va petit à petit donner naissance au concept de « matrice douleur » désignant un groupe de structures cérébrales conjointement activées en réponse à un

stimulus douloureux. Afin d'identifier ces différents réseaux, des études réalisées chez l'Homme en neuro-imagerie en TEP (tomographie par émission de position) ou en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) ont été utilisées afin de visualiser l'ensemble des régions cérébrales impliquées dans l'expérience douloureuse. Il a alors été mis en évidence que les régions les plus communément activées par une douleur aiguë étaient l'insula postérieure et antérieure, l'opercule pariétal (S2), l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex cingulaire antérieur (ACC ou MCC antérieur selon les délimitations employées), et moins souvent : le cortex moteur primaire (M1), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), l'aire S1, le lobule pariétal supérieur (SPL) et le cervelet. D'autres régions sous-corticales comme le thalamus, la substance grise périaqueducule, l'amygdale et l'hippocampe sont plus difficilement détectables en imagerie mais présentent également une activation en réponse à la douleur aiguë (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007; Wager et al., 2013). Ces données obtenues en imagerie ont été corroborées par de nombreuses études en électrophysiologie chez l'Homme qui ont permis surtout de préciser les connaissances sur l'activation de certaines aires corticales, et en particulier sur leur dynamique temporelle. La résolution temporelle de l'EEG, de l'ordre de la milliseconde, a ainsi permis la détermination d'une séquence d'activation des différentes régions impliquées dans le traitement de la douleur, qui sera détaillée dans le chapitre III, paragraphe 3-*'La construction de la douleur dans le temps'*. Que ce soit en électrophysiologie (Frot et al., 2001, 2006; Garcia-Larrea et al., 2003; Kakigi et al., 2005) ou en imagerie fonctionnelle (Mazzola et al., 2012a; Peyron et al., 2000 ; Horing et al., 2019), il a été observé que l'opercule pariétal et l'insula postérieure, plus précisément sa partie postéro-dorsale (Mouraux et al, 2011), étaient les seules régions à s'activer systématiquement et de façon très reproductible en réponse à un stimulus nociceptif.

3.2) Focus sur le cortex operculo-insulaire : initiateur de la perception douloureuse

Comme vu précédemment, l'insula postérieure et le cortex somatosensoriel secondaire (S2) situé dans l'opercule pariétal, sont les cibles principales des afférences du faisceau spinothalamique. L'insula est une structure corticale interne localisée dans la profondeur du sillon latéral et recouverte entièrement par les opercules des lobes frontal, pariétal et temporal. La partie antérieure et la partie postérieure sont séparées par le sillon central insulaire (Türe et al., 1999). L'insula présente de multiples connexions avec de nombreuses régions corticales, justifiant ses divers rôles fonctionnels. Différentes études ont montré que la partie postérieure est dédiée aux fonctions sensori-motrices (nociceptive, gustative, auditive, visuelle, et motrice) (Bermudez-Rattoni, 2014; Garcia-Larrea, 2012 ; Nieuwenhuys, 2012). S2, quant à elle, peut être divisée en quatre régions granulaires selon sa cytoarchitecture (figure 4) : OP2 et OP3 sont localisés à la frontière entre S2 et l'insula tandis qu'OP1

et OP4 sont considérés comme des sub-divisions de S2 dans lesquelles une certaine somatotopie est respectée (Eickhoff et al., 2006). Les connexions de S2 avec l'insula sont particulièrement développées chez les primates (Friedman et al., 1986, Cerliani et al., 2011).

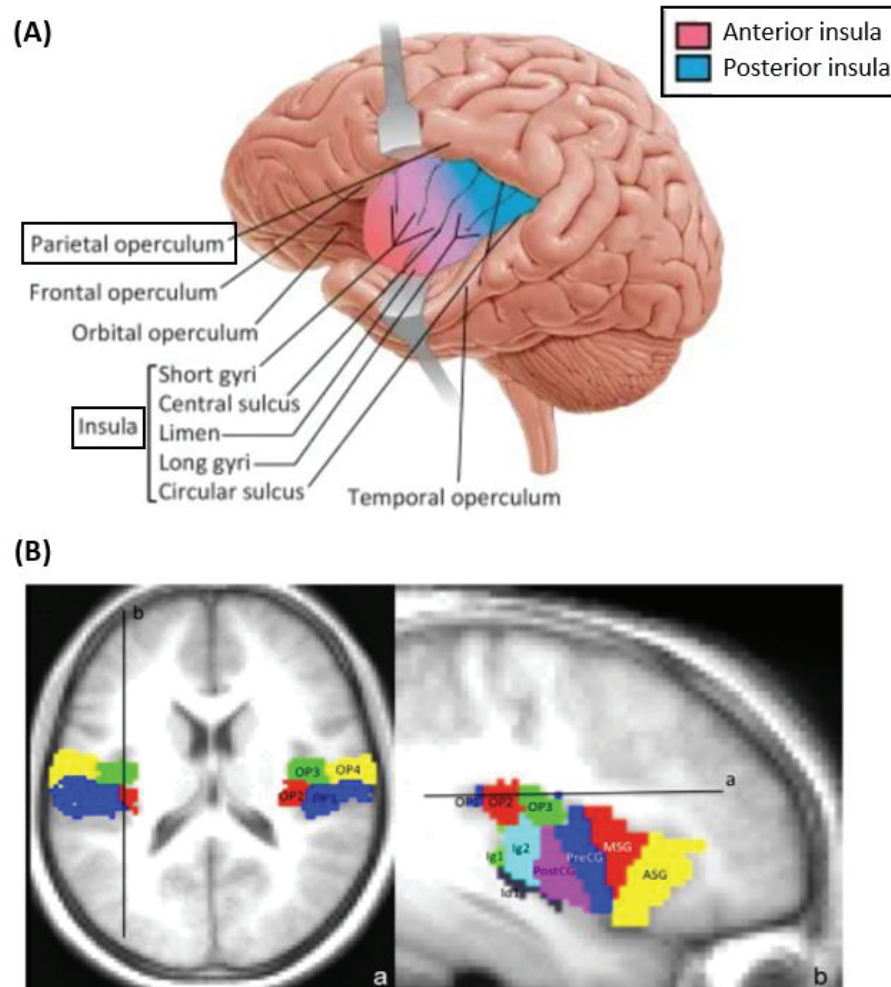


Figure 4 : Subdivisions de la région operculo-insulaire. (A) : Illustration anatomique de l'insula et des opercules sur un cerveau humain. **(B)** Subdivisions anatomiques et cytoarchitectoniques de l'insula et de S2 utilisées comme régions d'intérêt en imagerie fonctionnelle. L'insula postérieure inclut Ig1, Ig2, Id1 et le gyrus post-central (PostCG) ; OP2 et OP3 sont localisés à la frontière entre S2 et l'insula et OP1 et OP4 sont considérés comme des sub-divisions de S2. PreCG : gyrus insulaire précentral, MSG : gyrus insulaire moyen et court, ASG : gyrus insulaire court antérieur (Mazzola et al., 2012).

Des études chez des patients épileptiques ayant des électrodes implantées ont montré que ces régions étaient les seules dont la stimulation intra-corticale pouvait déclencher une douleur aiguë chez ces patients (Afif et al., 2010; Mazzola, 2005; Mazzola et al., 2012; Stephani et al., 2011). Les cas pathologiques ont également pu mettre en évidence le rôle prépondérant de S2 et de l'insula

postérieure dans la nociception. Des crises épileptiques dont le foyer est situé dans l'insula postérieure donnent lieu à des crises douloureuses pures (Isnard et al., 2011; Montavont et al., 2015) tandis qu'une lésion au niveau de cette zone operculo-insulaire provoque des déficits dans la perception des sensations thermiques et douloureuses (Garcia-Larrea et al., 2010).

Bien que l'aire S2 et l'insula postérieure aient des propriétés en commun, leur mode d'intégration d'une information nociceptive diffère. L'aire S2 code l'intensité des stimuli progressivement du seuil sensoriel jusqu'à un niveau proche du seuil de la douleur en présentant un effet de plafonnement pour des intensités plus élevées. L'insula postérieure, en revanche, ne détecte pas les stimuli en dessous du seuil douloureux mais encode les variations d'intensité pour des stimuli nociceptifs sans présenter de saturation pour des intensités de douleur plus élevées (Frot et al., 2007) (figure 5).

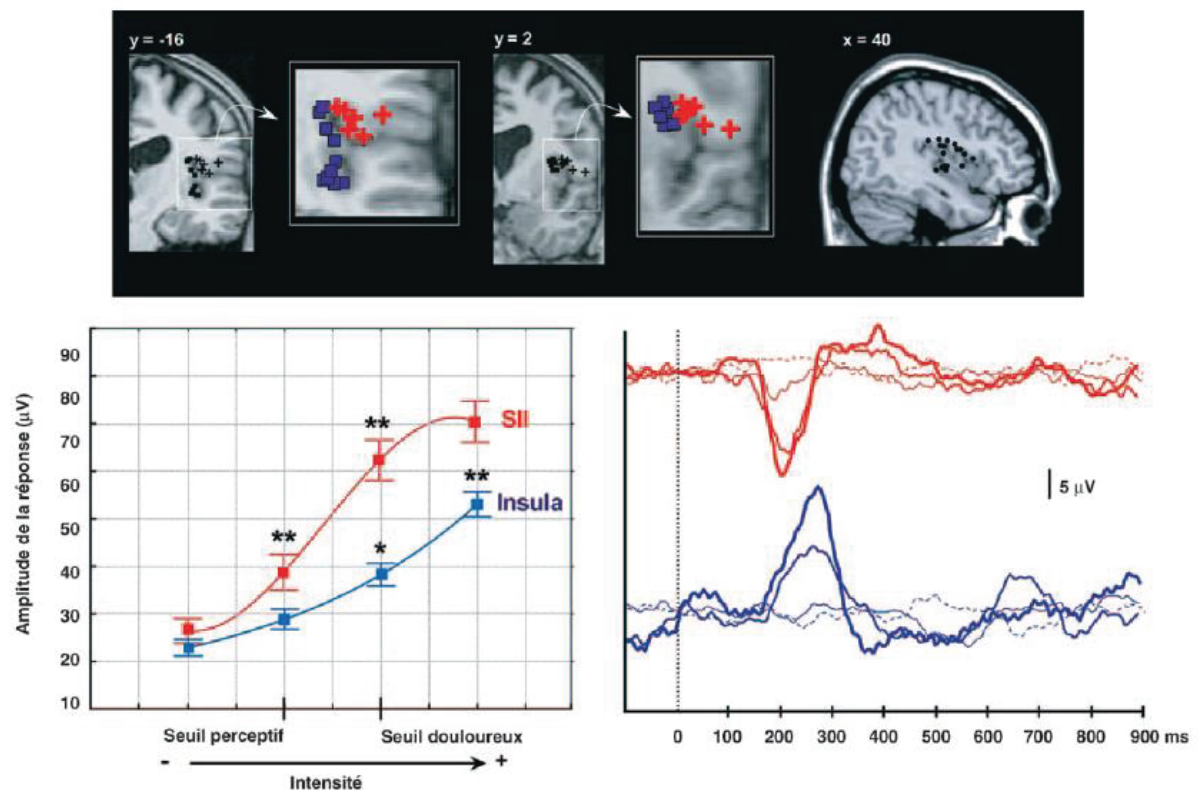


Figure 5 : Enregistrements des réponses de l'insula et de l'aire S2 à des stimulations douloureuses d'intensité croissante. En haut : localisation des électrodes implantées soit dans l'aire S2 (rouge) soit dans l'insula (bleu) chez des patients épileptiques. En bas à gauche : Amplitude des réponses de l'insula et de S2 selon si l'intensité de stimulation était en dessous du seuil perceptif, au seuil perceptif, au seuil douloureux, et au-dessus du seuil douloureux. En bas à droite : Exemples de réponses dans les deux régions selon l'intensité de la stimulation révélant une différence d'intégration de l'information sensorielle entre l'insula et S2. (Frot et al., 2007)

Bien que l'expérience douloureuse repose sur l'implication de beaucoup d'autres régions que seulement l'insula postérieure et l'aire S2, elles apparaissent comme des régions clés de la nociception permettant l'initiation de la perception douloureuse.

Chapitre II – De la nociception à la douleur

La nociception, du latin *nocere* « nuire » et *capere* « capter », est définie comme l'activité neurale afférente transmettant des informations sensorielles à propos d'un stimulus nocif (Treede 2006). Bien qu'elle soit le plus souvent la cause de la douleur, elle est à distinguer de celle-ci. L'activation des nocicepteurs peut déclencher un retrait moteur réflexe ou une réponse autonome sans pour autant générer une expérience consciente de la douleur. La douleur est traditionnellement décrite comme étant façonnée selon trois dimensions : sensorielle-discriminative, cognitive-évaluative et motivationnelle-affective, impliquant qu'elle ne peut être conçue que comme une sensation consciente (Melzack et Casey, 1968). Ces différentes dimensions reflètent la complexité des processus sous-tendant la transformation de simples stimuli nocifs en événements conscients. Ce chapitre a pour but, au vu de la littérature déjà existante, de faire le point sur les régions et réseaux cérébraux, ainsi que les mécanismes, impliqués dans le passage de la nociception à la perception consciente de la douleur.

1) La nociception comme point de départ

Pour expliquer qu'une sensation somatique bien définie telle que la douleur puisse être soutenue par l'activation de réseaux qui semblent non spécifiques (voir chapitre 1), il faut considérer la « matrice douleur » comme un système fluide permettant le transfert des informations au sein de plusieurs réseaux en interaction et non comme un arrangement fixe de régions cérébrales (Garcia-Larrea et Peyron, 2013 ; Garcia-Larrea et Bastuji, 2017). Garcia-Larrea et Peyron (2013) proposent un modèle regroupant les régions de la « matrice douleur » en trois réseaux : la matrice nociceptive (réseau spécifique à la nociception), la matrice de second-ordre (réseau non spécifique) et la matrice de troisième-ordre (Figure 6).

Dans ce modèle, la matrice nociceptive inclut des régions sensorielles et motrices recevant des projections directes du faisceau spinothalamique. On y retrouve ainsi l'insula postérieure et l'opercule pariétal, mais aussi le cortex somatosensoriel primaire (S1), les régions pariétales postérieures, le cortex cingulaire médian (MCC) et l'aire supplémentaire motrice (SMA). Ces deux dernières régions permettent le traitement rapide de la préparation et de l'orientation motrice. L'ensemble de ces structures supportent la nociception et comme vu dans le chapitre précédent, des preuves solides confirment que l'activation de ces régions encode les caractéristiques corporelles de la douleur physique.

Par ailleurs, il a été mis en évidence que l'activation de ces régions survenait très précocement, avant même la réaction motrice des sujets, et donc avant l'intégration consciente du stimulus (Bastuji et al., 2016a). Il a également été montré que l'activation de ces régions par un stimulus nociceptif pouvait également persister pendant le sommeil sans pour autant que la stimulation n'ait réveillé le sujet (Bastuji et al., 2012). L'activation de cette matrice en réponse à une stimulation nociceptive a été aussi observée chez des patients dans le coma ou dans des états végétatifs (Boly et al., 2008 ; Kassubek et al., 2003), laissant supposer que le stimulus n'a pas été consciemment intégré. Ainsi, bien que la matrice nociceptive constitue un point d'entrée des informations nociceptives, elle n'est pas suffisante pour soutenir à elle seule l'expérience consciente de la douleur et ses multiples nuances et aspects : attentionnels, cognitifs et affectifs. La conscientisation de la douleur nécessite donc le recrutement d'autres réseaux corticaux.

2) Le réseau de second-ordre : émergence de la perception douloureuse

Les régions appartenant au réseau de second-ordre ne reçoivent pas de projections directes du faisceau spinothalamique mais sont tout de même activées par un stimulus nociceptif. Elles s'activent également en réponse à de nombreux autres types de stimuli sensoriels. Leur stimulation en intracortical n'évoque pas de douleur, ni leur destruction une analgésie. Il est aussi à noter que leur contribution dans le traitement d'un stimulus nociceptif dépend du contexte dans lequel il est délivré, comme par exemple lors d'une tâche cognitive distractive ou au contraire avec une attention soutenue dirigée vers le stimulus (pour revue voir Apkarian et al., 2005), et que contrairement à la matrice nociceptive, leur activation peut être dissociée de l'intensité physique réelle du stimulus (Bornhövd et al., 2002 ; Peyron, 2007). Ce réseau de second-ordre inclut l'insula antérieure, le cingulaire antérieur (ACC) ainsi que les aires préfrontales latérales et pariétales postérieures.

L'insula antérieure et l'ACC (en particulier BA24-32) sont les deux régions de ce réseau qui sont activées quasiment systématiquement par des stimuli nociceptifs (Vogt, 2005). La partie antérieure de l'insula joue un rôle dans la transformation des entrées sensorielles pertinentes pour le comportement en sentiments conscients internes et en réactions végétatives qui les accompagnent. Chez les humains elle est cruciale pour la conscience de soi. Quant à l'ACC, avec les zones préfrontales et pariétales postérieures, elle semble soutenir les processus attentionnels et évaluatifs d'anticipation, d'apprentissage et de contrôle cognitif. L'insula antérieure et l'ACC font également partie d'un réseau de saillance qui a pour propriété de répondre aux stimuli nouveaux, ou/et pertinents pour le comportement, pouvant déclencher des contrôles attentionnels descendants des réseaux nociceptifs. Ces deux régions sont activées conjointement et pas seulement en réponse à des stimuli douloureux. De nombreuses études ont mis en évidence leur activation lorsque les sujets percevaient le dégoût d'un autre (Wicker et al., 2003), lorsque qu'ils se sentaient coupable

(Shin et al., 2000), lorsqu'ils devaient voir ou imaginer une personne souffrir physiquement (Jackson et al., 2005 ; Singer et al., 2004 ; Lamm et al., 2011), ou dans des situations de souffrance sociale et morale, le rejet par exemple (Kross et al., 2011 ; Eisenberger et al., 2004). D'autres sensations non déplaisantes ont également la particularité d'activer l'ACC et l'insula antérieure, comme le fait de voir des images érotiques ou d'attendre une récompense monétaire (Sescousse et al., 2010).

L'activation de ce réseau non spécifique de la douleur isolé de celle du réseau sensoriel de la matrice nociceptive ne résulterait pas en une perception consciente de la douleur. Une théorie proposée originellement par Baars (1988), puis révisée par d'autres scientifiques dans le but de modéliser la construction de la conscience, explique que des contenus perceptifs traités par des processeurs localisés ne deviennent conscients que s'ils sont largement diffusés aux autres processeurs du cerveau (Dehaene, Kerszberg, et Changeux 1998; Dehaene et Naccache 2001; Dehaene et al. 2006). D'un point de vue général, les études sur la conscience ont considéré que l'interaction continue du réseau sensoriel avec le réseau fronto-pariétal était une signature essentielle de l'accès des informations sensorielles à la conscience (Dehaene et al., 2006 ; Del Cul et al., 2007 ; Gross et al., 2004 ; Aru et al. 2012 ; Michel et al. 2019). Dans le cas d'informations sensorielles nociceptives, des études cliniques ont montré que des patients atteignant un « état de conscience minimale » montraient des corrélations fonctionnelles entre le réseau sensoriel et l'insula antérieure, ainsi que les aires pariéto-frontales de second ordre (Boly et al., 2008 ; Chatelle et al., 2016), alors que chez les patients comateux ou dans un état végétatif ce n'était que les régions recevant les projections spinothalamiques qui s'activaient en réponse aux stimuli nocifs (Kassubek et al., 2003). Chez des sujets sains, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le réseau sensoriel et le réseau de second-ordre a été aussi observée pendant le sommeil, durant la seconde suivant une stimulation nociceptive provoquant le réveil du sujet (Bastuji et al., 2016a), traduisant ainsi une perception consciente du stimulus. L'accès à la conscience de la douleur émergerait donc lorsque les aires sensorielles sont en interaction avec des régions de plus haut niveau de traitements, comme le cortex pariétal, temporal et préfrontal, c'est-à-dire les aires appartenant à la matrice de second-ordre.

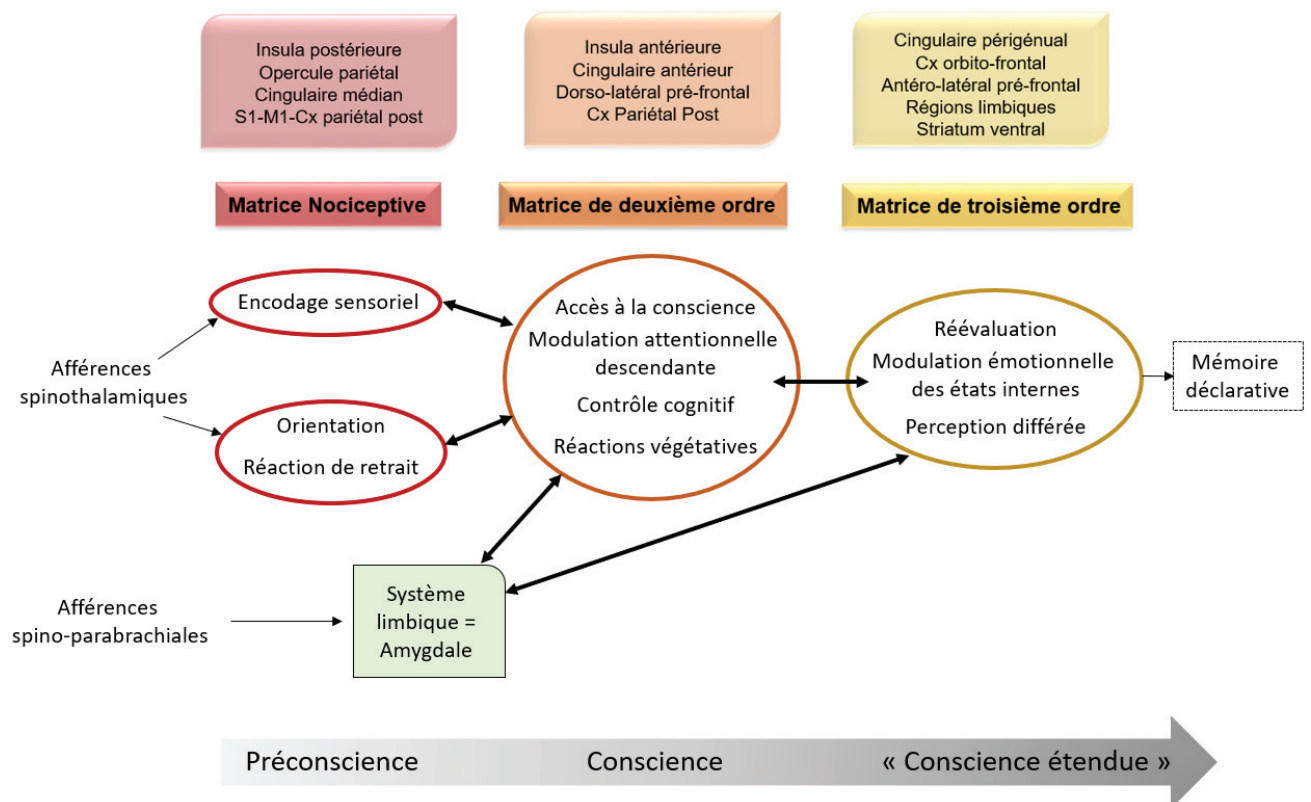


Figure 6 : Représentation schématique des matrices de la douleur en interaction permettant le passage de la préconscience, à la perception consciente, à la « conscience étendue » de la douleur. La liste des structures anatomiques listées représente celles dont l'activation est majoritairement retrouvée dans des études d'imagerie chez l'Homme (PET, IRMf) en lien avec la perception douloureuse. Cette liste n'est néanmoins pas exhaustive de toutes les régions qui peuvent participer au traitement des signaux nociceptifs. (D'après Garcia-Larrea et Peyron, 2013).

3) La construction de la douleur dans le temps

La perception consciente d'un stimulus douloureux nécessite la contribution d'un vaste réseau cortico-sous-cortical et s'effectue en moins d'une seconde. L'imagerie fonctionnelle a largement contribué à découvrir la localisation et le rôle fonctionnel des aires cérébrales impliquées dans la perception de la douleur (voir chapitre I) mais la résolution temporelle de cette technique n'a pas permis d'évaluer la dynamique temporelle des réponses cérébrales à des échelles de temps très courtes. C'est grâce aux enregistrements électroencéphalographiques de scalp (EEG) largement utilisés en recherche fondamentale et clinique, chez des sujets sains et chez des patients douloureux, qu'il a été possible d'étudier de manière précise l'activation dans le temps des régions traitant la douleur. Pour préciser certaines informations et explorer certaines structures profondes comme l'insula ou le gyrus cingulaire, l'électrophysiologie par enregistrements intracérébraux (sEEG) a été d'une grande importance, notamment grâce à son excellente résolution spatiale. Ainsi, trois vagues d'activation regroupant les régions soutenant la transition de la nociception corticale préconsciente à la douleur consciente ont été définies (Figure 7A).

Les premières régions s'activent de 110 à 130 ms après une stimulation nociceptive (Frot et al. 2008 ; Ohara et al. 2008 ; Bastuji et al. 2016a). Cela inclut le cortex operculaire et l'insula postérieure, l'aire primaire sensorielle (S1), le cortex cingulaire médian (MCC), l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex moteur primaire (M1) et de manière plus inattendue, l'amygdale (Frot et al., 2013; Ohara et al., 2004; Bastuji et al., 2016a). Ainsi l'information nociceptive atteint simultanément les réseaux sensoriels, moteur et limbiques via les voies parallèles spinothalamique et spino-parabrachiale et leur activation précède la perception consciente de la douleur.

Le passage de la nociception à la douleur consciente nécessite un transfert intracortical rapide des informations nociceptives. La transmission du signal de l'insula postérieure vers l'insula antérieure a été mise en évidence en IRMf (Pomares et al., 2013) et précisé en sEEG (Frot et., 2014) ce qui a permis de montrer que l'information transitait entre les deux portions insulaires en moins de 50 ms (48.9 ± 28 ms exactement). Il a par ailleurs été suggéré que l'insula antérieure était capable de recevoir et d'intégrer les informations sensorielles en provenance de l'insula postérieure et les entrées affectives de l'amygdale, faisant de l'insula antérieure une région de convergence sensori-limbique (Bastuji et al., 2018). Cette région fait partie d'un deuxième groupe de régions comprenant l'opercule frontal, le précuneus, le cortex orbitofrontal (OFC) et le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) s'activant plus tardivement (après 130 ms) et jusqu'à 500 ms après un stimulus nociceptif. Les réactions motrices volontaires indiquant que le stimulus nociceptif a été perçu se produisent dans une fenêtre de temps de 250 à 400 ms (Bastuji et al., 2016a). C'est pendant cette période que la conscience du stimulus est susceptible d'émerger.

Le dernier groupe de région à être activé comprend l'hippocampe, le gyrus cingulaire antérieur, et le gyrus cingulaire postérieur. Leurs réponses se développent le plus tard, à partir de 150 ms post-stimulation, et persistent longtemps (jusqu'à au moins 500 ms) après que la perception consciente du stimulus se soit produite. Ce sont des régions qui sous-tendent les processus liés à l'encodage de la mémoire, la conscience de soi et la modulation de la douleur (Bastuji et al., 2016a).

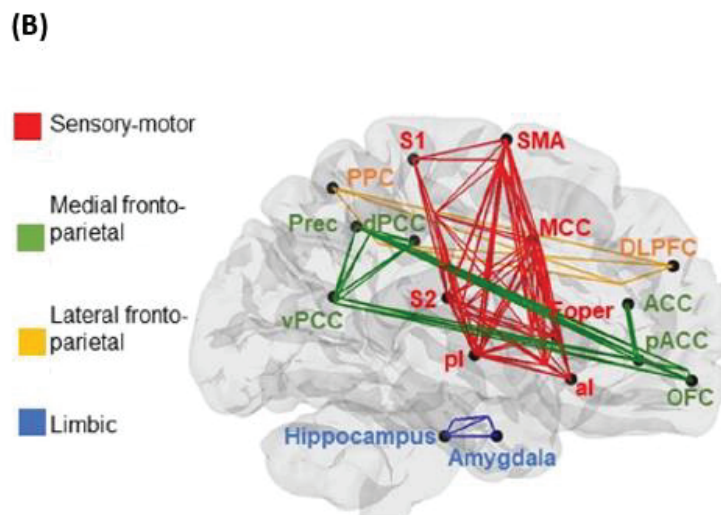
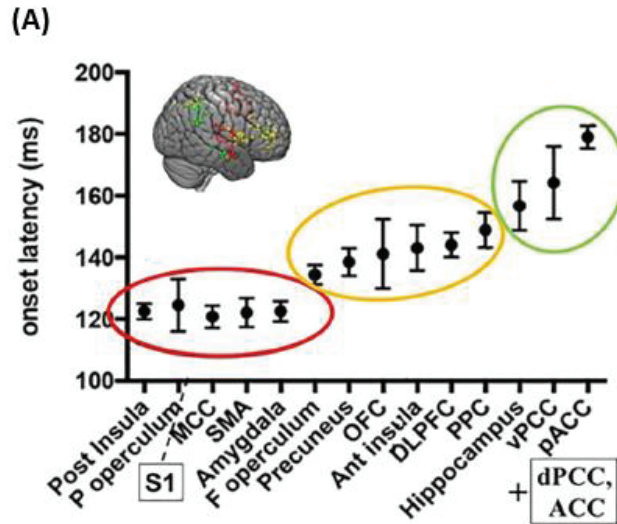


Figure 7: Dynamique temporelle d'activation des différentes régions en réponse à une stimulation nociceptive. (A) : Latences du début des réponses évoquées à la stimulation nociceptive obtenues dans chaque région par enregistrements intracérébraux (sEEG). Rouge : premier groupe avec des latences de 110 à 130 ms ; jaune : second groupe avec des latences de 130 à 150 ms ; vert : troisième groupe avec des latences de 150 à 180 ms. (Bastuji et al., 2016a). **(B) :** Représentation graphique des structures modulaires des réseaux fonctionnels dans le cas d'une stimulation douloureuse. Rouge : module sensori-moteur ; vert et jaune : modules regroupant des aires associatives et multimodales ; bleu : module limbique ; pi : Insula postérieure ; al : insula antérieure (Fauchon et al., 2020).

Bien que les études IRMs n'aient pas permis d'évaluer la dynamique temporelle précise des régions de la « matrice douleur » sur la seconde suivant la stimulation nociceptive, la coordination spatio-temporelle décrite grâce à la sEEG s'applique à l'organisation du réseau cérébral pour des périodes de temps plus longues, telles que celles explorées par l'imagerie basée sur l'IRMf. Une étude par analyse

de graphes (Fauchon et al., 2020) ayant pour but de représenter l'architecture du réseau fonctionnel de la douleur identifie quatre modules correspondant à ceux de la sEEG (voir figure 7B).

- Un module sensori-moteur-insulaire regroupant les régions activées avec les latences les plus courtes. Il peut être divisé en trois unités fonctionnelles : Une unité sensorielle avec le cortex operculo-insulaire postérieur, S2 et S1, une unité « prémotrice » préparant la réponse motrice avec le MCC et la SMA, et une unité de détection de la « salience » impliquant l'insula antérieure et potentiellement l'opercule frontal. L'auteur explique que le regroupement de ces régions en un seul module peut s'expliquer par leurs importantes interconnexions anatomiques et fonctionnelles (Augustine 1996; Bastuji et al. 2018; Nomi et al. 2018), et par le fait qu'elles sont toutes activées presque simultanément par l'information nociceptive. En effet, moins de 80 ms séparent l'activation de l'insula postérieure de celle de l'insula antérieure (Isnard et al. 2011 ; Frot et al. 2014).
- Les deuxième et troisième modules regroupent des aires associatives et multimodales avec des latences de réponses plus longues que celles des régions du premier module. Ils sont constitués du DLPFC, du gyrus cingulaire postérieur (PCC) et du précuneus, ces deux derniers jouant un rôle central dans la conscience de soi. On retrouve également le périgénual et l'OFC impliqués dans la conscience de la douleur et les voies descendantes de contrôle de la douleur.
- Le dernier module regroupe l'amygdale et l'hippocampe qui ont pourtant des latences de réponses très différentes selon les données obtenues par la sEEG (Bastuji et al., 2016a). Leurs fortes connexions anatomiques et leurs fonctions partagées (McDonald et Mott 2017) peuvent expliquer pourquoi ils sont regroupés ensemble. Ils sont impliqués dans l'encodage et la récupération de souvenirs émotionnellement chargés associés à la perception de la douleur (Neugebauer et al. 2009).

Ainsi, l'activité de ces différentes régions engagées dans des réseaux bien définis suit une dynamique temporelle ordonnée après la présentation d'un stimulus nociceptif aboutissant à l'expérience douloureuse consciente. Cette expérience issue de l'activation de ce vaste réseau peut cependant encore être modifiée en fonction des états internes en cours, notamment les croyances personnelles, les émotions et les attentes, qui impliquent des aires supramodales (voir paragraphe 4 – ci-après) composant un réseau avec un niveau d'intégration dit de troisième-ordre (Garcia-Larrea et Peyron, 2013).

4) Réseau de « Troisième-ordre » et « conscience étendue »

Il a été vu jusqu'à présent que la prise de conscience de la douleur nécessitait un traitement préconscient de l'information nociceptive via les aires sensori-motrices et limbiques puis une activation conjointe des réseaux sensorimoteurs, antéro-insulaires et fronto-pariétaux permettant la perception consciente immédiate de la douleur. Cependant, cette perception peut encore subir des changements importants par l'intermédiaire d'un troisième groupe de structures. Il a été évoqué précédemment qu'un certain nombre de régions maintenaient leur activité pendant la fenêtre de temps de 250 à 400 ms après la stimulation (Bastuji et al., 2016a) correspondant à la " fenêtre de conscience de la douleur ". Il s'agit notamment de l'hippocampe, du gyrus cingulaire antérieur (ACC), et du gyrus cingulaire postérieur (PCC) (Figure 6). Leurs réponses se développent le plus tard et persistent longtemps après que la perception consciente du stimulus se soit produite. Elles participent à ce qu'a décrit Damasio (1998) comme étant la « conscience étendue ». C'est un processus complexe qui dépend de la construction progressive d'un « moi autobiographique », c'est-à-dire d'un ensemble de souvenirs conceptuels se rapportant aux expériences passées et futures d'un individu, et qui nécessite une mémoire à long-terme, déclarative. Cela suggère que ces régions jouent un rôle dans le développement des processus de mémorisation (par exemple, Basar et Düzgün, 2016) et la conscience de soi où le PCC est très impliqué.

En intégrant l'état interne de l'individu, les régions du réseau de « troisième ordre » incluant les aires préfrontales antérolatérales, périgénales, orbitofrontales et hippocampiques, modifient la perception consciente de la douleur sans pour autant produire des modifications dans les matrices nociceptive ou de second-ordre (voir paragraphes précédents). C'est le cas par exemple lorsqu'on observe une personne qui souffre. La perception de la douleur de l'observateur est augmentée sans que l'activité dans le thalamus, l'aire operculo-insulaire ou les gyrus cingulaires ne soit changée. En revanche l'activité dans des aires appartenant à la matrice de troisième-ordre augmente (OFC, perigenual, cortex préfrontal antéro-latéral). Une étude sur l'influence des croyances religieuses sur la douleur a montré que la visualisation d'une image de la Vierge chez des sujets croyants diminuait leur perception subjective du stimulus nociceptif. Cette diminution était associée à une baisse d'activité dans les régions de 3^{ème} ordre (spécifiquement le cortex préfrontal ventrolatéral), sans changement d'activité dans les autres matrices (Wiech et al., 2008). Ces modifications de la perception douloureuse en lien avec des changements d'activité seulement dans les régions de la matrice de troisième-ordre ont été également retrouvées dans des études sur les effets placebos (Wiech et al., 2008 ; Atlas et Wager, 2012).

Les régions du réseau de « troisième-ordre » dans leur ensemble jouent également un rôle dans l'activation des contrôles endogènes en étant reliées aux voies descendantes modulatrices de la

douleur passant par la substance grise périaqueducule (Tracey and Mantyh, 2007). La douleur est ainsi réinterprétée en fonction du contexte et de sa signification émotionnelle.

5) Modulations de la douleur

Si certains facteurs modulent la douleur sans pour autant changer l'activité des régions de la matrice nociceptive et de second-ordre, des modulations cognitives et émotionnelles peuvent modifier l'expérience douloureuse de manière significative en impactant l'activité des régions de l'ensemble de la « matrice douleur ».

Les nombreuses études sur l'effet de l'attention sur la douleur ont montré que de manière générale, l'attention dirigée vers la région du corps recevant la stimulation douloureuse amplifie significativement sa perception subjective (Garcia-Larrea et al., 1997 ; Bushnell et al., 2013), tandis que la distraction, par une tâche cognitive par exemple, diminue l'intensité de la douleur perçue (Davis et al., 2000 ; Peyron et al., 1999). Dans certains cas extrêmes, la distraction peut même provoquer une sorte d'analgésie transitoire comme le cas de soldats pendant la guerre qui continuaient de se battre sans même remarquer qu'ils étaient gravement blessés (Beecher, 1946). Ces phénomènes ont été largement étudiés à la fois en électrophysiologie (pour revue, Legrain et al., 2012) et en neuroimagerie (pour revue, Torta et al., 2017) révélant que ces modifications de la perception de la douleur sont associées à des modifications d'activité à la fois dans les régions des matrices nociceptive et de second ordre. Il a été montré qu'en fonction de l'attention portée à la stimulation nociceptive, ou au contraire détournée d'elle, les réponses corticales pouvaient être modifiées (Garcia-Larrea et al., 1997 ; Peyron et al., 1999). Des études en imagerie montrent que la distraction d'un stimulus douloureux atténue l'activation du système ascendant de la douleur, y compris S1, S2, l'insula et le cortex cingulaire médian (MCC) (Seminowicz et Davis, 2007 ; Bushnell et al., 2013 ; Wiech et al., 2008) appartenant à la matrice nociceptive. La modulation de ces régions par l'attention a été également mise en évidence par des enregistrements intracérébraux (Ohara et al., 2004). D'autres régions de la « matrice douleur » associées à la composante attentionnelle de la douleur présentent aussi des variations d'activités. Cela concerne le cortex pariétal postérieur (gyrus supramarginal), le DLPFC et l'ACC (Peyron et al., 1999). L'ACC et l'OFC, par exemple, voient leur activité augmenter en réponse à une stimulation douloureuse pendant une tâche de distraction, alors que la perception douloureuse des sujets diminue (Bantick et al., 2002 ; Valet et al., 2004).

L'anticipation, ou l'attente que l'on peut avoir d'une stimulation (expectation), module aussi la perception de la douleur. Par exemple s'attendre à une douleur moins intense que l'intensité physique réelle du stimulus, diminue effectivement l'intensité de la douleur perçue (Koyama et al., 2005 ; Fields,

2018) et une diminution d'activité est observée dans certaines régions telles que S1, l'insula antérieure et l'ACC (Apkarian et al., 2005 ; Porro et al., 2002), ainsi que la substance grise périaqueducal (PAG), le cortex préfrontal et le striatum ventral (Henderson et al., 2020 ; Sawamoto et al., 2000). L'incertitude quant à la douleur à venir influence aussi la perception de celle-ci : plus grande est l'incertitude plus importante est l'activation du cortex préfrontal ventromédian, du MCC et de l'hippocampe et plus forte est l'intensité perçue de la douleur (Ploghaus et al., 2003).

Ces facteurs cognitifs modifient la perception consciente de la douleur en modifiant l'activité de régions impliquées dans le traitement de ses aspects sensoriels et attentionnels. Quant à la composante émotionnelle, elle a aussi été largement étudiée étant un facteur important jouant sur la façon dont la douleur est perçue (pour revue voir Villemure et Bushnell, 2002; Wiech et al. 2008; Wiech et Tracey 2009). Il semblerait cependant que différents systèmes soient impliqués dans la modulation de la douleur par l'attention et par les émotions (Villemure et Buschnell, 2009 ; Roy et al., 2011). Le fait de se concentrer sur la douleur augmente l'intensité perçue de la sensation, tandis qu'un état émotionnel négatif augmente le caractère désagréable perçu de la douleur sans en modifier l'intensité (figure 8) (Villemure et Buschnell, 2009). Il a également été montré par des études de neuroimagerie que les états émotionnels négatifs produits par l'observation de visages émotionnels, l'écoute de musiques ou de perception d'odeurs désagréables augmentent le ressenti désagréable de la douleur et modifient l'activation corticale provoquée par la douleur dans un certain nombre de régions du cerveau, mais plus particulièrement dans l'insula antérieure et l'ACC, illustrant leur rôle important dans le traitement du caractère désagréable de la douleur (Ploner et al., 2011 ; Berna et al., 2010). Il est intéressant de noter qu'au vu de la littérature sur le sujet, ce sont le plus souvent les émotions négatives induites par une odeur, une musique ou une image qui influent sur la perception douloureuse en l'exacerbant (Rhudy et Meagher, 2000; Wunsch et al., 2003; Kenntner-Mabiala et Pauli, 2005) et rarement les émotions positives qui l'inhibent, ou du moins de manière moins évidente (Lumley et al., 2011).

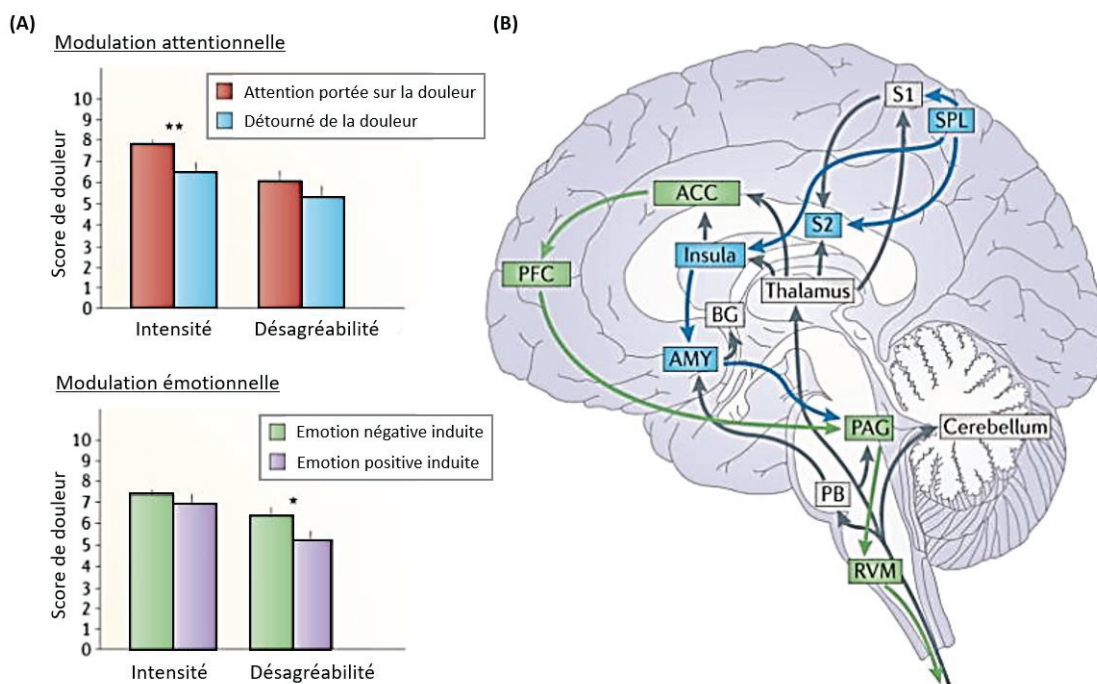


Figure 8 : Différents systèmes sont impliqués dans la modulation de la douleur par l'attention et par les émotions. (A) : haut : La manipulation de l'état attentionnel modifie principalement l'intensité perçue de la sensation de douleur sans modifier de manière significative le caractère désagréable de la douleur. **Bas :** L'induction d'une émotion négative ou positive modifie la perception du caractère désagréable de la douleur sans modifier l'intensité de la sensation douloureuse. **(B) :** Les différentes voies modulatrices descendantes des facteurs attentionnels et émotionnels. Vert : Les émotions activent des circuits impliquant le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex préfrontal (PFC) et la substance grise périaqueducale (PAG). Bleu : L'attention active des circuits impliquant des projections du lobe pariétal supérieur (SPL) vers le cortex somatosensoriel primaire (S1) et l'insula. Les régions grises sont des parties des voies ascendantes de la douleur. AMY : amygdale ; BG : ganglions de la base ; PB : noyau parabrachial ; RVM : médulla rostroventrale ; S2 : cortex somatosensoriel secondaire. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. (Bushnell et al., 2013).

Conclusion

Le passage de la nociception à la douleur nécessite donc l'activation ordonnée dans le temps d'un grand nombre de régions distribuées dans le cerveau qui s'organisent en réseaux. Ce processus peut se résumer par un modèle simplifié et en plusieurs étapes : (1) tout d'abord, le traitement préconscient de l'information nociceptive supporté par la matrice nociceptive traitant les aspects sensori-discriminatifs de la douleur, (2) ensuite, l'émergence de la perception consciente de la douleur, nécessitant le recrutement d'un réseau de second-ordre codant les aspects attentionnels et motivationnels et interagissant avec les aires sensori-motrices de la matrice nociceptive, et (3) enfin la pleine conscience déclarative de la douleur (ou « conscience étendue ») supportée par un réseau de troisième-ordre pouvant modifier l'expérience douloureuse en fonction des croyances, des émotions et des attentes par interaction avec les deux autres réseaux. La prise de conscience de la douleur n'est pas une construction de type tout-ou-rien, mais plutôt un continuum progressif d'interactions complexes de réseaux cérébraux.

Chapitre III – La perception subjective de la douleur

Historiquement, on croyait que la douleur se manifestait uniquement lorsqu'une lésion était présente et qu'elle était inexistante si l'origine de cette douleur n'était pas trouvée. Les médecins mettaient l'accent sur l'importance des signes physiques sans prendre en compte les symptômes rapportés indiquant la présence de la douleur (Rey, 1998). C'est au XXe siècle que Fleming (1976) s'intéressant à la perception de la douleur, a affirmé qu'une personne pouvait ressentir ou percevoir de la douleur sans qu'une autre personne ne puisse "voir" ou "ressentir" cette douleur, par conséquent, la douleur ne pouvait jamais être exempte de subjectivité. L'une des caractéristiques de la perception somatosensorielle humaine est qu'elle diffère de manière importante d'un individu à un autre. L'intensité ou le caractère désagréable d'une douleur par exemple, est jugé par rapport aux expériences douloureuses antérieures vécues dans toutes leurs diversités. Ainsi, pour un même événement douloureux, certains le percevront comme douloureux et d'autres non (Coghill et al. 2003; Nielsen et al. 2005). Des études sur la perception nociceptive ont signalé des différences non seulement interindividuelles mais aussi intra-individuelles importantes. Pour un seul et même individu, la perception de stimuli douloureux similaires peut varier dans le temps selon son état physiologique et/ou psychologique (Schulz et al., 2011). De plus, ces variations intra-individuelles peuvent se produire sans qu'il y ait de manipulation du contexte (Rosier et al. 2002; Boly et al. 2007 ; Ploner et al., 2010). Ces variations perceptives spontanées ont ainsi été attribuées à des changements dans l'activité neuronale du cerveau (Sapir et al., 2005 ; Boly et al., 2007 ; Hesselmann et al., 2008). En clinique, il est absolument crucial de prendre en compte cette variabilité puisqu'une évaluation de la douleur inexacte peut conduire à une prise en charge inadéquate de la douleur, voire induire en erreur le diagnostic et le traitement (Brown et al., 2011). Aujourd'hui, la perception de la douleur est principalement mesurée en clinique au moyen de l'auto-évaluation avec par exemple, les échelles visuelles analogues (EVA) (Cruccu et al., 2008 ; Haanpää et al., 2011). Cependant, le système de l'auto-évaluation ne peut pas être appliqué aux personnes dont l'état de conscience est altéré (coma, état végétatif ou état de conscience minimale ; Schnakers et Zasler, 2007) ou aux personnes qui sont dans l'incapacité de communiquer de manière fiable la sensation de douleur (Wong et Baker, 1988 ; Herr et al., 2004 ; Buffum et al., 2007). Par ailleurs, la compréhension des processus neurophysiologiques sous-tendant la perception de la douleur est primordiale pour le développement de traitements adaptés (Wager et al., 2013), ce que ne permet pas l'auto-évaluation ou de manière limitée. Par conséquent, le développement d'un outil d'évaluation de la douleur basé sur la neurophysiologie apparaît

absolument nécessaire pour la recherche fondamentale sur la perception de la douleur et les applications cliniques qui en découlent.

1) A la recherche de biomarqueurs de la perception de la douleur

Dans le domaine de la recherche, beaucoup d'études se sont intéressées à l'identification de caractéristiques de l'activité cérébrale qui pourraient servir de biomarqueurs pour mesurer objectivement la douleur (pour revues : Mouraux et Iannetti, 2018 ; Davis et al., 2020 ; Chen, 2021). Ainsi, une variété de corrélats neuronaux de la douleur ont été identifiés en analysant par exemple les potentiels évoqués en EEG ou le signal BOLD en IRMf en réponse à un stimulus nociceptif, permettant l'évaluation de la douleur en se basant sur la neurophysiologie (Huang et al., 2013 ; Wager et al., 2013). Il a été montré par exemple, qu'étant donné qu'il existe une forte corrélation entre l'amplitude et la latence de potentiels évoqués laser (PEL) d'une part, et la perception subjective de la douleur d'autre part, les caractéristiques d'un PEL d'un essai pouvaient être utilisés pour prédire l'intensité de la douleur avec une grande précision (Huang et al., 2013). D'autres études se sont intéressées à l'activité oscillatoire du signal EEG et à son contenu spectral. Les études EEG utilisant la douleur expérimentale, ont constamment trouvé une diminution de l'activité alpha (8-12 Hz) pendant la douleur généralement dans la partie pariéto-occipital du cerveau (Huber et al. 2006 ; Dowman et al. 2008 ; Nir et al. 2012 ; Giehl et al. 2014). Cependant, cette diminution s'est avérée être associée uniquement à l'intensité du stimulus nociceptif, tandis que l'intensité de la douleur subjective était associée à une augmentation des oscillations gamma dans des aires cérébrales traitant les aspects cognitifs et affectifs/motivationnels de la douleur, comme le cortex préfrontal médian (Schulz et al. 2015; Nickel et al. 2017). Par ailleurs, une étude plus récente a montré que la perception subjective de la douleur était associée à des variations de puissance du signal EEG de plusieurs bandes de fréquence telles que l'alpha, le bêta et le thêta à travers la ligne médiane du cerveau, et que pour toutes ces fréquences la puissance du signal était plus faible lorsque le stimulus était douloureux (Bunk et al., 2018).

D'autres études se sont focalisées sur la configuration de l'activité oscillatoire avant même que la stimulation douloureuse ne soit délivrée, en faisant l'hypothèse qu'elle contenait des informations sur le traitement de la perception ultérieure. En effet, il a été mis en évidence que les fluctuations de l'activité cérébrale basale avant un stimulus, pouvaient modifier profondément la perception consciente de ce stimulus externe (Boly et al., 2007 ; Tu et al., 2016). Un tel lien entre l'état pré-stimulus d'une assemblée neuronale et le traitement ultérieur du stimulus a été démontré pour divers domaines cognitifs, tels que l'attention (Thut et al., 2006), la mémoire (Guderian et al., 2009 ; Rutishauser et al., 2010) et également pour la douleur. Par exemple, il a été observé qu'une

augmentation du signal BOLD en pré-stimulation dans le gyrus cingulaire antérieure (ACC) était plus susceptible de provoquer un ressenti très douloureux de la stimulation (Boly et al., 2007). Il a également été constaté que des pics alpha au niveau temporal, avant la stimulation, étaient positivement corrélés à l'intensité de la douleur perçue (Nir et al., 2010). Par ailleurs, une augmentation des fréquences alpha observée dans le cortex sensorimoteur primaire contralatéral en pré-stimulation serait liée à une augmentation de l'évaluation subjective de l'intensité de la douleur (Babiloni 2006). Ces changements spontanés ne concernent pas seulement l'activité oscillatoire mais aussi la connectivité entre les régions (Raichle, 2010 ; Sadaghiani et al., 2010). Ainsi, la connectivité fonctionnelle a été aussi étudiée en pré- et en post-stimulation dans le but de caractériser la perception subjective de la douleur. Il a été observé qu'une activité oscillatoire spécifique au niveau des cortex insulaires bilatéraux ainsi que des schémas de connectivité particuliers étaient corrélés avec la perception subjective de la douleur (Taesler et Rose 2016). Par exemple, une diminution de la connectivité fronto-pariétale pour les sensations douloureuses a été identifiée dans la bande thêta ainsi que dans la bande gamma (28 -32 Hz) (Taesler et Rose, 2016). Une autre étude a montré que l'insula antérieure et le tronc cérébral modulaient négativement la perception de la douleur selon leur connectivité fonctionnelle pré-stimulus (Ploner et al., 2010).

2) Les régions impliquées dans la perception subjective de la douleur

La perception subjective de la douleur reste un phénomène complexe à étudier et l'ensemble des régions impliquées dans son traitement est encore mal connu. D'après la littérature, l'insula antérieure, le gyrus cingulaire antérieur dorsal (dACC), le thalamus et le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) sont probablement les principales régions du cerveau impliquées dans le traitement de l'expérience subjective de la douleur (Apkarian et al., 2005 ; Wager et al., 2013 ; Lui et al., 2008 ; Schnitzler et al., 2000). Le dACC a notamment un rôle clé en intégrant des informations en provenance des régions appartenant au réseau affectif/motivationnel (insula antérieure et thalamus médian), au réseau cognitif/évaluatif (DLPFC) et au réseau moteur (aire pré-motrice supplémentaire, et aire motrice supplémentaire) (Wilcox et al., 2015). Concernant l'insula antérieure, il a été montré que son activation, et non celle de l'insula postérieure, était particulièrement associée à la douleur subjective (Wilcox et al., 2015 ; Craig 2009). Non seulement l'activité neuronale de l'insula antérieure au sein du réseau cérébral de la douleur représente un déterminant important de l'expérience de la douleur, mais aussi, et surtout, sa connectivité fonctionnelle à d'autres zones cérébrales pertinentes, comme évoqué plus haut (Ploner et al., 2011). De plus, il est connu que l'insula antérieure est connectée fonctionnellement avec l'insula postérieure et S2, (toutes deux impliquées dans les aspects sensori-

discriminatifs du traitement de la douleur), ainsi qu'avec les régions impliquées dans la réponse affective à la douleur (amygdale, dACC et thalamus médian) et les régions cognitives/évaluatives (DLPFC) (Wilcox et al., 2015 ; Wiech et al., 2014 ; Rempel-Clower, 2007). Décrite comme une zone de convergence des informations en provenance de l'insula postérieure et de l'amygdale (Bastuji et al., 2018), l'insula antérieure est ainsi essentielle pour relier les régions impliquées dans le traitement des informations sensorielles/discriminatives avec les régions impliquées dans l'attribution de la composante émotionnelle de la douleur. Par ailleurs, l'amygdale semble aussi être une des régions susceptibles de jouer un rôle dans la perception subjective de la douleur. En effet, certaines études ont montré que le degré d'activation de l'amygdale était associé à l'évaluation subjective de la douleur (Schneider et al., 2001 ; Bornhovd et al., 2002). Son implication dans le traitement des émotions a été largement étudié en premier lieu (LeDoux, 2003 ; Costafreda et al., 2008 ; Simic et al., 2021), mais depuis une vingtaine d'années les recherches se sont intéressées à son rôle dans le traitement d'informations douloureuses et elle a été identifiée comme un élément clé de la matrice douleur, au carrefour entre les dimensions sensorielles et affectives de la douleur (pour revue voir Veinante et al., 2013).

Objectif de l'étude

Les différentes études sur la douleur ne font pas encore consensus quant aux marqueurs et régions associées à sa perception subjective. L'objectif de la présente étude était d'identifier, grâce à des enregistrements intra-cérébraux chez l'Homme, les régions impliquées dans la perception subjective de la douleur et les marqueurs électrophysiologiques associés.

Pour ce faire, nous avons choisi un mode de stimulation nous permettant de dissocier l'activation des voies nociceptives (voir chapitre I) de la perception de douleur. Dans la littérature, il a été mis en évidence que l'utilisation d'un laser YAP activant spécifiquement le faisceau spinothalamique donnait lieu à des perceptions très variables, allant d'une douleur franche à une faible perception chez les sujets stimulés alors même que l'intensité de stimulation était maintenue constante au seuil nociceptif (Pomares et al., 2013 ; Ploner et al., 2010). Il s'agit d'un phénomène largement observé qui peut trouver néanmoins son explication à un niveau périphérique, par exemple en raison des pigments de la peau, de la densité des fibres nociceptives activées, des seuils de décharge des nocicepteurs, ou bien alors selon certains paramètres du faisceau laser qui peuvent changer d'une stimulation à l'autre (Plaghki et Mouraux, 2003). Le but méthodologique dans cette étude était par conséquent d'utiliser le laser pour stimuler les voies ascendantes nociceptives en contrôlant que la stimulation en périphérie soit la plus stable possible afin de s'affranchir des variabilités de perception

liées aux phénomènes cités ci-dessus. Ainsi, une fois cette stabilité de stimulation en périphérie assurée, il était alors possible d'isoler les paramètres qui, au niveau cérébral, sous-tendaient des variations subjectives de la perception.

Il a été présenté précédemment que la perception subjective pouvait dépendre de la façon dont l'information nociceptive était intégrée par les régions cérébrales appartenant aux réseaux traitant les diverses dimensions de la douleur, ainsi que de l'activité oscillatoire de ces régions en pré-stimulation. Nous avons émis l'hypothèse que les régions des matrices de 2nd et 3^{ème} ordre (voir chapitre II) supportant les aspects émotionnels et motivationnels de la douleur présenteraient des réponses et un contenu spectral différentiels selon la perception douloureuse ou non de la stimulation nociceptive. Les régions de la matrice nociceptive traitant l'aspect sensori-discriminatif ne devraient pas présenter d'activité différente si l'intensité délivrée en périphérie était bien constante.

La perception consciente de la douleur étant le résultat d'interactions dynamiques d'activités neuronales dans des réseaux cérébraux distribués (voir chapitre II), nous avons également étudié la connectivité fonctionnelle pré- et post-stimulation entre ces régions et réseaux, afin d'identifier potentiellement des schémas de connectivité spécifiques à la perception subjective de la douleur.

METHODOLOGIE GENERALE

Dans cette partie sera présentée la méthodologie commune à l'ensemble des études de la thèse. Les méthodes spécifiquement liées à chaque étude seront détaillées au sein des parties concernant les études en tant que telles.

1) Les patients

Tous les patients ont été recrutés dans le service de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie de l'Hôpital Neurologique de Lyon. Il s'agissait de patients souffrants, au moment des enregistrements, d'épilepsies focales réfractaires et pharmaco-résistantes aux traitements médicamenteux actuellement disponibles sur le marché. Ces patients faisaient tous partie d'un protocole chirurgical visant à détruire la zone épileptogène, ce traitement étant à ce jour reconnu comme étant le plus efficace pour mieux contrôler leurs crises (Engel et al.,2012).

Afin de définir une stratégie chirurgicale la plus précise possible, ces patients suivent par conséquent un protocole de Stéréo-électro-encéphalographie (SEEG) avec implantation d'électrodes intra-cérébrales (voir paragraphe suivant « Implantation des électrodes »). Le choix des régions cérébrales à implanter est déterminé par les données obtenues par la vidéo-EEG de scalp réalisée en amont de la SEEG, par un examen avec une FDG TEP (Fluoro-Desoxy-Glucose Tomographie par Emission de Positons) mettant en évidence les zones en hypométabolisme intercritique, et un SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) critique, fournissant des données sur les zones présentant des modifications du débit sanguin cérébral lors d'une crise.

Une fois les électrodes implantées selon un schéma précis, unique pour chaque individu, les patients restent en observation à l'hôpital pour une durée de 10 à 15 jours, séjour pendant lequel leur EEG intra-cérébral ainsi qu'une vidéo sont enregistrés en continu, de jour comme de nuit. Les patients sont alors sous traitement mono, ou bi- anticonvulsivant avec des doses quotidiennes au minimum de leur posologie thérapeutique habituelle, le but étant d'enregistrer leurs crises. Des potentiels évoqués couplés à des séances de stimulations électriques sont réalisés comme examens de routine durant leur séjour. Les potentiels évoqués sont de nature variable selon les régions implantées : auditifs, somesthésiques ou nociceptifs et plus rarement visuels. Les électrodes implantées ne permettent pas seulement l'enregistrement de l'activité cérébrale, elles peuvent également délivrer des stimulations électriques très focales dans des régions cérébrales pertinentes pour le patient. Le but de ces stimulations électriques est de compléter le bilan exploratoire des patients en reproduisant les manifestations cliniques observées lors des crises permettant alors d'affiner la localisation de la ou des zone(s) épileptique(s).

En totalité, 30 patients (moyenne d'âge 29 ± 8 ans, 16 femmes) ont été recrutés pour notre étude, en fonction de la localisation de leurs électrodes intracérébrales. Le Comité Éthique local et national a approuvé cette étude (CPP Sud Est IV n°2006-A00572-49 et Ile de France XI n°2017-A00464-49).

2) Implantation des électrodes

L'implantation des électrodes intracérébrales a été réalisée selon un protocole préalablement déterminé par une équipe d'épileptologues et de neurochirurgiens de l'Hôpital Neurologique de Lyon. Cette chirurgie pratiquée depuis 1995 à Lyon utilise la technique stéréotaxique de Talairach et Bancaud (1973) sous anesthésie générale. Dans un premier temps, une IRM et une angiographie cérébrale ont été réalisées et superposées afin d'éviter les lésions des vaisseaux sanguins et les hémorragies lors de l'implantation des électrodes intracrâniennes. Ensuite, les électrodes ont été implantées orthogonalement par rapport à la ligne médiane en utilisant la grille stéréotaxique de Talairach en fonction des régions épileptogènes présumées de chaque patient (Guénot et al., 2001 ; Isnard et al., 2018). Chaque électrode comporte 10 à 15 plots d'enregistrement de 2 mm de long, séparés de 1,5 mm des uns des autres, et peut être laissée en place jusqu'à 15 jours.

3) Localisation anatomique des plots des électrodes

Une reconstruction anatomique a été réalisée pour déterminer la localisation des plots des électrodes dans les régions cérébrales du patient en utilisant deux procédures différentes en fonction des caractéristiques physiques de ces plots. Chez 10 patients implantés avant 2010, les plots en acier inoxydable étaient incompatibles avec l'IRM. Dans ces cas, les radiographies du crâne post-implantation à l'échelle 1:1 réalisées dans le cadre stéréotaxique de Talairach et Tournoux (1988) ont été superposées à l'IRM à l'échelle 1:1 pré-implantatoire. Cela permet de repérer chaque plot sur l'IRM et de déterminer ses coordonnées (logiciel MRICron ; Rorden et Brett, 2000) pour chaque patient. Chez les autres patients plus récents, les électrodes implantées étaient compatibles avec l'IRM et les plots ont pu être visualisés directement sur les IRM 3D postopératoires. Dans les deux cas, les IRM ont été acquises sur un scanner Siemens Avanto 3-Tesla en utilisant une séquence MPRAGE 3D avec les paramètres suivants : TI/TR/TE 1100/2040/2,95 ms, taille du voxel : $1 \times 1 \times 1$ mm³, FOV = 256 x 256 mm². Les plots des électrodes ont été cartographiés dans l'espace stéréotaxique standard (Institut neurologique de Montréal, MNI) en traitant les données IRM avec Statistical Parametric Mapping

(SPM12 - Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Les images anatomiques T1-3D avant et après l'implantation ont été co-registrées et normalisées par rapport au modèle de cerveau MNI. La localisation des électrodes a ensuite été effectuée à l'aide d'un atlas régional (WFU Pickatlas v3 ; Maldjian et al., 2003) dans MRIcro.

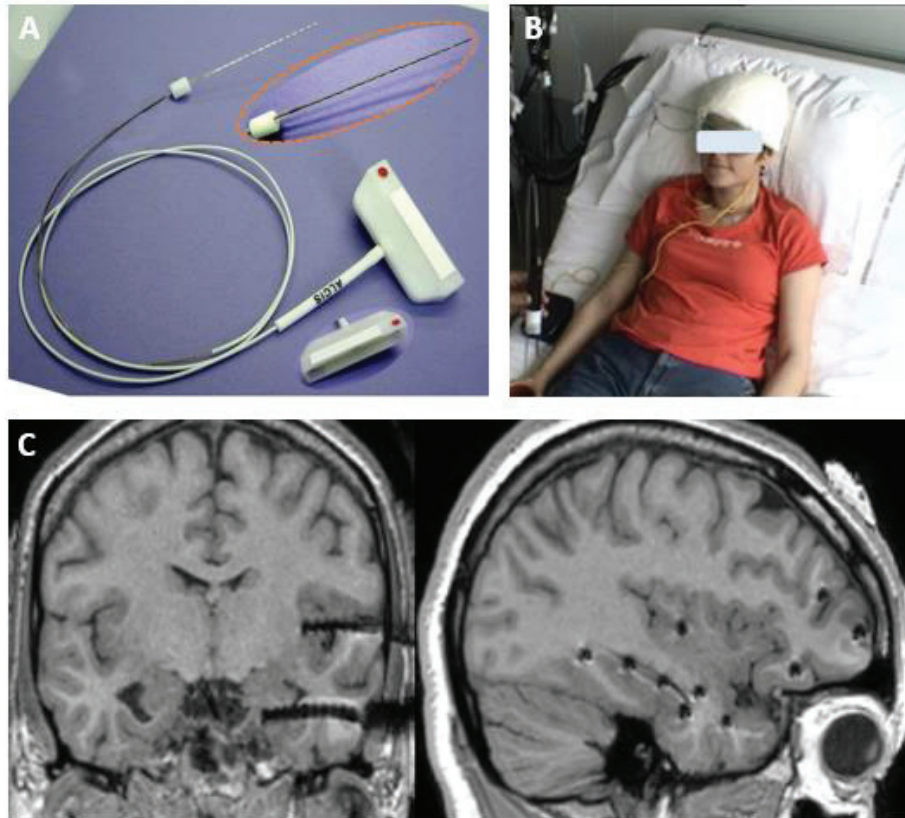


Figure 9 : (A) : Electrode d'enregistrement intracérébrale. (B) : Patiente dans son lit d'hôpital portant une capeline (bandages) enveloppant les électrodes implantées reliées à un système d'enregistrement sEEG. (C) : IRM post-implantatoire sur laquelle sont visibles les électrodes intracérébrales implantées chez un patient (coupe coronale à gauche et coupe sagittale à droite). Il est à noter que la taille apparente des électrodes sur l'IRM est largement supérieure à sa taille réelle, le diamètre réel de chaque électrode étant de 1,2 mm seulement.

La localisation des plots des électrodes a permis d'identifier 19 régions (voir tableau 1) et de réaliser des analyses préliminaires. Cependant, certaines régions n'avaient pas un nombre assez important d'implantations pour que les résultats puissent être représentatifs et interprétables. Ainsi les régions présentant moins de 8 implantations ont été exclues des analyses. L'ensemble des analyses qui ont été réalisées et qui sont présentées dans les différentes études de cette thèse portent donc sur 10 régions d'intérêts (voir tableau 1 et figure 10).

Tableau 1 : Récapitulatif du nombre d'implantations par régions.

<i>Régions</i>	<i>Nombre d'implantations</i>
Aire 7	4
Aire motrice supplémentaire (SMA)	6
Amygdale	16
Cortex moteur primaire (M1)	5
Cortex orbito-frontal (OFC)	14
Cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC)	7
Cortex somatosensoriel (S1)	4
Gyrus cingulaire antérieur (ACC)	9
Gyrus cingulaire médian (MCC)	9
Gyrus cingulaire postérieur (PCC)	13
Hippocampe	22
Insula antérieure	14
Insula postérieure	26
Opercule frontal	10
Opercule pariétal	10
Périgénuai	4
Précuneus	4

Les régions en gras sont les régions sélectionnées pour les analyses car possédant plus de 8 implantations.

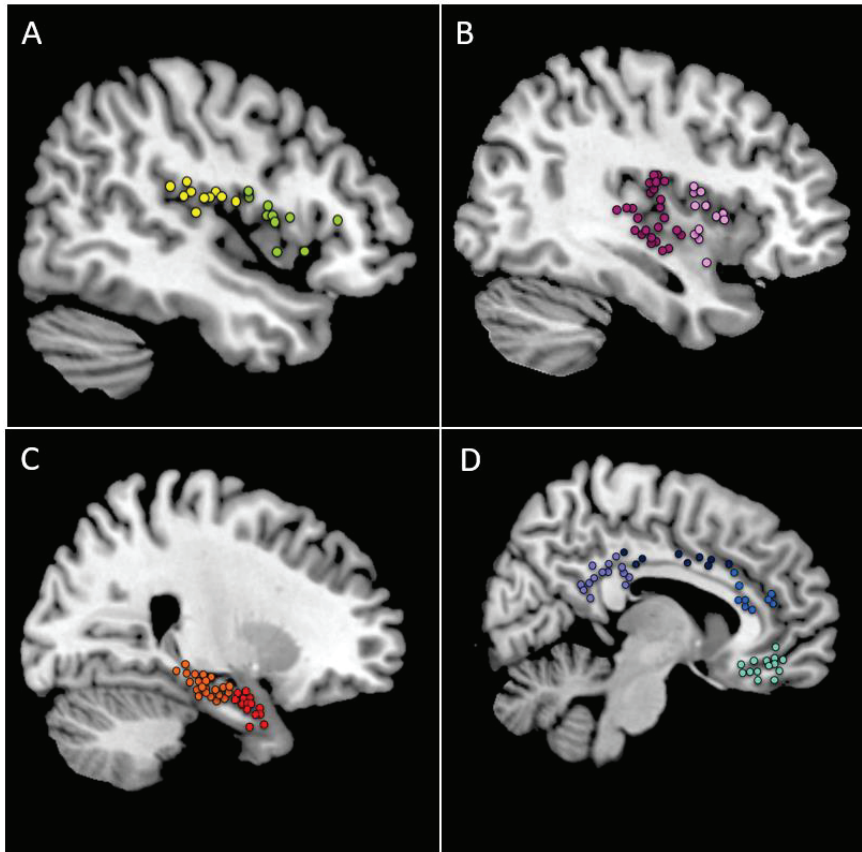


Figure 10 : Localisation des plots des électrodes utilisés dans chaque région, représentés sur un modèle de cerveau MNI en coupe sagittale. (A) : Opércule pariétal (en jaune, n=10) et opércule frontal (en vert, n=10); (B) : Insula postérieure (en violet foncé, n=26) et insula antérieure (en rose, n=14); (C) : Hippocampe (en orange, n=22) et amygdale (en rouge, n=16); (D) : gyrus cingulaire postérieur (en violet clair, n=13), médian (en bleu foncé, n=9) et antérieur (Bleu, n=9) et le cortex orbitofrontal (vert, n=14). La localisation exacte de chaque plot a été vérifiée sur les coupes d'IRM appropriées de chaque patient.

4) Enregistrement et analyse du signal électro-encéphalographique

L'EEG a été enregistré en continu au niveau des différents plots des électrodes implantées (de 96 à 128 plots selon les patients) et à une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Le signal a été amplifié puis filtré (0.33–128 Hz; –3 dB, 12 dB/octave) (Micromed SAS®, Mâcon, France) pour être ensuite stocké dans un disque dur pour les analyses sur le logiciel BrainVision Analyzer 2.2 (Brain Products®, Munich, Germany). Pour l'ensemble des analyses électrophysiologiques effectuées ultérieurement (voir les détails dans chaque étude correspondante), un montage référentiel a été utilisé. Dans ce type de montage, une différence de potentiel est mesurée entre un plot d'une électrode d'intérêt et un plot d'une électrode de référence neutre, contrairement aux montages bipolaires où la différence de potentiel est mesurée entre deux plots contigus d'une même électrode. Une référence commune à toutes les électrodes permet de les comparer entre elles. Dans notre cas,

la référence a été choisie selon les patients, parmi les plots d'enregistrement situés dans l'os ou dans la substance blanche.

5) *Protocole expérimental*

Les potentiels évoqués laser faisant partie intégrante des examens de routine effectués par les patients lors de leur séjour hospitalier, nous avons simplement adapté cet examen à notre protocole afin de perturber le moins possible les patients. Nous leur avons demandé d'évaluer l'intensité perçue de chaque stimulation délivrée par le laser, une par une (voir ci-dessous).

5.1) Le laser

Le laser utilisé dans cette étude est un laser Nd:YAP (Yttrium Aluminium Perovskite ; longueur d'onde 1,34 μm ; El.En.[®], Florence, Italie) émettant un rayonnement électromagnétique au niveau des couches superficielles de l'épiderme ce qui active alors des récepteurs polymodaux en augmentant la température au-delà de 43°C de manière brève et rapide. L'intérêt de ce laser est qu'il active de manière sélective les fibres A δ et C (Bromm et Treede, 1984) sans activation concomitante des fibres A β , se rapportant aux sensations tactiles. Ce sont les réponses corticales correspondantes à cette activation qui sont appelées « potentiels évoqués laser » (PEL) (Kakigi et al., 2005 ; Cruccu et al., 2008).

Lors de notre étude, des impulsions de chaleur nociceptive rayonnante d'une durée de 5 ms et de diamètre 6mm, ont été délivrées avec ce laser. Les patients rapportaient alors une sensation de piqûre vive et précise, comme une piqûre d'épingle, caractéristique de la stimulation des fibres A δ (LaMotte et al., 1982). Ces paramètres de stimulation sont optimaux pour activer les fibre A δ sans pour autant activer les fibres C (Treede et al., 1995 ; Cruccu et al., 2003).

5.2) Evaluation des stimulations laser

Après chaque stimulation laser, les patients devaient évaluer leur ressenti sur une Echelle Visuelle Analogue (EVA) (voir paragraphe 5.3 – '*Protocole détaillé de l'étude générale*'). Cette échelle est une échelle de réponse psychométrique utilisée pour mesurer certaines caractéristiques subjectives liées à une pathologie, des symptômes, ou une perception. Utilisée pour la première fois en 1921 par Hayes et Patterson (Couper et al., 2006) elle sert souvent en recherche clinique et a été rapportée comme une mesure valide et fiable de l'intensité de la douleur (Price et al., 1983). L'EVA est par définition sans classe, ce qui signifie qu'elle permet théoriquement un nombre infini de gradations

entre les points d'extrémité. Cela permet donc un degré de résolution élevé et la possibilité de nuances dans l'évaluation sans être contraint de proposer une réponse dans des catégories prédéfinies (Freyd et al., 1923 ; Klimek et al., 2017). Ainsi, avec cette échelle, même des changements infimes perçus par les patients peuvent être distingués les uns des autres.

L'EVA utilisée dans cette étude (figure 11) est une ligne droite horizontale de 10 cm, avec des bornes définies telles que le 0 à l'extrémité gauche correspond à « aucune sensation », et le 10 à l'extrémité droite correspond à « douleur maximale » décrite comme l'intensité pour laquelle le patient refuserait de poursuivre l'expérience. Le seuil douloureux est fixé à 4 cm de l'extrémité gauche. Cette échelle historique a été utilisée en 1977 par le médecin Jean-Claude Willer qui avait fixé le seuil à 4 pour avoir plus de marge coté douleur permettant ainsi une plus grande précision pour l'évaluation des stimulations perçues comme douloureuses. Concrètement, le patient marque sur la ligne le point qui selon lui représente son ressenti et la cotation est déterminée en mesurant en cm de l'extrémité gauche de la ligne au point marqué par le patient.

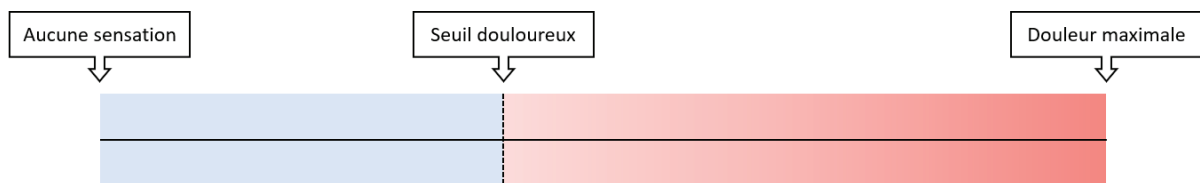


Figure 11 : Echelle Visuelle Analogue présentée aux patients lors de l'étude.

5.3) Protocole détaillé de l'étude générale

Détermination des seuils nociceptifs des patients : Le seuil nociceptif est défini comme l'intensité la plus faible pour laquelle 50% ou plus des stimuli sont ressentis comme douloureux. Différentes intensités laser ont été testées en montant ou descendant la valeur de l'intensité de façon aléatoire. Pour chaque intensité testée, trois stimuli consécutifs étaient délivrés, le patient devant donner une cotation de l'intensité perçue pour chaque stimulation. Chez tous les patients, la détermination des seuils nociceptifs a été obtenue avec un diamètre de faisceau de laser de 4-5 mm et des valeurs d'énergie de faisceau variant de 60 à 100 mJ/mm² (figure 12), ce qui se situe dans la fourchette habituelle obtenue dans notre laboratoire pour une population beaucoup plus importante de sujets et rapportée par d'autres équipes utilisant des lasers Nd:YAP (Cruccu et al., 2008). Ces paramètres ont

été validés comme étant capables d'activer spécifiquement le système spinothalamique chez l'humain (Garcia-Larrea et al., 2010 ; Perchet et al., 2012).

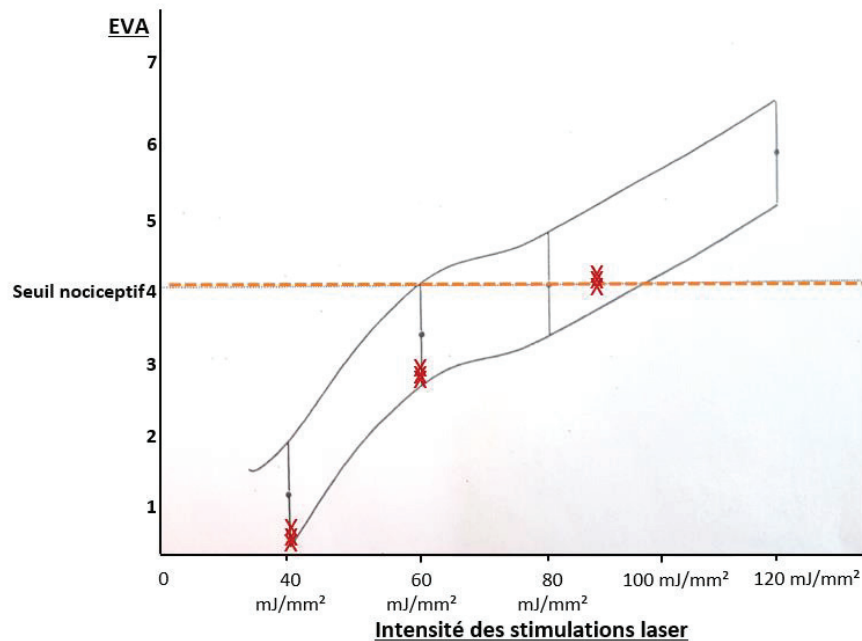


Figure 12 : Courbe normative permettant de déterminer pour un patient l'intensité à laquelle il atteint son seuil nociceptif et si celui-ci est dans les normes. Exemple du patient 11 pour lequel sa cotation sur l'EVA pour une intensité de stimulation donnée est marquée d'une croix rouge. Son seuil nociceptif est atteint pour une intensité de 90mJ/mm².

Phase expérimentale : Une fois que le seuil nociceptif a été déterminé pour chaque patient, la phase expérimentale a pu commencer. L'EEG des patients était enregistré en continu et l'intensité des stimulations laser était **fixée à leur seuil nociceptif** déterminé en amont. L'ensemble des stimulations (de 15 à 20) ont été délivrées sur le dos de la main, au niveau du territoire cutané du nerf radial comme communément effectuées en clinique. Cette zone a une densité de récepteurs nociceptifs importante (Lauria, 1999 ; McArthur et al., 1998), et l'ensemble des études réalisées chez des patients implantés au sein de notre laboratoire depuis plus de 20 ans a été effectué avec des stimulations laser dans ce même territoire cutané (voir par ex : Frot et al., 1999 ; Frot et al. 2014, Bastuji et al. 2016a, Bastuji et al., 2018). Les stimulations ont été délivrées systématiquement sur la main controlatérale à l'implantation des électrodes intra-cérébrales (pour un patient donné), afin d'obtenir les réponses évoquées les plus précoces et de plus grandes amplitudes dans nos régions d'intérêt. Si le patient avait des électrodes implantées dans les deux hémisphères cérébraux, nous avons stimulé ses deux mains. Dans ce cas de figure, les réponses dans les deux hémisphères ont alors été observées. Nous avons

conservé pour la suite des analyses les réponses correspondant à celles de l'hémisphère pour lequel les potentiels évoqués laser étaient les plus amples, les mieux synchronisés, avec le meilleur rapport signal/bruit et présentant le moins de perturbations électrophysiologiques d'origine épileptique. Entre deux stimuli successifs, le faisceau laser était légèrement décalé sur la surface de la peau pour éviter la sensibilisation, la fatigue des nocicepteurs périphériques (Greffrath et al., 2007) et les lésions cutanées. L'intervalle inter-stimulus était variable et aléatoire, la plupart du temps en raison des artefacts d'origine épileptiques perturbant la qualité du signal. Les stimulations laser étant délivrées une par une de façon manuelle, nous pouvions choisir de stimuler le patient lorsque les perturbations épileptiques étaient absentes. En moyenne elles ont été délivrées toutes les $18,4 \pm 7$ secondes.

Les patients n'étaient pas prévenus que l'intensité de la stimulation était maintenue constante au cours de l'expérience et il leur a été demandé d'évaluer l'intensité de chaque stimulation en faisant une marque au crayon sur l'EVA (voir 5.2 - '*Evaluation des stimulations laser*') imprimée sur une feuille devant eux. Aucune instruction particulière ne leur a été donné concernant le temps de réponse pour évaluer chaque stimulation. Les stimulations évaluées en dessous de 4 sur l'EVA ont été considérées comme non douloureuses (ND), et toutes celles évaluées à 4 ou au-dessus ont été considérées comme douloureuses (D).

6) *Analyses statistiques*

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel JASP® (version 0.16.1.0). Le niveau de significativité a été fixé à $p < 0,05$ (corrigé par Greenhouse-Geisser si nécessaire). Les détails des différentes analyses statistiques effectuées pour chaque étude de façon spécifique seront donnés dans les parties correspondantes.

Présentation des études et résultats

ETUDE 1 : Etude comportementale

Cette première partie s'est focalisée sur les données comportementales obtenues chez les patients au cours de l'expérience. Comme mentionné dans le chapitre III de l'Introduction, il a déjà été rapporté dans la littérature une grande variabilité de ressenti pour des stimulations nociceptives laser délivrées au seuil (Pomares et al., 2013 ; Ploner et al., 2010). Notre protocole nous a permis de quantifier cette variabilité de perception dans notre population de patients.

1) *Analyses des données comportementales*

➤ Quantification du temps de réponse

Comme spécifié dans le paragraphe 5.3 '*Protocole détaillé de l'étude générale*', aucune instruction particulière n'a été donnée aux patients concernant le temps de réponse pour évaluer chaque stimulation. Afin de quantifier ce temps de réponse, nous avons chronométré pour chacun d'entre eux la durée entre le moment où la stimulation a été délivrée et le moment où le patient évalue son ressenti sur l'EVA.

Afin d'évaluer si le temps de réflexion pour coter une stimulation était influencé par le ressenti de la stimulation précédente, nous avons effectué une analyse de corrélation entre deux paramètres : (1) le temps de cotation de la stimulation N et (2) la variabilité du ressenti du patient comparé à la stimulation précédente. La variabilité du ressenti a été définie comme la différence de cotation sur l'EVA entre la stimulation N et la stimulation N-1.

➤ Cotations des intensités

Comme spécifié dans le paragraphe 5.2.- '*Evaluation des stimulations laser*', la distance en centimètres entre l'extrémité gauche de l'EVA et le point marqué par le patient a été mesurée. Ainsi, chaque stimulation a été associée à une cotation comprise entre 0 et 10, et un diagramme de répartition du nombre de stimulations laser par cotation a été effectué (voir figure 1.1).

Pour chaque patient, un « profil de cotation » a été réalisé, c'est-à-dire une courbe représentant la cotation sur l'EVA en fonction du numéro d'ordre de la stimulation (voir figure 1.2 et Annexe 2).

2) Résultats

➤ Quantification du temps de réponse

En moyenne, les patients ont évalué leur ressenti $4 \pm 1,9$ secondes après la stimulation. Pour la majorité des patients (64,3%), ce temps de réponse pouvait être très variable (ex pour le patient 7 avec une variation de 2,5 sec au cours des 20 stimulations) alors qu'il était très constant pour d'autres (35,7% des patients), ne variant que d'une demi-seconde en moyenne au cours des stimulations.

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le temps de réponse des patients pour coter une stimulation N et la différence de cotation entre la stimulation N-1 et cette stimulation N.

➤ Cotations des intensités

Distribution des cotations : La distribution des cotations pour toutes les stimulations de l'ensemble des patients est illustrée sur la figure 1.1. Il a été montré que 60% des stimulations ont été perçues comme douloureuses et 40% comme non douloureuses. 51% des stimulations ont été évaluées au seuil (proche de 4 sur l'EVA) confirmant que les stimulations délivrées étaient bien calibrées à l'intensité correspondant au seuil nociceptif pour chaque patient et que le fonctionnement de l'EVA a bien été compris par les patients. Cependant, malgré l'intensité de stimulation fixée au seuil nociceptif, 30,8% des stimulations ont été perçues bien en dessous du seuil, entre 0 et 2,5 sur l'EVA, correspondant à une perception très faible et clairement non douloureuse. D'autres stimulations ont été perçues entre 6 et 10 sur l'EVA, traduisant une perception fortement douloureuse, voir insupportable (figure 1.1B). Néanmoins, un très petit nombre de stimulations ont été associées à une cotation supérieure à 7 sur l'EVA (7%).

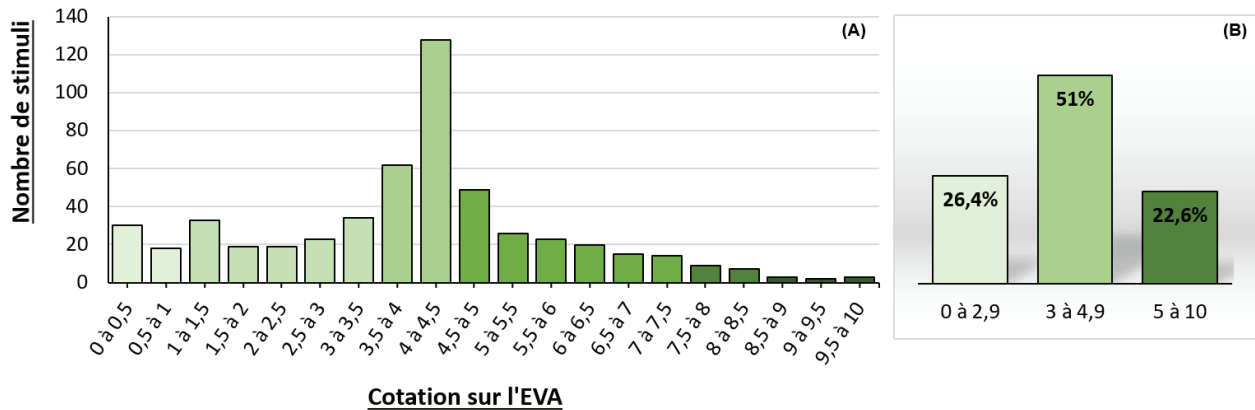


Figure 1.1 : (A) Répartition du nombre de stimulations laser associées à une cotation donnée sur l'EVA par l'ensemble des patients. (B) Pourcentage du nombre de stimulation par catégorie de cotation sur l'EVA.

Dans le cas où, au cours de l'expérience, un patient cotait son ressenti au-dessus de 7 sur l'EVA, la série de stimulation était arrêtée afin de vérifier avec le patient s'il désirait poursuivre l'expérience ou au contraire l'arrêter. Etant donné que l'intensité physique du stimulus était fixée au seuil durant l'expérimentation, elle ne pouvait en aucun cas être modifiée sans induire un biais dans l'expérience. Aucun des patients ayant coté au-dessus de 7 sur l'EVA n'ont cependant souhaité arrêter l'expérience.

Profils de cotation des patients : Seul 23 % des patients ont présenté un profil de cotation qui, même s'il pouvait être variable, n'a pas fluctué entre des perceptions douloureuses et non douloureuses pendant leur session d'enregistrement : 16 % ont évalué tous les stimuli comme douloureux ($EVA \geq 4$, par exemple le patient 30 sur la figure 1.2), 7 % comme non douloureux ($EVA < 4$, par exemple le patient 8 sur la figure 1.2) et 4 % ont évalué tous les stimuli comme étant au seuil nociceptif ($EVA = 4 \pm 0,1$, par exemple le patient 4 sur la figure 1.2). En revanche, la majorité des patients (77 %) ont présenté des profils de cotation très variables, avec des valeurs d'EVA distribuées entre une perception douloureuse et une perception non douloureuse (par exemple, le patient 9 sur la figure 1.2).

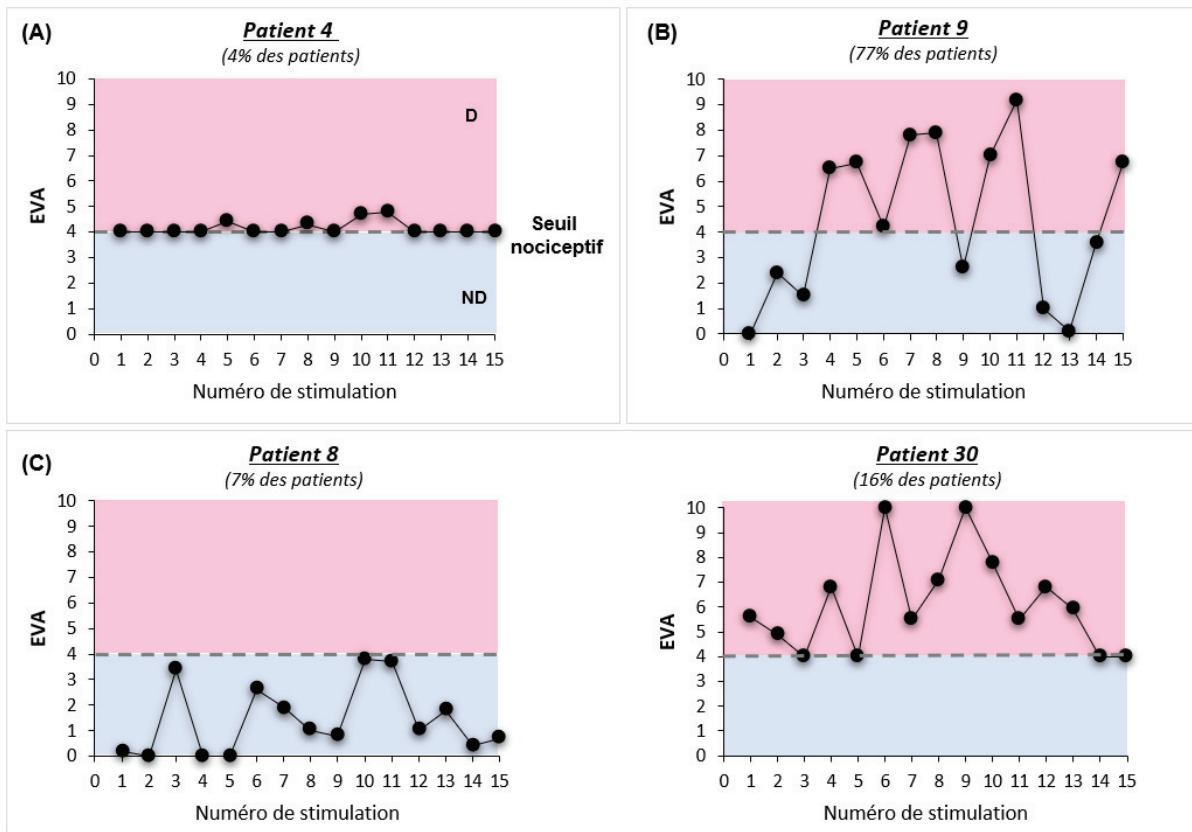


Figure 1.2 : Résultats comportementaux - Exemples de "profils de cotation" parmi les patients. (A) : Exemple de profil de cotation stable avec toutes les stimulations évaluées autour du seuil nociceptif. **(B) :** Exemple de profil de cotation très variable avec des stimulations évaluées comme très douloureuses (EVA > 7) et d'autres non ressenties. **(C) :** Deux exemples de profils de cotation avec toutes les stimulations ressenties comme non douloureuses (Patient 8, EVA < 4) ou douloureuses (Patient 30, EVA ≥ 4).

3) Résumé

Les stimulations laser délivrées au seuil nociceptif ont été correctement et majoritairement évaluées par les patients à une intensité subjective correspondant effectivement au seuil nociceptif (autour de 4 sur l'EVA). Néanmoins, sur une série de stimulations consécutives, seuls 4% des patients restaient stables au niveau de leurs cotations en se maintenant au seuil. Pour la majorité des patients, les profils de cotations étaient variables au cours d'une même série de stimulations et pouvaient pour la plupart (77 %) osciller entre des perceptions douloureuses et non douloureuses.

ETUDE 2 : Etude des réponses évoquées laser

Cette étude avait pour but d'identifier, parmi les régions s'activant en réponse à un stimulus nociceptif (Bastuji et al., 2016a), celles qui intégraient une stimulation d'intensité constante de manière différentielle selon si elle avait été perçue comme douloureuse ou non douloureuse. Pour cela nous nous sommes intéressés aux différents paramètres (latence et amplitude) du potentiel évoqué laser afin d'identifier les variations du signal EEG reflétant cette perception subjective. Nous avons fait l'hypothèse que les régions membres des réseaux du 2^{ème} et 3^{ème} ordre impliquées dans les aspects émotionnels de la douleur, devaient présenter des réponses différentes selon le ressenti subjectif de la stimulation. Au contraire, les régions sensorielles de la matrice nociceptive devaient avoir des réponses identiques que le ressenti soit douloureux ou non, si toutefois l'intensité délivrée en périphérie était bien constante.

1) *Analyses des Potentiels Évoqués Laser*

Le signal EEG a été analysé en potentiels évoqués dans 10 régions d'intérêts (tableau 1 et figure 10), chez les 30 patients de l'étude.

La localisation des plots par région d'intérêt pour chaque patient a été effectuée grâce au logiciel MRicro® comme décrit précédemment dans la partie « *Méthodologie générale - 3) Localisation anatomique des plots des électrodes* ». En moyenne, $2,3 \pm 1,2$ plots étaient implantés dans la substance grise de chacune de nos régions d'intérêt. Par exemple, pour le patient 1, deux plots de la même électrode étaient localisés dans la substance grise de l'insula postérieure. Pour un patient et une région d'intérêt donnés, les PEL ont été analysés sur tous les plots implantés dans la région et le plot enregistrant le PEL avec la plus grande amplitude a été conservé pour la suite des analyses (Figure 2.1). Ce plot est en effet considéré comme étant le plus proche de la source du PEL. Dans le cas où plusieurs plots successifs d'une même électrode présentaient des PEL d'amplitudes similaires, une moyenne du signal EEG de ces plots a été effectuée. Les coordonnées des plots enregistrant les PEL de plus grandes amplitudes sont indiquées dans le tableau 3 pour chaque patient. Si plusieurs plots avaient été sélectionnés car présentant des amplitudes similaires, les coordonnées ont été moyennées.

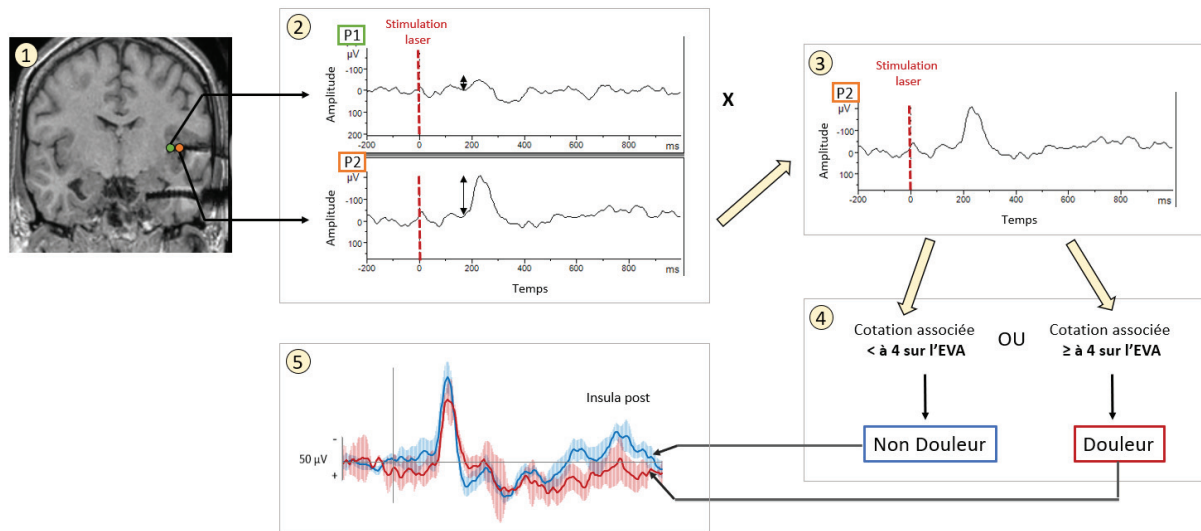


Figure 2.1 : Différentes étapes de sélection des plots pour l'analyse des PEL – exemple d'un patient (1) : Localisation anatomique des plots implantés dans une région. Exemple de deux plots, P1 et P2, implantés dans la substance grise de l'insula postérieure d'un patient. (2) : Visualisation des PEL enregistrés au niveau des plots identifiés, sur une fenêtre de -200 à 1000 ms par rapport à la stimulation, et mesure de l'amplitude des PEL. (3) : Sélection du plot enregistrant le PEL de plus grande amplitude. (4) : Classification du PEL comme étant associé à un ressenti « douloureux » ou « non douloureux » selon la cotation sur l'EVA donnée par le patient pendant l'expérience. (5) : Moyenne de l'ensemble des PEL comparant les PEL associés à la perception non douloureuse (bleu) et douloureuse (rouge) chez ce patient pour une région donnée.

Tableau 3 : Coordonnées MNI (x ; y ; z) des plots enregistrant les PELs les plus amples.

	Insula Post (n=26)	Insula Ant (n=14)	Opércule Pariétal (n=10)	Opércule Frontal (n=10)	OFC (n=14)	Amygdale (n=16)	ACC (n=9)	PCC (n=13)	MCC (n=9)	Hippocampe (n=22)
Patients										
P1	37 ; -13 ; 6					21 ; -4 ; -23		8 ; -41 ; 29		26 ; -17 ; -19
P2	33 ; -13 ; 21		57 ; -13 ; 21			22 ; -6 ; -21		12 ; -34 ; 29		20 ; -11 ; -16
P3	32 ; -9 ; 4					21 ; -5 ; -24	3 ; 27 ; 15			22 ; -19 ; -13
P4	37 ; -18 ; -3		48 ; -23 ; 14					12 ; -53 ; 22	8 ; -35 ; 34	23 ; -25 ; -14
P5	41 ; -10 ; 5				18 ; 31 ; -14	22 ; -3 ; -21	9 ; 41 ; 14			27 ; -18 ; -15
P6	38 ; -21 ; -1	38 ; 3 ; -6			18 ; 37 ; -13	19 ; -3 ; -23				26 ; -21 ; -14
P7	35 ; -8 ; -8		34 ; -26 ; 25	44 ; 4 ; 10		26 ; 2 ; -27		11 ; -46 ; 28		23 ; -30 ; 0
P8	45 ; -4 ; -1							11 ; -48 ; 33		25 ; -29 ; -7
P9	31 ; -20 ; 4						5 ; 40 ; 18	5 ; -24 ; 34	5 ; 41 ; 31	24 ; -7 ; -14
P10	49 ; -13 ; 18	30 ; 2 ; 16					6 ; 34 ; 19	5 ; -27 ; 30	11 ; 32 ; 33	
P11	38 ; -8 ; -8	34 ; 17 ; 7		46 ; 3 ; 14	22 ; 42 ; -6					
P12	34 ; -19 ; 13	32 ; 20 ; 4	32 ; -27 ; 20	48 ; 5 ; 9	19 ; 40 ; -13		6 ; 25 ; 16			
P13	44 ; -15 ; -4	38 ; 3 ; -2			17 ; 26 ; 20					23 ; -14 ; -20
P14	45 ; -17 ; -1		46 ; -3 ; 21			19 ; -2 ; -16			5 ; -38 ; 36	40 ; -27 ; -12
P15	36 ; -16 ; 8	34 ; 11 ; 4		47 ; 11 ; 10					9 ; -29 ; 39	
P16	38 ; -11 ; 8	39 ; 2 ; -5			13 ; 33 ; -23					29 ; -23 ; -21
P17	39 ; -13 ; -5				10 ; 28 ; -18	20 ; 2 ; -26				22 ; -15 ; -22
P18	41 ; -12 ; 1						6 ; 25 ; 23			27 ; -6 ; -17
P19	43 ; -28 ; 7	36 ; 7 ; 8	44 ; -17 ; 20	43 ; -4 ; 19	29 ; 34 ; 0	25 ; -8 ; -18		5 ; -49 ; 17		26 ; -32 ; -9
P20				50 ; 6 ; -3	21 ; 37 ; -14		9 ; 42 ; 10		13 ; 31 ; 32	
P21	37 ; -10 ; -9				16 ; 41 ; -14	30 ; -2 ; -26		10 ; -41 ; 32		23 ; -22 ; -17
P22	45 ; -3 ; -2				16 ; 41 ; -24	26 ; -1 ; -33	7 ; 37 ; 11			21 ; -16 ; -22
P23	39 ; -14 ; -6	38 ; 3 ; -2			24 ; -1 ; -23					28 ; -15 ; -19
P24	47 ; -14 ; 14		48 ; -14 ; 14	58 ; 7 ; 16	21 ; 41 ; -15	21 ; 6 ; -32		11 ; -44 ; 31		25 ; -12 ; -18
P25		35 ; 2 ; 8		-37 ; 28 ; 9	18 ; 25 ; -15	27 ; -6 ; -20	4 ; 21 ; 29		7 ; 7 ; 37	
P26	39 ; -22 ; 8	39 ; 7 ; -14						13 ; -44 ; 29		26 ; -11 ; -21
P27	38 ; -11 ; 11	40 ; 13 ; 2	39 ; -32 ; 24	44 ; 16 ; -1		22 ; -4 ; -21				27 ; -18 ; -17
P28	35 ; -24 ; 8	33 ; 21 ; 5	42 ; -13 ; 20					4 ; -50 ; 24	5 ; -20 ; 36	
P29					18 ; 32 ; -18					27 ; -17 ; -21
P30		33 ; 2 ; 15	42 ; 8 ; 18	51 ; 2 ; 15		20 ; -1 ; -21		6 ; -32 ; 24	4 ; -23 ; 34	
Moy	39 ; -14 ; 4	36 ; 8 ; 3	43 ; -18 ; 20	47 ; 8 ; 10	18 ; 35 ; -15	23 ; -2 ; -23	6 ; 32 ; 17	9 ; -41 ; 28	7 ; -4 ; 35	25 ; -18 ; -16
SEM	0.9 ; 1.2 ; 1.6	0.8 ; 1.9 ; 2.2	2.3 ; 3 ; 1.1	1.8 ; 3 ; 2.2	1.2 ; 2 ; 1.7	0.8 ; 0.9 ; 1.1	0.7 ; 2.7 ; 2	0.9 ; 2.5 ; 1.3	1 ; 11 ; 0.8	0.9 ; 1.5 ; 1.2

L'ensemble du signal EEG enregistré tout le long de l'expérimentation a été découpé en segments de 1200 ms (de 200 ms avant à 1000 ms après la stimulation) afin d'englober le PEL. Les segments présentant des artefacts supérieurs à 250 μ V ont été rejetés des analyses. Des filtres passe-haut de 1Hz, passe-bas de 30 Hz, et un filtre coupe-bande de 50Hz ont été appliqués, ainsi qu'une correction de la ligne de base (de -200 à 0 ms). Puisque les segments ont été découpés en fonction de la stimulation laser délivrée, ils étaient donc chacun associés à une cotation sur l'EVA donnée par le patient. Ainsi, les segments de signal associés à une stimulation cotée <4 sur l'EVA ont été classés comme non-douloureux (ND) et ceux associés à une stimulation cotée \geq 4 sur l'EVA ont été classés comme douloureux (D) (figure 2.1). Pour chaque région, les réponses évoquées ont ensuite été moyennées selon la perception D et ND, la variabilité inter-sujet étant quantifiée par les erreurs standard (SEM) point par point observables sur les courbes de la figure 2.2 (paragraphe 2-'Résultats') illustrant les grandes moyennes.

➤ Mesures de la latence des PEL

La latence du pic le plus ample de la réponse évoquée a été mesurée pour chaque segment de signal associé à une perception, dans chaque région et chez chaque patient (voir Tableau 4) puis elle a été analysée grâce à une ANOVA ayant comme facteurs la perception (D vs ND) et la région. Des tests post-hoc avec correction de Scheffé pour les comparaisons multiples ont été effectués lorsque des effets ou des interactions significatifs ont été trouvés à la suite de l'ANOVA.

➤ Mesures de l'amplitude des PEL

Deux mesures ont été effectuées. La première a consisté à relever l'amplitude du pic le plus ample pour chaque segment de signal associé à une perception (soit D, soit ND) chez chaque patient et dans chaque région. Suite à cette première analyse, nous avons pu constater que certaines régions (par exemple, l'insula postérieure) présentaient des PEL très synchronisés et particulièrement reproductibles entre patients, mais également essais après essais chez un même patient. Dans ce cas, la mesure de l'amplitude selon le pic le plus ample était facilitée. En revanche, pour d'autres régions comme l'amygdale ou l'OFC, les PEL présentaient des réponses avec des variabilités plus importantes et une synchronisation moindre rendant la détection du pic plus complexe et moins précise. Afin de s'affranchir de cette problématique pouvant entraîner des biais de mesures, une deuxième mesure de

l'amplitude a été réalisée en découpant le signal en fenêtre de temps et en calculant l'amplitude moyenne du signal au sein de chaque fenêtre temporelle (voir ci-dessous).

Mesure de l'amplitude du pic le plus ample du PEL

Pour chaque région chez chaque patient, l'amplitude entre le début de la réponse (« l'onset ») et le pic le plus ample du PEL a été relevée. Les moyennes des amplitudes pour chaque région sont indiquées dans le tableau 4. Afin d'analyser les variations des amplitudes des PEL à la fois en fonction de la perception et de la localisation, une ANOVA a été réalisée avec comme facteurs la perception (D vs ND) et la région (10 régions en tout). Des tests post-hoc avec correction de Scheffé pour les comparaisons multiples ont été effectués lorsque des effets ou des interactions significatifs ont été trouvés à la suite de l'ANOVA.

Mesure de l'amplitude du PEL par fenêtres de temps

Trois fenêtres de temps de 300 ms chacune ont été définies sur la seconde après la stimulation : de 0 à 300 ms, de 300 à 600 ms et de 600 à 900 ms. La première fenêtre (0-300 ms) a été choisie pour englober la réponse évoquée des régions insulaires. Celle-ci étant très synchronisée d'essai en essai, elle présente peu de variabilité et est connue pour être enregistrée dans les 300 ms suivant la stimulation (Frot et al., 1999, 2014 ; Ohara et al., 2004 ; Bastuji et al., 2016a). Les trois autres fenêtres temporelles ont ensuite été rendues équivalentes pour analyser le maximum de signal possible sur la seconde post-stimulation et pouvoir comparer les fenêtres entre elles. L'amplitude du PEL au sein de ces fenêtres a été moyennée pour chaque région (Tableau 5).

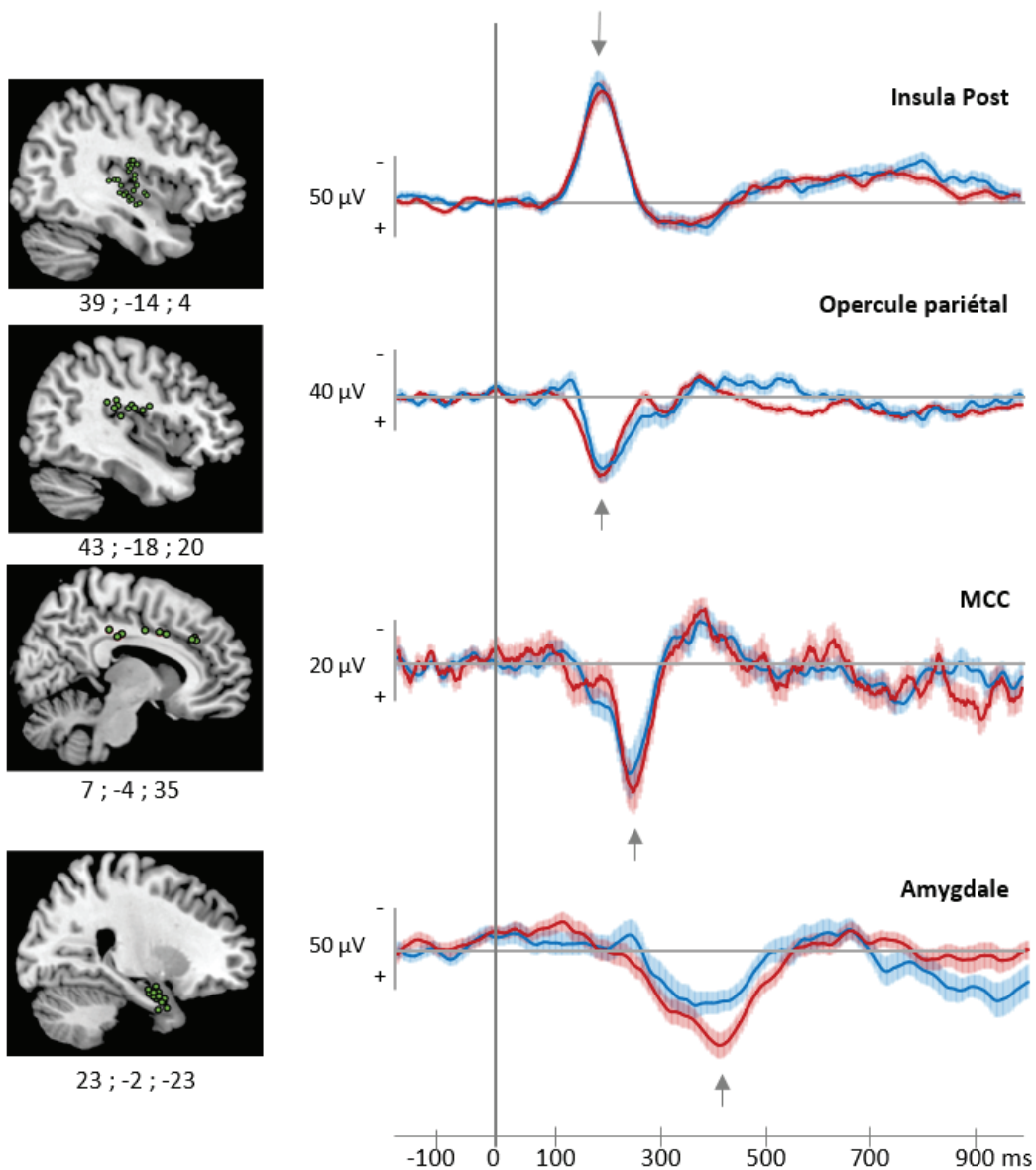
Des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisées pour évaluer l'effet de la perception (D vs ND) et de la fenêtre de temps (0-300 ms ; 300-600 ms ; 600-900 ms) sur l'amplitude des PEL dans chaque région. Des tests post-hoc avec correction de Holm ont été effectués lorsque des facteurs ou une interaction atteignaient la significativité après l'ANOVA.

Pour ces analyses d'amplitudes par fenêtres de temps, nous avons choisi deux façons différentes de dissocier les perceptions D et ND. Dans un premier temps, nous avons séparé ces deux types de perceptions comme décrit précédemment (voir paragraphe 1-*'Analyse des potentiels évoqués'*, page 50), c'est-à-dire que tous les PEL correspondants aux stimulations cotées <4 sur l'EVA étaient classés comme PEL associés à une perception ND et tous les PEL correspondants aux stimulations cotées ≥4 sur l'EVA étaient classés comme PEL associés à une perception D. Dans un deuxième temps, nous nous

sommes intéressés aux perceptions « franches », c'est-à-dire sans ambiguïté concernant un ressenti soit douloureux, soit non douloureux. Nous avons donc conservé uniquement les PEL correspondant à des cotations extrêmes, soit dans la catégorie « douleur » (cotations ≥ 5) soit dans la catégorie « non-douleur » ($0,1 \leq$ cotations $\leq 2,9$). Nous souhaitons ainsi nous affranchir d'un éventuel biais lié à l'incertitude des patients quant à la cotation de stimulations ayant une intensité proche du seuil.

2) Résultats

Les grandes moyennes des réponses évoquées des 10 aires corticales analysées sont illustrées dans la figure 2.2 ci-dessous.



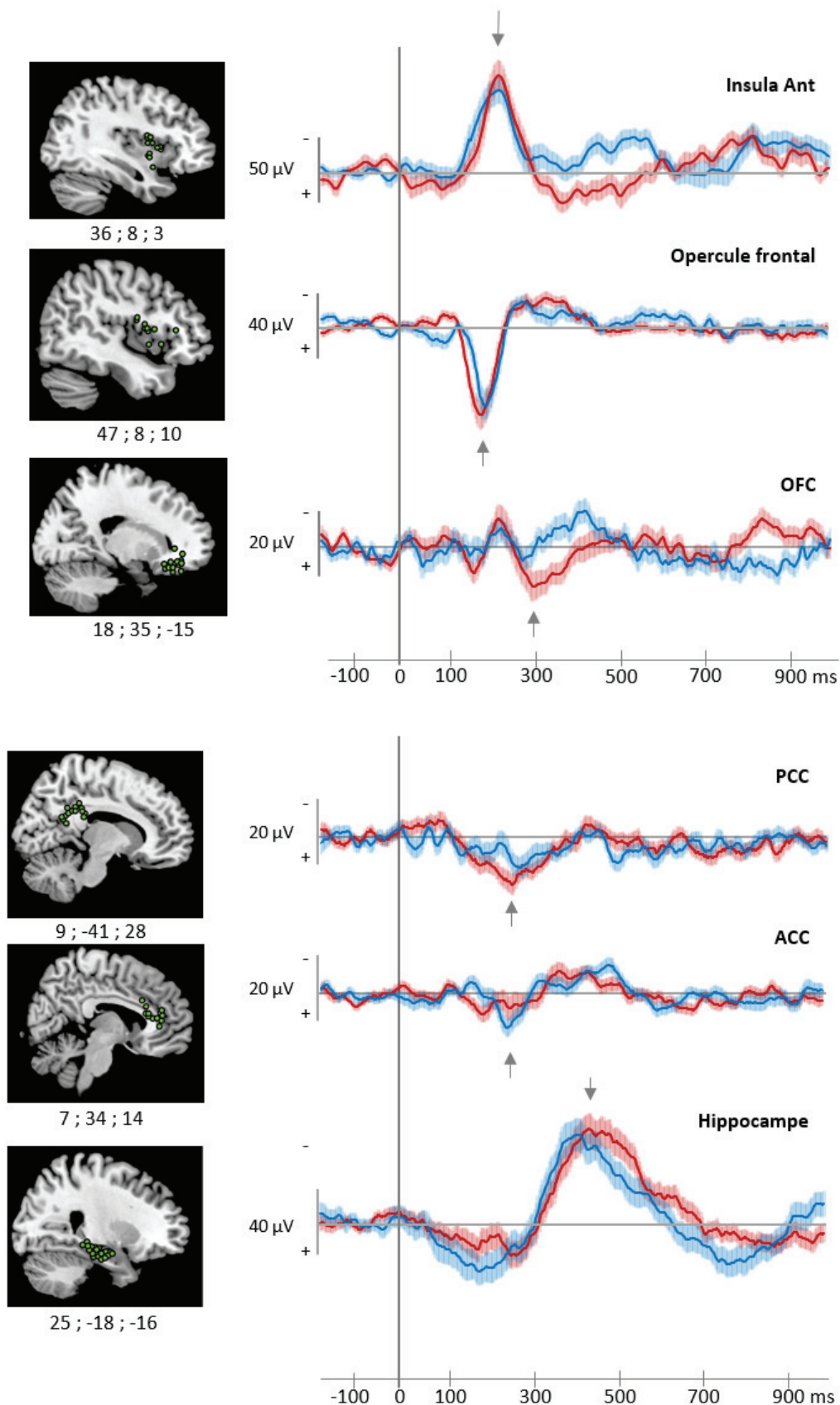


Figure 2.2 : Potentiels évoqués laser enregistrés dans les 10 régions étudiées selon si le ressenti de la stimulation était douloureux (en rouge, EVA \geq 4) ou non douloureux (en bleu, EVA < 4). Gauche : Localisation des plots d'enregistrement des électrodes représentée sur les modèles de cerveau MNI. La moyenne des coordonnées MNI (x ; y ; z) des plots est indiquée sous l'IRM pour chaque région. Droite : grandes moyennes des réponses évoquées laser enregistrées dans l'insula postérieure (n=26), l'opercule pariétal (n=10), le MCC (n=9), l'amygdale (n=16), l'insula antérieure (n=14), l'opercule frontal (n=10), l'OFC (n=14), l'ACC (n=9), le PCC (n=13), et l'hippocampe (n=22) en montage référentiel. Les flèches grises indiquent le pic de plus grande amplitude de chaque potentiel évoqué laser. Les barres d'erreurs correspondent aux erreurs standard (SEM) point par point.

➤ Latences

L'ANOVA effectuée sur les latences des PEL, a montré un effet significatif du facteur région ($F_{(9,170)}=96.6$; $p<0.001$) sans montrer d'effet de la perception ($F_{(1,170)}=0.19$; $p=0.7$) ou de l'interaction région*perception ($F_{(9,170)}=1.3$; $p=0.2$). La réalisation de contraste a permis de distinguer trois groupes où toutes les régions d'un groupe donné ont des latences qui diffèrent significativement de toutes les régions des deux autres groupes (Grpe 1-2 : $t_{(170)} = -4.1$; $p<0.001$; Grpe 1-3 : $t_{(170)} = -7.1$; $p<0.001$; Grpe 2-3 : $t_{(170)} = 3.3$; $p=0.001$). L'insula postérieure et antérieure, les opercules pariétaux et frontaux, ainsi que le MCC forment un premier groupe avec les latences de PEL les plus précoces. Un deuxième groupe avec des latences intermédiaires comprend l'ACC, le PCC et l'OFC, puis un troisième groupe avec des latences tardives inclue l'amygdale et l'hippocampe (figure 2.4).

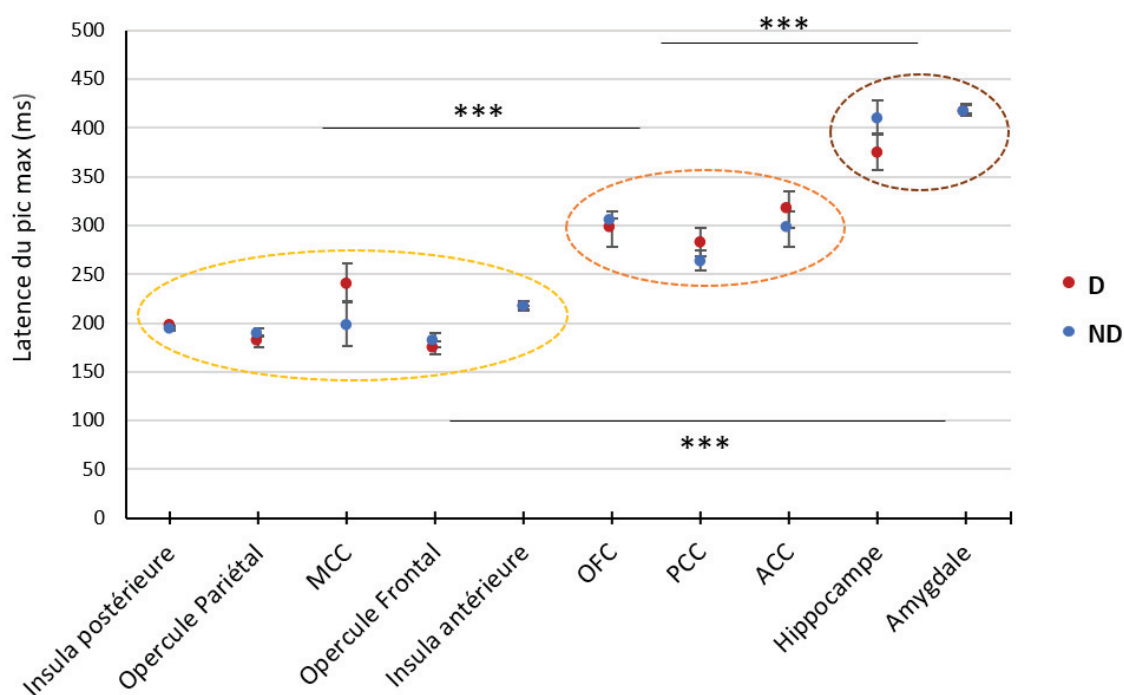


Figure 2.4 : Latences moyennes des PEL dans chacune des régions selon le ressenti douloureux (rouge) ou non (bleu). Trois groupes se distinguent : Jaune : latences précoces, Orange : latences intermédiaires et Marron : latences tardives. *** $p<0.001$

➤ Amplitudes

Amplitude du pic le plus ample du PEL

L'ANOVA effectuée sur l'amplitude du pic le plus ample du PEL a montré un effet significatif de la perception ($F_{(1,1661)}=9.3$; $p=0.002$) avec globalement une amplitude des PEL plus ample pour les perceptions D comparé à celles ND (t-tests post-hocs, $t_{(1,1661)}=3.05$; $p=0.002$). L'ANOVA a également montré un effet significatif de la région ($F_{(9,1661)}=65.7$; $p<0.001$) et une interaction région*perception ($F_{(9,1661)}=1.9$; $p=0.04$). Les tests post-hoc menés sur cette interaction montrent que les PEL enregistrés spécifiquement dans l'amygdale sont plus amples pour des perceptions D (t-tests, $t_{(1661)}= 3.1$; $p=0.03$) (Figure 2.5 et tableau 4).

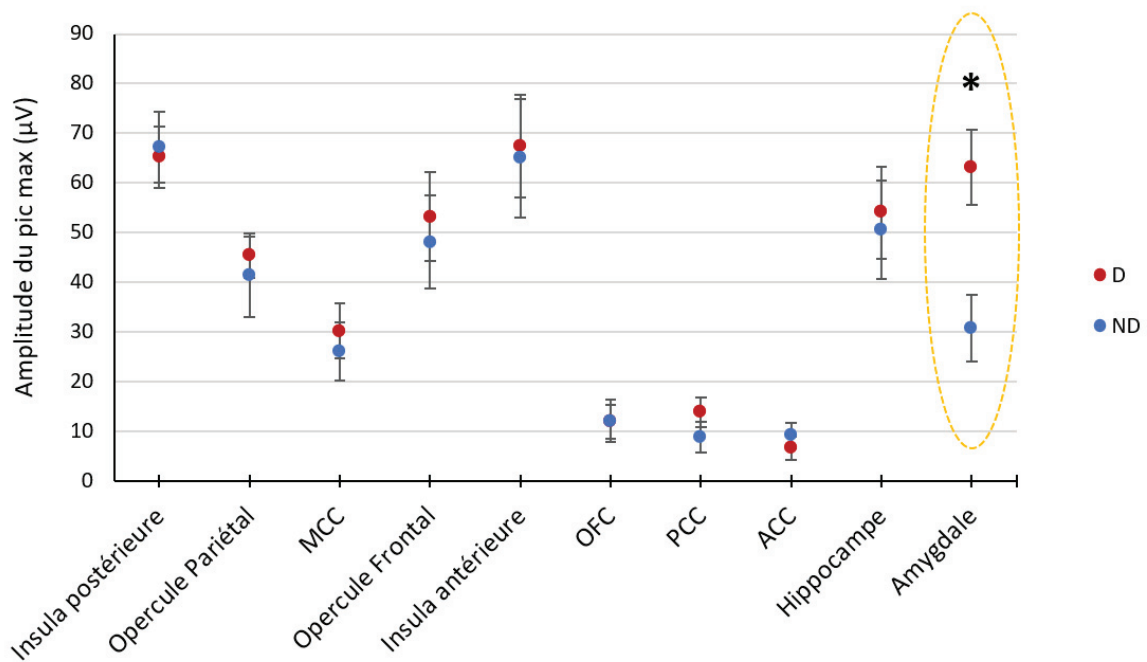


Figure 2.5 : Amplitudes moyennes du pic le plus ample des PEL dans chacune des régions selon le ressenti douloureux (rouge) ou non (bleu). * $p<0.05$

Tableau 4 : Valeurs moyennes \pm SEM des latences et des amplitudes du pic le plus ample des PEL dans les différentes aires corticales

Régions	Latence (ms)		Amplitude (μ V)	
	Perception D	Perception ND	Perception D	Perception ND
Insula postérieure	195.7 \pm 1.9	193.5 \pm 1.8	65.2 \pm 6.2	67.2 \pm 7.2
Opercule Pariétal	181.2 \pm 5.7	190.3 \pm 4.8	45.4 \pm 4.5	41.2 \pm 8.1
MCC	251.3 \pm 17.4	196.7 \pm 22.7	30.2 \pm 5.5	26.1 \pm 5.9
Opercule Frontal	174.5 \pm 6.6	182.8 \pm 7.3	53.3 \pm 8.9	48.1 \pm 9.4
Insula antérieure	218.3 \pm 4.3	215 \pm 2.8	67.4 \pm 10.3	65 \pm 11.9
OFC	296.4 \pm 18.3	307 \pm 22.7	12.1 \pm 4.2	11.9 \pm 3.5
PCC	282.9 \pm 15	264.4 \pm 10.1	13.9 \pm 3	8.9 \pm 3.1
ACC	316 \pm 18.9	296.2 \pm 18.6	6.6 \pm 2.3	9.1 \pm 2.6
Hippocampe	375.6 \pm 19.2	410.9 \pm 18.1	54 \pm 9.2	50.6 \pm 9.9
Amygdale	419.6 \pm 4.6	418.1 \pm 5.3	63.1 \pm 7.6	30.7 \pm 6.7

Amplitude du PEL par fenêtres de temps

Analyses avec D= EVA \geq 4 et ND= EVA < 4 :

Un effet principal de la fenêtre de temps a été observé dans la quasi-totalité des régions explorées à savoir l'insula postérieure ($F_{(2,498)}=44.9$, $p<0.001$), l'insula antérieure ($F_{(2,166)}=10$, $p<0.001$), l'opercule frontal ($F_{(2,278)}=26.5$, $p<0.001$), l'opercule pariétal ($F_{(2,260)}=46.6$; $p<0.001$), l'OFC ($F_{(2,408)}=3$, $p=0.05$), le MCC ($F_{(2,172)}=19.6$, $p<0.001$), l'ACC ($F_{(2,410)}=16.6$, $p<0.001$), l'hippocampe ($F_{(2,506)}=66.6$, $p<0.001$) et l'amygdale ($F_{(2,318)}=21$, $p<0.001$). Cet effet n'est pas ressorti significatif dans le PCC ($F_{(2,324)}=0.46$; $p=0.6$). Cet effet global de la fenêtre de temps était essentiellement dû à la présence du PEL localisé au sein des fenêtres temporelles 0-300 ms et 300-600 ms pour l'ensemble des régions explorées. A noter que pour l'OFC l'effet de ce facteur principal atteint tout juste la significativité ($p=0,05$) et que pour le PCC, cet effet n'est pas présent, probablement en raison de la plus grande variabilité des PEL dans ces structures à travers les sujets, surtout en termes de latences des réponses.

D'autre part, les ANOVAs n'ont montré aucun effet significatif global de la perception (D vs ND), toutes fenêtres de temps confondues, dans l'ensemble des régions explorées à savoir l'insula postérieure ($F_{(1.222)}=0.05$; $p=0.8$), l'insula antérieure ($F_{(1.83)}=1.9$, $p=0.2$), le MCC ($F_{(1.86)}=0.002$; $p=0.9$), l'opercule frontal ($F_{(1.139)}=0.126$; $p=0.7$), l'opercule pariétal ($F_{(1.130)}=0.3$; $p=0.6$), l'OFC ($F_{(1.204)}=0.02$; $p=0.9$), le PCC ($F_{(1.162)}=0.005$; $p=0.9$), l'ACC ($F_{(1.205)}=0.001$; $p=0.9$), l'hippocampe ($F_{(1.253)}=0.4$; $p=0.5$) et l'amygdale ($F_{(1.159)}=0.1$; $p=0.7$).

En revanche, un effet significatif de l'interaction fenêtre de temps*perception a été mis en évidence principalement dans l'insula antérieure ($F_{(2.166)}=8.1$, $p<0.001$) et l'amygdale ($F_{(2.318)}=3.7$, $p=0.025$), mais également, avec une moindre importance, dans l'OFC ($F_{(2.408)}=5.5$, $p=0.004$) et le cortex operculaire pariétal ($F_{(2.260)}=5.5$; $p=0.004$).

Dans l'OFC et l'opercule pariétal, les tests post-hoc n'ont toutefois montré aucune différence D vs ND dans une fenêtre de temps en particulier (t-tests post hoc, 0-300 ms OpPar : $t_{(260)}=0.5$, $p=0.9$; OFC : $t_{(408)}=0.3$, $p=0.9$; 300-600 ms OpPar : $t_{(260)}=1.8$, $p=0.3$; OFC : $t_{(408)}=1.3$, $p=0.9$; 600-900 ms OpPar : $t_{(260)}=-0.9$, $p=0.9$; OFC : $t_{(408)}=-1.9$, $p=0.7$).

Dans l'insula antérieure et l'amygdale en revanche, les tests post-hoc ont montré une plus grande amplitude des PEL dans la fenêtre 300-600 ms quand la stimulation était perçue comme douloureuse (t-tests post-hoc, IA : $t_{(166)}=3.3$, $p=0.015$; Am : $t_{(318)}=2.8$, $p=0.03$). Les PEL de l'insula antérieure et de l'amygdale étaient respectivement d'amplitudes similaires dans les deux autres fenêtres temporelles (t-tests post hoc, 0-300 ms IA : $t_{(166)}=0.7$, $p=0.9$; Am : $t_{(318)}=0.7$, $p=0.5$; 600-900 ms IA : $t_{(166)}=-0.6$, $p=0.9$; Am : $t_{(318)}=-0.4$, $p=0.1$) quelle que soit la perception du stimulus (Figure 2.6).

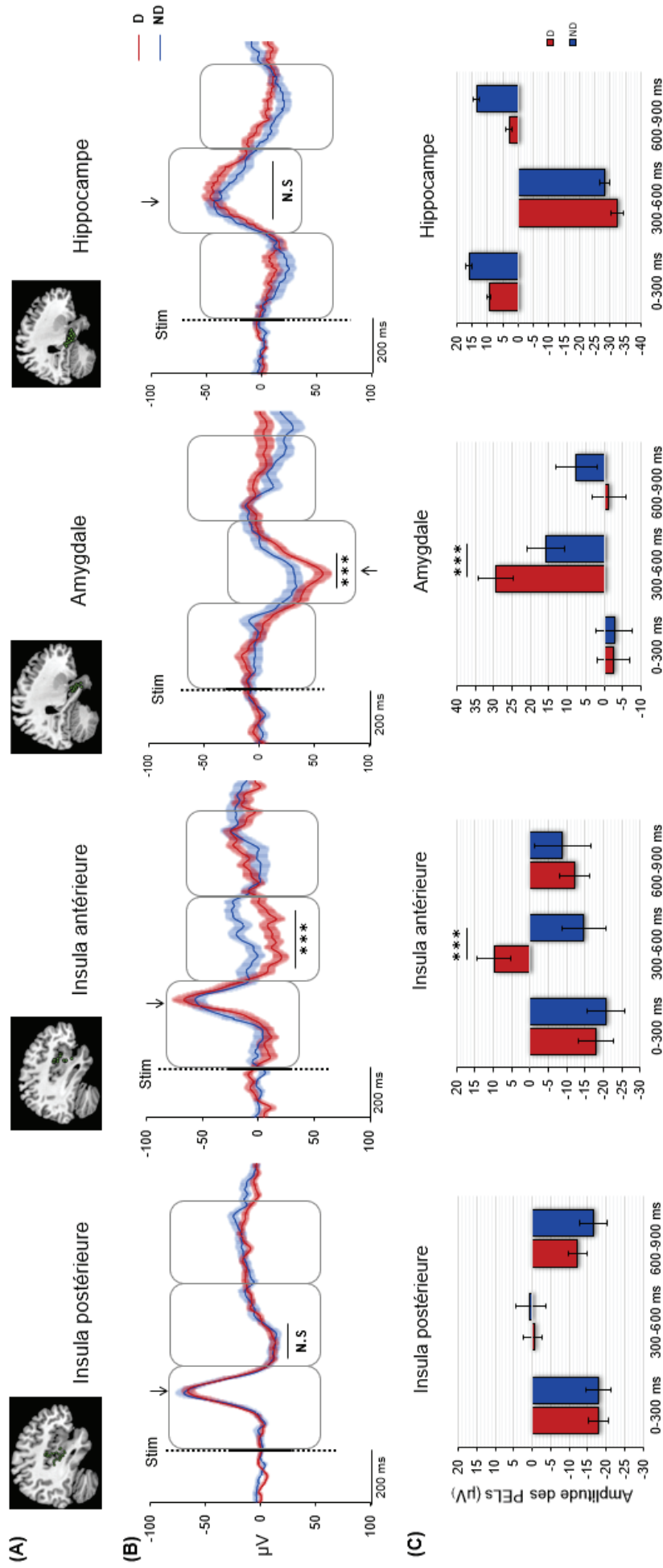


Figure 2.6 : Potentiels évoqués laser et amplitudes : exemple de l'insula postérieure et antérieure, de l'amygdale et de l'hippocampe. (A) Localisation des plots des électrodes implantées dans les différentes régions, représentées sur des modèles de cerveau MNI. La localisation précise de chaque plot a été vérifiée sur l'IRM de chaque patient correspondant. **(B)** Grande moyenne \pm SEM des PELs enregistrés dans les régions selon la perception douloureuse (rouge) ou non (bleu) des patients. Les aires délimitées par des lignes grises correspondent aux trois fenêtres de temps étudiées (0-300 ms ; 300-600 ms ; 600-900 ms). Les flèches noires indiquent le pic de plus grande amplitude. **(C)** Amplitudes des PELs pour chaque région dans chaque fenêtre de temps montrant une différence significative d'amplitude entre la perception douloureuse et non douloureuse dans l'insula antérieure et l'amygdale de 300 à 600 ms. IP (n=26) ; IA (n=14), amygdale (n=16), hippocampe (n=22). D : perception douloureuse, ND : perception non douloureuse. ***p<0.001

Tableau 5 : Valeurs moyennes \pm SEM de l'amplitudes du PEL dans chaque fenêtre de temps (μ V) pour chaque région étudiée.

	<u>0 - 300 ms</u>		<u>300 - 600 ms</u>		<u>600 - 900 ms</u>	
	Perception D	Perception ND	Perception D	Perception ND	Perception D	Perception ND
Insula postérieure	-17.9 \pm 2.7	-17.9 \pm 3.3	-0.2 \pm 2.6	0.3 \pm 4	-12.3 \pm 2.6	-16.6 \pm 3.8
Amygdale	-2.5 \pm 4.3	-2.8 \pm 4.9	29.4 \pm 4.8	15.9 \pm 5	-1.2 \pm 4.6	7.5 \pm 5.5
Opercule pariétal	12.7 \pm 1.5	11.2 \pm 4.2	1.8 \pm 1.4	-4.2 \pm 3.1	2.6 \pm 1.4	5.6 \pm 3.2
MCC	6.2 \pm 2.6	6.5 \pm 1.8	-2.3 \pm 2.8	-2.7 \pm 1.9	3.8 \pm 2.7	3.3 \pm 1.7
Opercule frontal	8.1 \pm 2.3	9.1 \pm 2.9	-3.5 \pm 1.8	-4 \pm 2.9	3.7 \pm 1.7	0.4 \pm 2.3
Insula antérieure	-15.2 \pm 4.7	-20.6 \pm 5.2	9.8 \pm 4.7	-14.7 \pm 6.1	-12.2 \pm 4.1	-8.9 \pm 7.7
OFC	0.1 \pm 2.2	-0.8 \pm 2.3	-0.6 \pm 1.9	-4.2 \pm 2.1	-1.7 \pm 1.6	3.9 \pm 2.1
PCC	3.9 \pm 1.7	3.2 \pm 2.2	1.9 \pm 1.6	3.3 \pm 1.4	3.7 \pm 1.5	2 \pm 1.5
ACC	1.2 \pm 1.2	1.6 \pm 1.4	-2.6 \pm 1.1	-3.3 \pm 1.2	1.2 \pm 1	1.3 \pm 1.1
Hippocampe	12.9 \pm 6.1	16.1 \pm 5.7	-32.4 \pm 6.5	-31 \pm 6.6	3 \pm 4.1	10.8 \pm 5.2

Analyses avec D= EVA \geq 5 et ND= 0,1 \leq EVA \leq 2,9 :

Concernant la deuxième analyse ne prenant en compte que les PEL associés aux cotations extrêmes, les ANOVAs révèlent des résultats similaires à ceux décrits précédemment. Un effet de la fenêtre de temps a été retrouvé pour presque toutes les régions, à savoir le MCC ($F_{(2,102)}=10.3$; $p<0.001$), l'ACC ($F_{(2,208)}=5.2$; $p=0.006$), l'hippocampe ($F_{(2,270)}=33.7$; $p<0.001$), l'OFC ($F_{(2,228)}=3.5$; $p=0.03$), l'opercule pariétal ($F_{(2,106)}=48.1$; $p<0.001$), l'opercule frontal ($F_{(2,158)}=9.1$; $p<0.001$), l'amygdale ($F_{(2,246)}=20.4$; $p<0.001$), et l'insula postérieure ($F_{(2,242)}=16.5$; $p<0.001$). Seuls le PCC ($F_{(2,184)}=0.7$; $p=0.5$) et l'insula antérieure ($F_{(2,164)}=0.17$; $p=0.8$) ne présentent pas cet effet de la fenêtre de temps.

Comme précédemment, aucune des régions explorées ne présentent d'effet significatif global de la perception (MCC : $F_{(1,51)}=0.15$; $p=0.7$, ACC : $F_{(1,104)}=1.86$; $p=0.2$, Hippo : $F_{(1,135)}=0.7$; $p=0.4$, OFC :

$F_{(1.114)}=0.1$; $p=0.7$, opercule pariétal : $F_{(1.53)}=0.7$; $p=0.4$, opercule frontal : $F_{(1.79)}=0.006$; $p=0.9$, amygdale : $F_{(1.123)}=0.3$; $p=0.6$, insula antérieure : $F_{(1.82)}=0.56$; $p=0.4$, insula postérieure : $F_{(1.121)}=0.0001$; $p=0.9$, PCC : $F_{(1.92)}=0.012$; $p=0.9$).

Un effet de l'interaction fenêtre de temps*perception a été observé dans l'opercule pariétal ($F_{(2.106)}=4.3$; $p=0.02$), l'amygdale ($F_{(2.246)}=3.9$; $p=0.02$) et l'insula antérieure ($F_{(2.164)}=5.04$; $p=0.008$). Dans ces deux dernières régions les tests post-hoc montrent des PEL de plus grande amplitude quand la stimulation était perçue comme douloureuse dans la même fenêtre qu'avec la première analyse, à savoir de 300 à 600 ms (tests post-hoc, Am : $t_{(246)}= 2.3$, $p=0.02$; IA : $t_{(164)}= 2.4$, $p=0.02$; OpPar : $t_{(106)}= 0.5$, $p=0.9$).

L'ensemble des PEL de cette analyse, ainsi que le tableau des valeurs moyennes de leur amplitude dans chaque fenêtre de temps pour chaque région étudiée sont présentés en annexe (Annexes 3a et 3b).

3) *Résumé*

Nous avons montré que, bien que nous ayons pu individualiser des groupes de régions distincts s'activant avec des latences progressives suite à la stimulation, aucune différence de latence au sein de ces groupes n'était en lien avec la perception subjective.

La différence de perception est essentiellement reflétée par des modifications d'amplitude des PEL au sein de deux structures spécifiques, à savoir l'insula antérieure et l'amygdale. Ces deux régions présentent en effet des réponses nociceptives plus amples entre 300 et 600 ms après la stimulation lorsque celle-ci a été perçue comme douloureuse.

ETUDE 3 : Etude de l'activité oscillatoire

L'intégration d'une stimulation peut se traduire également par des variations du contenu spectral du signal EEG. Les oscillations cérébrales, correspondant à l'activité synchronisée d'assemblées de neurones à différentes fréquences, sont le reflet de flux d'informations entre différentes régions cérébrales. Leurs variations peuvent représenter de potentiels marqueurs de la perception subjective, donnant des informations complémentaires à l'étude des PEL.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la puissance spectrale de différentes bandes de fréquence, sur la période avant même que la stimulation nociceptive ne soit délivrée, et sur la période post-stimulation.

1) Analyse de puissance et temps-fréquence

Des filtres passe-haut de 1Hz, passe-bas de 100 Hz, et un filtre coupe-bande de 50Hz ont été appliqués au signal sEEG, puis la Transformée de Fourier (FFT) a été réalisée pour quantifier la puissance (μV^2) des bandes de fréquence delta-thêta (0,5-7,5 Hz), alpha (8-12Hz) et bêta-gamma (16-40Hz) sur la seconde **avant** la stimulation et sur celle **suivant** la stimulation (figure 3.1). Pour chaque patient, le contenu spectral du signal a été calculé pour les 10 régions d'intérêts explorées en séparant les perceptions D et ND.

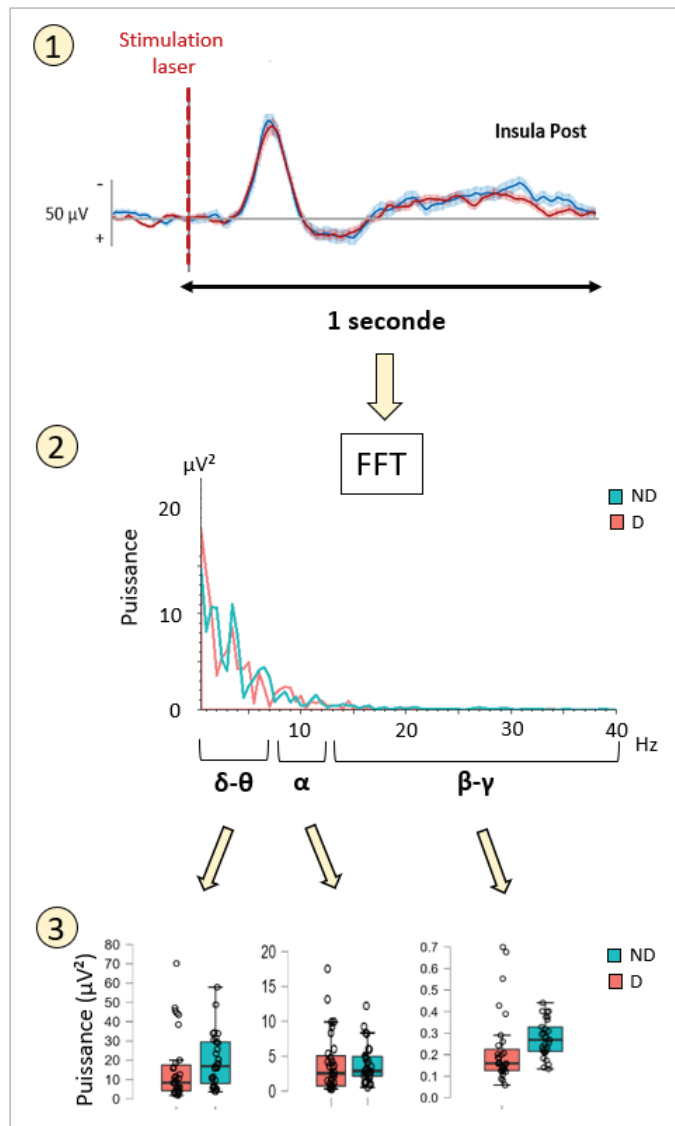


Figure 3.1 : Différentes étapes de l'analyse de la puissance du PEL sur la seconde post-stimulation. Exemple de l'insula postérieure. **(1)** : Détermination de la fenêtre de temps post-stimulation. **(2)** Application de la Transformée de Fourier au signal. Obtention de la décomposition de la puissance du signal pour chaque bande de fréquence, et selon la perception, sur la fenêtre de temps définie. **(3)** Quantification de la puissance pour chaque bande de fréquence et comparaison selon la perception douloureuse (D : rouge) ou non douloureuse (ND : Bleu).

Dans un premier temps, nous avons séparés les segments d'EEG en fonction de la perception (D vs ND) en choisissant les mêmes critères que pour les analyses des PEL (voir Etude 2, paragraphe 'Mesure de l'amplitude du PEL par fenêtres de temps'). Ainsi, nous avons catégorisé comme « douloureux » les segments d'EEG correspondants à une cotation des patients ≥ 4 sur l'EVA et comme « non douloureux » l'ensemble des segments d'EEG correspondant à une cotation < 4 sur l'EVA. Au vu des premiers résultats obtenus (voir paragraphe « résultats » ci-dessous), une deuxième analyse a été effectuée comme dans l'étude précédente (Etude 2, paragraphe 'Mesure de l'amplitude du PEL par

fenêtres de temps'), incluant seulement les segments du signal correspondant à la condition D situés entre 5 et 10 sur l'EVA, et entre 0,1 et 2,9 pour la condition ND, conservant ainsi les segments d'EEG associés aux cotations extrêmes. Par conséquent, pour cette analyse de puissance les segments dont les cotations se situaient les plus proches du seuil (entre 3 et 4,9) ont été exclus.

Une ANOVA à deux facteurs a été calculée pour la puissance avec la perception (D vs ND) et la région (10 régions d'intérêts) comme facteurs, pour chaque bande de fréquence : delta-thêta, alpha et bêta-gamma. Des tests post-hocs avec correction de Scheffé pour les comparaisons multiples ont été effectués lorsque des effets ou des interactions significatifs ont été trouvés à la suite de l'ANOVA.

Pour les régions présentant une différence de puissance entre un ressenti D et ND, une représentation du signal en temps-fréquence a été réalisée permettant d'identifier visuellement d'éventuels événements transitoires non visibles par une Transformée de Fourier (figure 3.4). La transformée en ondelettes continues de Morlet a été appliquée pour les fréquences comprises entre 0,5 et 40 Hz représentées avec une échelle linéaire, avec un pas de 1Hz. La ligne de base a été sélectionnée sur la période -200 à 0 ms avant la stimulation. Une normalisation de Gabor a également été effectuée sur les données.

2) Résultats

L'ANOVA réalisée sur les FFT comprenant l'ensemble des segments du signal associés à des cotations entre 0 à 10, n'a mis en évidence aucun effet principal significatif pour aucun des facteurs ni aucune interaction, que ce soit avant ou après la stimulation.

Pour l'analyse effectuée en prenant en compte seulement les cotations extrêmes, aucun effet significatif global de la fréquence et de la perception ni aucune interaction n'ont été mis en évidence sur la période pré-stimulation.

En revanche, sur la seconde post-stimulation, si l'ANOVA effectuée pour des cotations extrêmes et pour la bande de fréquence delta-thêta n'a pas montré d'effet de la perception ($F_{(1,510)} = 0.6$, $p=0.4$), elle a révélé un effet significatif du facteur région ($F_{(9,510)} = 51.7$, $p < 0.001$) ainsi qu'une interaction perception*région ($F_{(9,510)} = 5.7$, $p < 0.001$). Les tests *post-hoc* ont montré une diminution de la puissance delta-thêta lorsque la perception était douloureuse dans l'**amygdale** et l'**hippocampe** (Tests post-hoc, amygdale : $t_{(510)} = -4.3$, $p=0.004$; Hippocampe : $t_{(510)} = -4.4$, $p=0.002$) (figure 3.2).

Les ANOVAs réalisées sur les bandes de fréquence alpha et bêta-gamma n'ont mis en évidence aucun effet de la perception (alpha : $F_{(1,510)} = 0.05$, $p=0.8$; bêta-gamma : $F_{(1,508)} = 0.5$, $p=0.5$) mais un effet

significatif de la région (alpha : $F_{(9,510)}=51.8$, $p<0.001$; bêta-gamma : $F_{(9,508)}=81.4$, $p<0.001$) et une interaction région*perception (alpha : $F_{(9,510)}=3.4$, $p<0.001$; bêta-gamma : $F_{(9,508)}=5.3$, $p<0.001$). Pour l'alpha, les tests post-hoc n'ont toutefois mis en évidence aucune différence de puissance entre une perception douloureuse et non douloureuse dans aucune des régions testées. Pour le bêta-gamma en revanche, les tests post-hoc ont révélé que l'**hippocampe** présentait une diminution de puissance dans le cas d'une perception douloureuse (t-tests, $t_{(508)}=-4.9$, $p<0.001$) (figure 3.3).

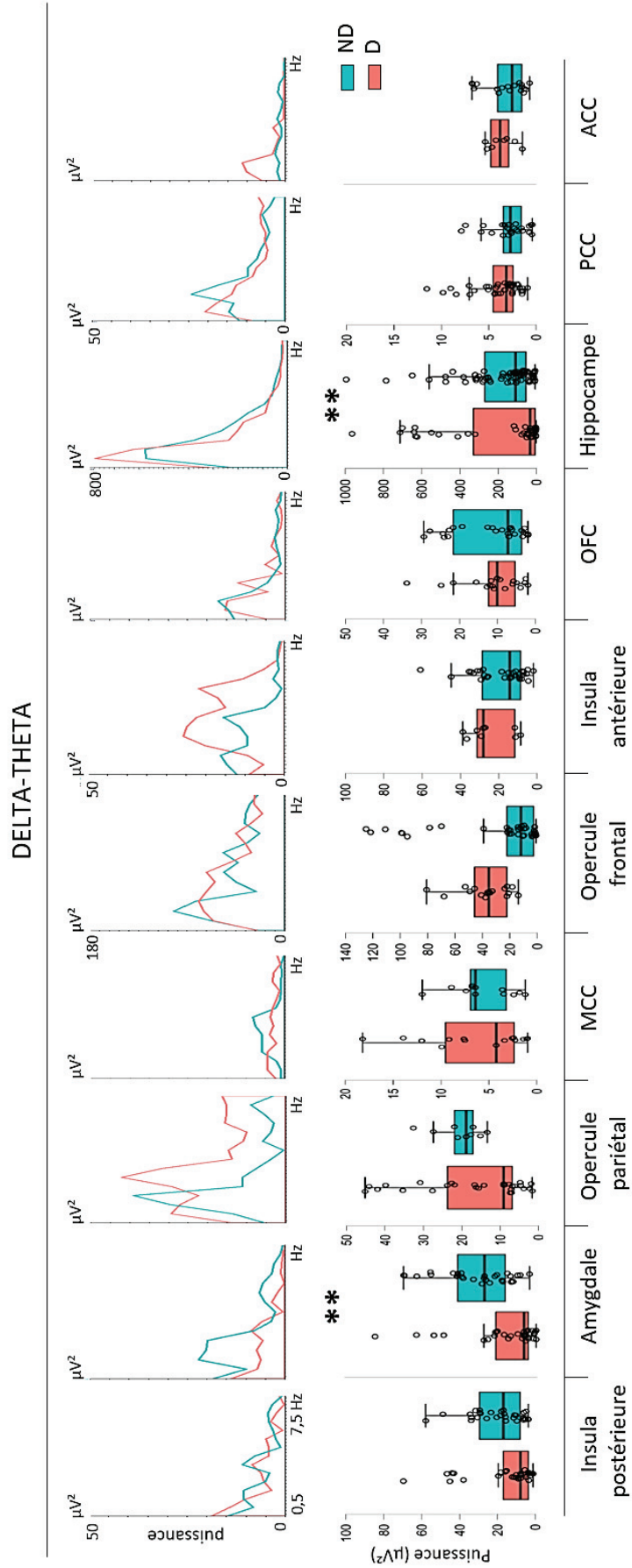


Figure 3.2 : Puissances moyennes de delta-théta sur la seconde post-stimulation, selon la perception douloureuse (en rouge) ou non douloureuse (en bleu), dans chaque région d'intérêt. Haut : quantification de la puissance du signal EEG de 0,5 à 7,5 Hz après application de la Transformée de Fourier (FFT). Bas : Moyenne de la puissance de 0,5 à 7,5 Hz selon la perception douloureuse ou non, représentée en box-plot pour chaque région. **p<0.005

BETA-GAMMA

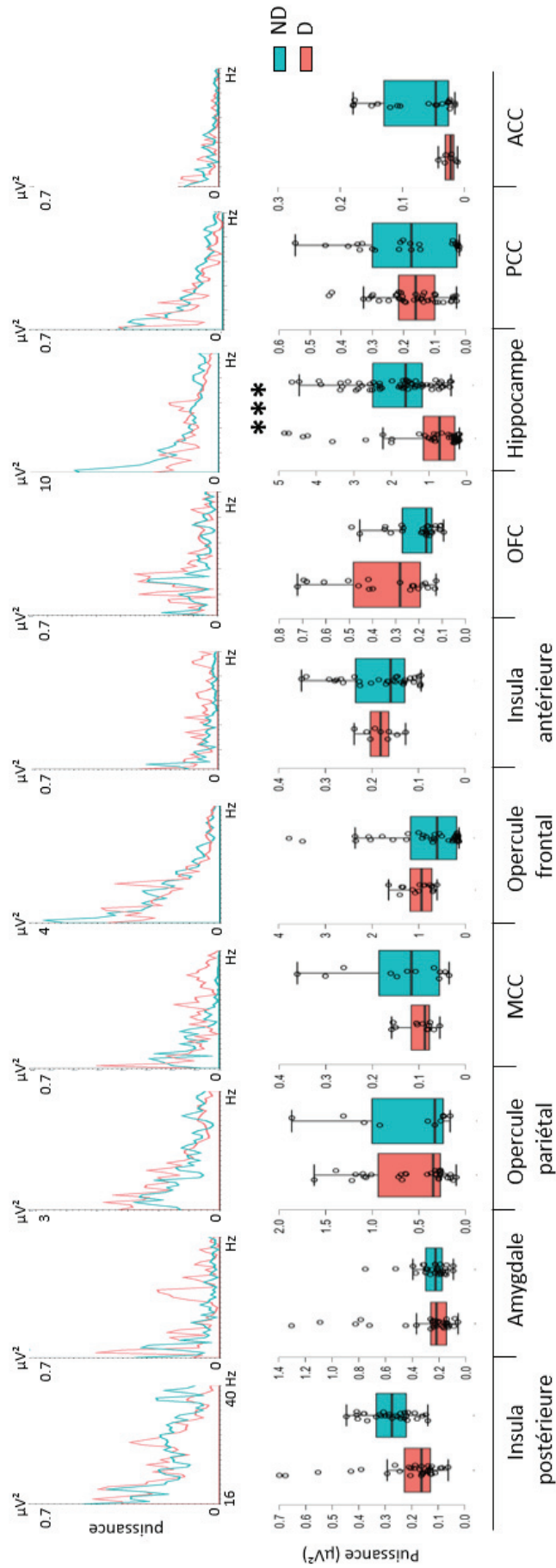


Figure 3.3 : Puissances moyennes de bêta-gamma sur la seconde post-stimulation, selon la perception douloureuse (en rouge) ou non douloureuse (en bleu), dans chaque région d'intérêt. Haut : quantification de la puissance du signal EEG de 16 à 40 Hz après application de la Transformée de Fourier (FFT). Bas : Moyenne de la puissance de 16 à 40 Hz selon la perception douloureuse ou non, représentée en box-plot pour chaque région. *p<0.001**

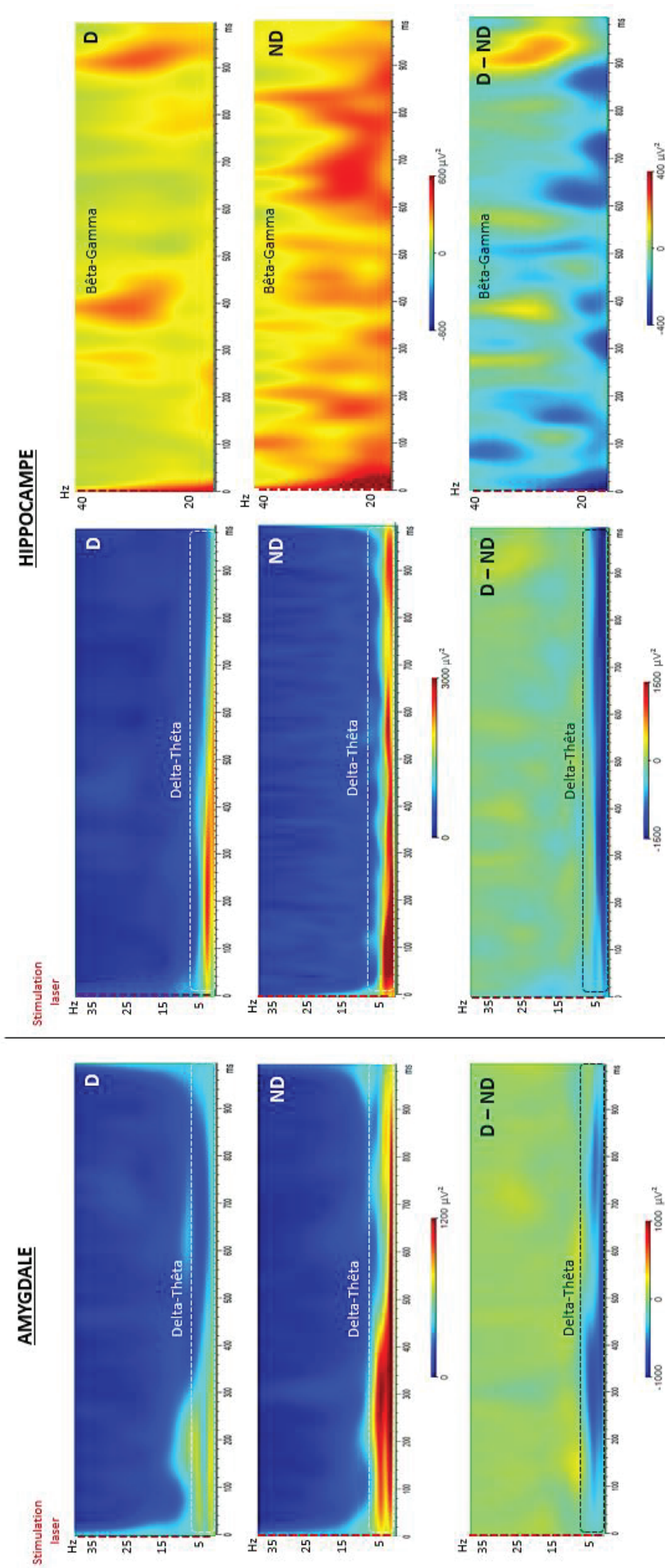


Figure 3.4 : Grande moyenne de la puissance du signal en temps fréquence sur la seconde post-stimulation dans l'amygdale et l'hippocampe selon le ressenti des stimulations. Amygdale : temps fréquences de 0,5 à 40 Hz. Hippocampe : temps fréquence de 0,5 à 40 Hz (gauche) et de 16 à 40Hz (droite) D : Moyenne de l'ensemble des stimulations perçues comme douloureuses sur la seconde post-stimulation ; ND : Moyenne de l'ensemble des stimulations perçues comme non douloureuses sur la seconde post-stimulation; D-ND : Différence des moyennes du signal des stimulations perçues comme D et des stimulations perçues comme ND.

3) *Résumé*

Que ce soit pour toutes cotations confondues, ou pour des cotations extrêmes, l'activité oscillatoire en pré-stimulation ne présentait pas de variabilité pouvant être liée à la perception subjective de la stimulation à venir.

En revanche, sur la seconde suivant la stimulation et pour des cotations extrêmes, seules l'amygdale et l'hippocampe présentaient un contenu spectral différent pour les ondes lentes delta-thêta avec une puissance moins importante lorsque la stimulation avait été perçue comme D. Dans l'hippocampe, une puissance moins importante des ondes bêta-gamma de plus hautes fréquences a également été observée lorsque le ressenti de la stimulation était D.

ETUDE 4 : Etude de la connectivité fonctionnelle

La perception subjective de la douleur ne dépend pas seulement de l'activité individuelle des régions impliquées dans le traitement d'un stimulus nociceptif mais aussi, et surtout, de leurs interactions mutuelles. Cette étude analysant la connectivité fonctionnelle entre différents réseaux cérébraux via la cohérence de phase a pour but de générer une vision plus complète des activités et interactions sous-tendant la perception subjective de la douleur.

1) *Mesure de la cohérence de phase*

Dans un premier temps, l'insula postérieure a été choisie comme région de référence (région « seed ») puisque c'est elle qui reçoit l'information nociceptive en premier via les projections spinothalamiques (Frot and Mauguière, 2003 ; Bastuji et al., 2016a). Les 10 régions d'intérêts ont été regroupées en quatre réseaux selon leurs rôles fonctionnels en accord avec ce qui fait consensus dans la littérature, et en s'appuyant sur l'étude menée par Bastuji et ses collègues (2021). On retrouve ainsi le réseau dit « **émotionnel** » (EM) comprenant l'amygdale et l'OFC ; le réseau « **intégratif-tardif** » (INT) avec l'hippocampe et le PCC ; le réseau de la « **salience** » (SA) incluant l'insula antérieure, le MCC, et l'ACC ; et enfin le réseau **sensoriel** (SE) avec les opercules pariétal et frontal. La cohérence de phase (expliquée en détail ci-dessous), a été calculée entre l'insula postérieure et ces quatre réseaux.

Dans un deuxième temps, c'est l'amygdale qui a été choisie comme région de référence. Il a été mis en évidence que l'information nociceptive lui parvenait en même temps que l'insula postérieure mais cette fois par la voie spino-parabrachiale (Bernard et Besson, 1990 ; Veinante et al., 2013 ; Bastuji et al., 2016a), faisant de l'amygdale une des portes d'entrées du message nociceptif au niveau cortical. De la même façon qu'avec l'insula postérieure, la cohérence de phase entre l'amygdale et les quatre réseaux a été calculée, avec comme différence que l'insula postérieure a été cette fois incluse dans le réseau sensoriel et l'amygdale retirée du réseau « émotionnel ».

Nous avons choisi de regrouper nos régions d'intérêt en réseaux car le nombre de patients ayant des électrodes implantées à la fois dans la région de référence ET dans l'une des 10 régions d'intérêts n'était pas suffisant pour statistiquement comparer les valeurs de cohérence entre chaque région.

Dans le but d'étudier la connectivité fonctionnelle entre les régions de référence et les différents réseaux d'intérêts de cette étude, une mesure de la cohérence de phase a été réalisée. Cette mesure correspond au quotient entre la corrélation et l'autocorrélation pour chaque fréquence et paire de régions, ce qui traduit la synchronicité d'assemblée de neurones enregistrés au niveau des deux électrodes d'intérêts. Plus précisément, les valeurs de cohérence ont été calculées en normalisant le « cross-spectrum » (une mesure des propriétés spectrales communes aux deux électrodes) par leur « auto-spectrum » (la puissance spectrale de chaque électrode) comme expliqué par la formule suivante :

$$Coh(c_1, c_2)(f) = \frac{|Cov(c_1, c_2)(f)|^2}{|Cov(c_1, c_1)(f)| |Cov(c_2, c_2)(f)|}$$

avec

$$Cov(c_1, c_2)(f) = \Sigma((c_{1,i}(f) - moy(c_1(f))) (c_{2,i}(f) - moy(c_2(f))))$$

f et c étant une fréquence et une électrode fixe respectivement.

Plus les valeurs de cohérence entre deux électrodes implantées dans deux régions différentes sont élevées (c'est-à-dire proche de 1), plus la synchronicité de ces régions est importante. Pour déterminer si un niveau donné de cohérence entre 2 régions était supérieur au bruit, sa signification statistique a été estimée à partir d'enregistrements intracérébraux thalamo-corticaux réalisés chez l'Homme dans lesquels les niveaux d'amplitude d'une des séries temporelles étaient réordonnés de manière aléatoire (par exemple, Miranda de Sá et al. 2002). Les spectres " aléatoires " générés présentaient des niveaux de cohérence moyens de $0,042 \pm 0,046$ pour la bande de fréquence delta-thêta, $0,055 \pm 0,045$ pour alpha-bêta, et $0,038 \pm 0,047$ pour le gamma. Par conséquent, les niveaux de cohérence $\geq 0,2$ (c'est-à-dire 3 écart-types au-dessus des niveaux de cohérence aléatoires moyens) ont été considérés comme significativement différents du bruit. Cette valeur était en accord avec les études précédentes analysant l'activité intracorticale ou au niveau du scalp avec des paramètres d'enregistrement similaires (Achermann et Borbély 1998 ; Bastuji et al., 2016b).

La cohérence a été évaluée, premièrement, entre l'insula postérieure et les quatre réseaux mentionnés ci-dessus, puis deuxièmement entre l'amygdale et ces mêmes réseaux, selon le ressenti D (EVA ≥ 4) ou ND (EVA < 4) des stimulations pour les bandes de fréquence delta-thêta (0,5-7,5 Hz), alpha

(8-12Hz) et bêta-gamma (16-40Hz), et sur des fenêtres de trois secondes, soit avant, soit après la stimulation.

A noter que pour ces analyses de cohérence, nous n'avons pas effectué la dichotomie D vs ND avec les cotations extrêmes comme ce qui a été réalisé pour les analyses des PEL et du contenu spectral. En effet, en excluant tous les segments d'EEG correspondant aux cotations autour du seuil, c'est-à-dire entre 3 et 4,9, cela représentait la grande majorité des segments (51%), et nous n'avions alors plus assez de segments d'EEG pour effectuer des analyses de cohérence ayant un sens statistique.

Le choix des fenêtres de temps de 3 secondes a été effectué afin de mesurer la cohérence de phase de manière optimale pour chacune des bandes de fréquence. La cohérence pour des ondes lentes, comme le delta (0,5-4 Hz), est interprétable seulement si elle est mesurée sur une fenêtre de plus d'une seconde (2 secondes pour une onde de 0,5Hz). De plus, les patients ayant mis 4 secondes en moyenne pour coter les stimulations sur l'EVA, il était nécessaire de faire les analyses avant cette période pour ne pas englober la préparation et la réponse motrice des sujets. Par souci de rigueur, la même fenêtre temporelle a été sélectionnée en pré-stimulation. Avant toutes analyses statistiques, les valeurs de cohérence ont subi la transformation z de Fisher afin qu'elles deviennent normalement distribuées (Nunez et al., 1997).

Les analyses ont été réalisées en regardant de façon séparée la période pré-stimulation et la période post-stimulation. Pour chaque réseau et leur région de référence, des ANOVAs à 2 facteurs ont ainsi été réalisées avec la perception (D vs ND), et la bande de fréquence (delta-thêta vs alpha vs bêta-gamma) comme facteurs. Des tests *post-hoc* avec correction de Scheffé ont été effectués à la suite de l'ANOVA quand cela était nécessaire.

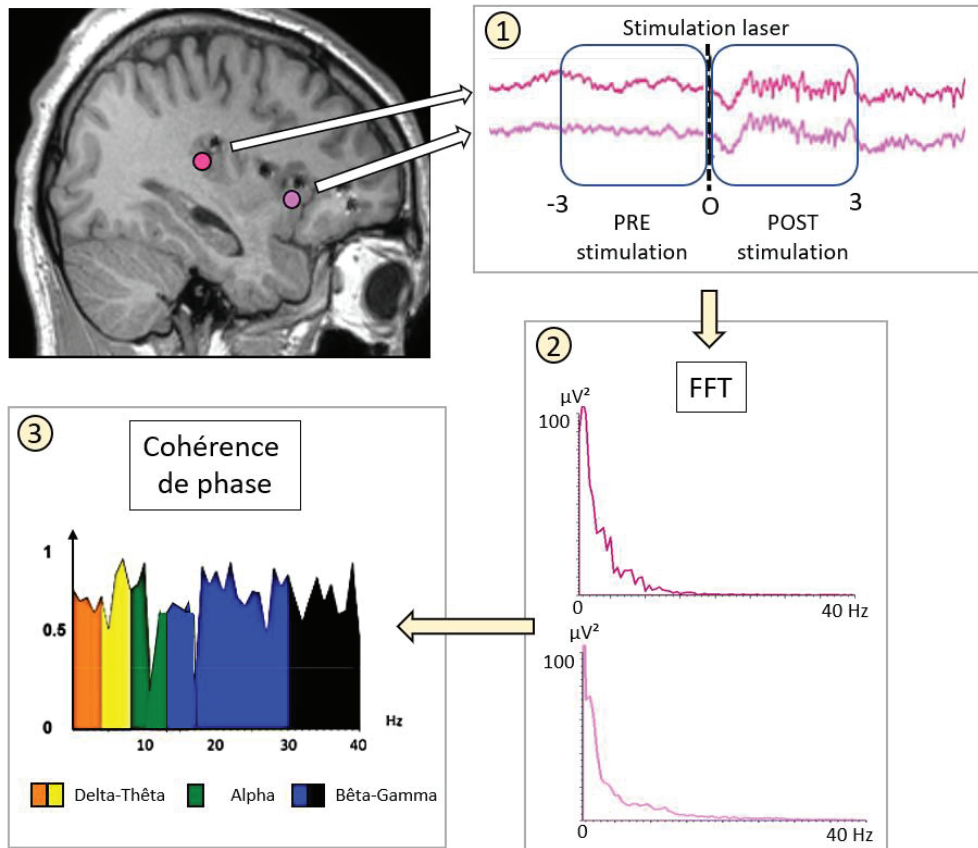


Figure 4.1 : Différentes étapes d'analyses pour la mesure de cohérence. (1) : Sélection chez un patient des électrodes implantées dans les régions d'intérêt, et segmentation du signal sEEG en deux fenêtres de temps ; pré- et post-stimulation de 3 secondes chacune. (2) : Application de la Transformée de Fourier (FFT) permettant d'obtenir la puissance (μV^2) pour chaque bande de fréquence et chaque fenêtre de temps séparément. Ici, exemple de la fenêtre de temps post-stimulation seulement. (3) : Cohérence de phase entre les deux plots sélectionnés pour les bandes de fréquence de 0,5 à 40Hz.

2) Résultats

- L'insula postérieure comme région de référence

Analyse de cohérence en pré-stimulation

Les ANOVAs effectuées ont montré qu'il n'y avait pas d'effet de la bande de fréquence pour la cohérence entre l'IP et le réseau intégratif ($F_{(2,92)}=0.9$; $p=0.4$), le réseau de la salience ($F_{(2,63)}=0.4$; $p=0.7$) et le réseau sensoriel ($F_{(2,61)}=0.6$; $p=0.5$). En revanche, cet effet a été observé pour le réseau

émotionnel ($F_{(2,83)}=3.5$; $p=0.03$), avec des valeurs de cohérence globale dans la bande delta significativement plus importantes que pour la bande alpha (t-tests post-hoc, $t_{(83)}=-2.6$, $p=0.03$).

Aucun effet de la perception n'a été mis en évidence pour les valeurs de cohérence entre l'IP et le réseau de la salience ($F_{(1,63)}=0.4$; $p=0.5$), et le réseau émotionnel ($F_{(1,83)}=0.03$; $p=0.8$). Un effet de la perception a en revanche été mis en évidence pour les valeurs de cohérence entre l'IP et le réseau sensoriel ($F_{(1,61)}=4.1$; $p=0.045$, et entre l'IP et le réseau intégratif ($F_{(1,92)}=8.2$; $p=0.005$), avec pour les deux réseaux une cohérence plus importante dans le cas où la stimulation a été perçue comme ND (t-tests post-hoc, SE: $t_{(61)}=-2.04$, $p=0.045$; INT : $t_{(92)}=-2.9$, $p=0.005$) (Figure 4.2).

Aucun effet de l'interaction fréquence*perception n'a été observé pour aucun des réseaux.

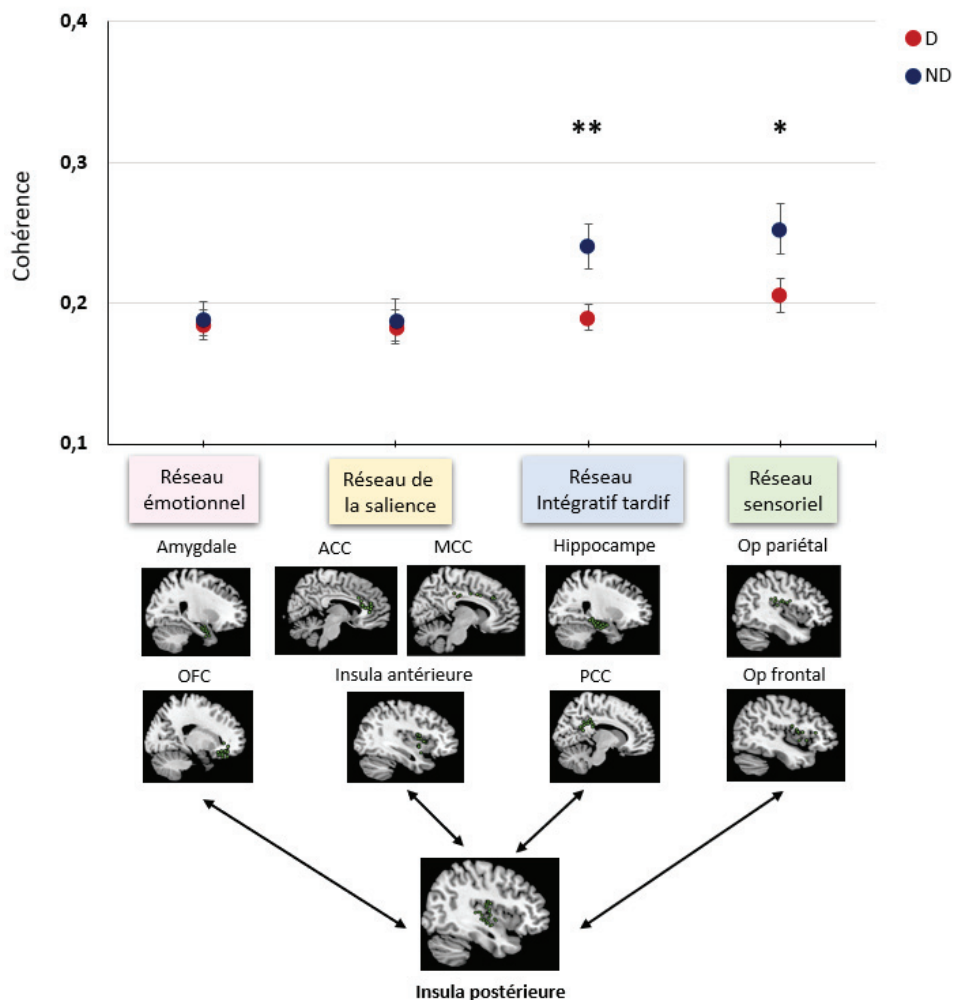


Figure 4.2 : Cohérence spectrale en pré-stimulation entre l'insula postérieure et les 4 réseaux définis, selon le ressenti douloureux (rouge) ou non douloureux (bleu), et pour toutes fréquences confondues. * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Analyse de cohérence en post-stimulation

Aucun effet de la bande fréquence ou de l'interaction bande de fréquence*perception n'a été révélé par les ANOVAs pour aucun des réseaux. En revanche, s'il n'y a pas d'effet de la perception pour les valeurs de cohérence entre l'IP et le réseau émotionnel ($F_{(1,96)}=0.7$; $p=0.4$) et le réseau sensoriel ($F_{(1,62)}=2.5$; $p=0.1$), celui-ci a été mis en évidence pour le réseau intégratif ($F_{(1,99)}=7.9$; $p=0.006$) et le réseau de la salience ($F_{(1,75)}=10.8$; $p=0.002$) (figure 4.3). Les tests post hoc révèlent pour les deux réseaux une cohérence plus importante pour une perception ND (t-tests, INT : $t_{(99)}=-2.8$, $p=0.006$; SA : $t_{(75)}=-3.2$, $p=0.002$).

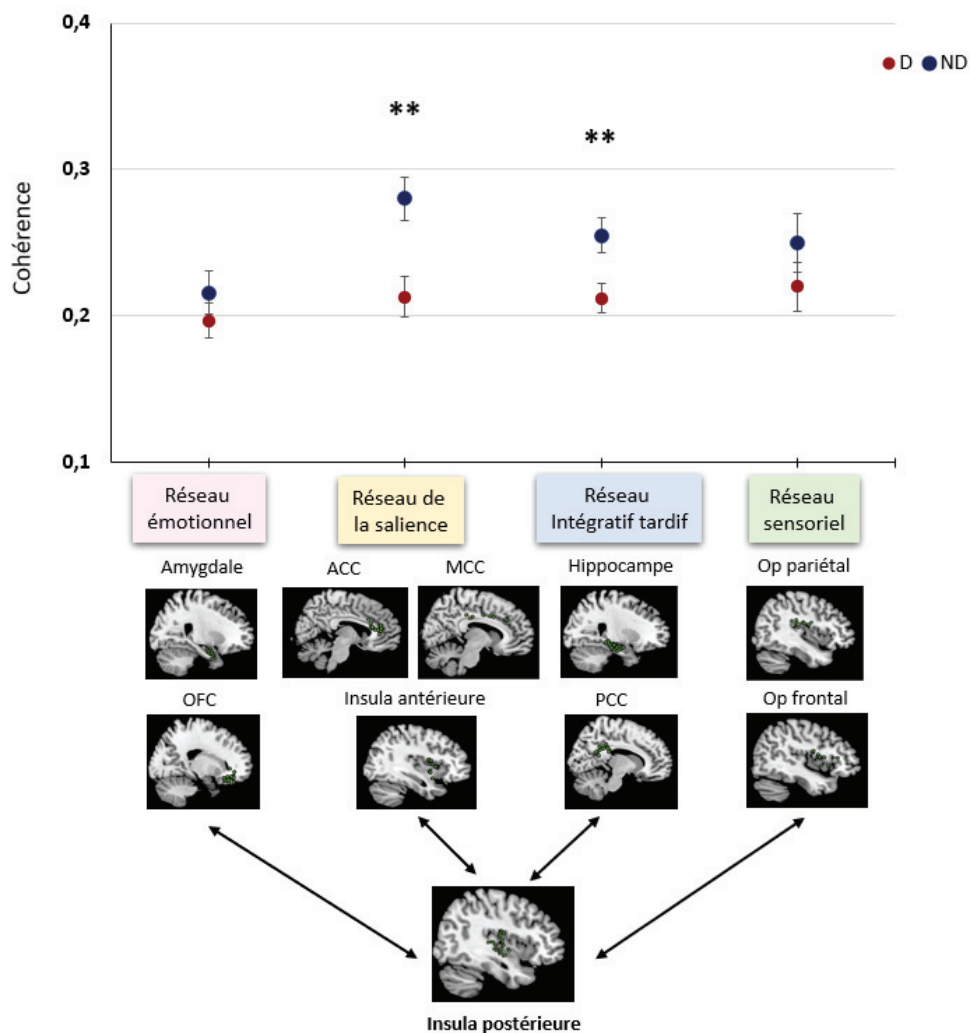


Figure 4.3 : Cohérence spectrale en post-stimulation entre l'insula postérieure et les 4 réseaux définis, selon le ressenti douloureux (rouge) ou non douloureux (bleu), et pour toutes fréquences confondues. ** $p<0.01$

➤ L'amygdale comme région de référence

Analyse de la cohérence en pré-stimulation

Les ANOVAs réalisées sur les valeurs de cohérence entre l'amygdale et les 4 réseaux définis n'ont montré aucun effet de la perception, de la bande de fréquence ou de l'interaction de ces deux facteurs pour aucun des réseaux.

Analyse de la cohérence en post-stimulation

Aucun effet de la bande de fréquence, de l'interaction ou de la perception n'a été mis en évidence pour les différents réseaux, excepté pour le réseau intégratif tardif qui a présenté un effet de la perception ($F_{(1,57)}=6.3$; $p=0.015$) avec des valeurs de cohérence avec l'amygdale plus élevées lorsque la perception était ND (t-tests, $t_{(57)}=-2.5$, $p=0.015$) (Figure 4.4).

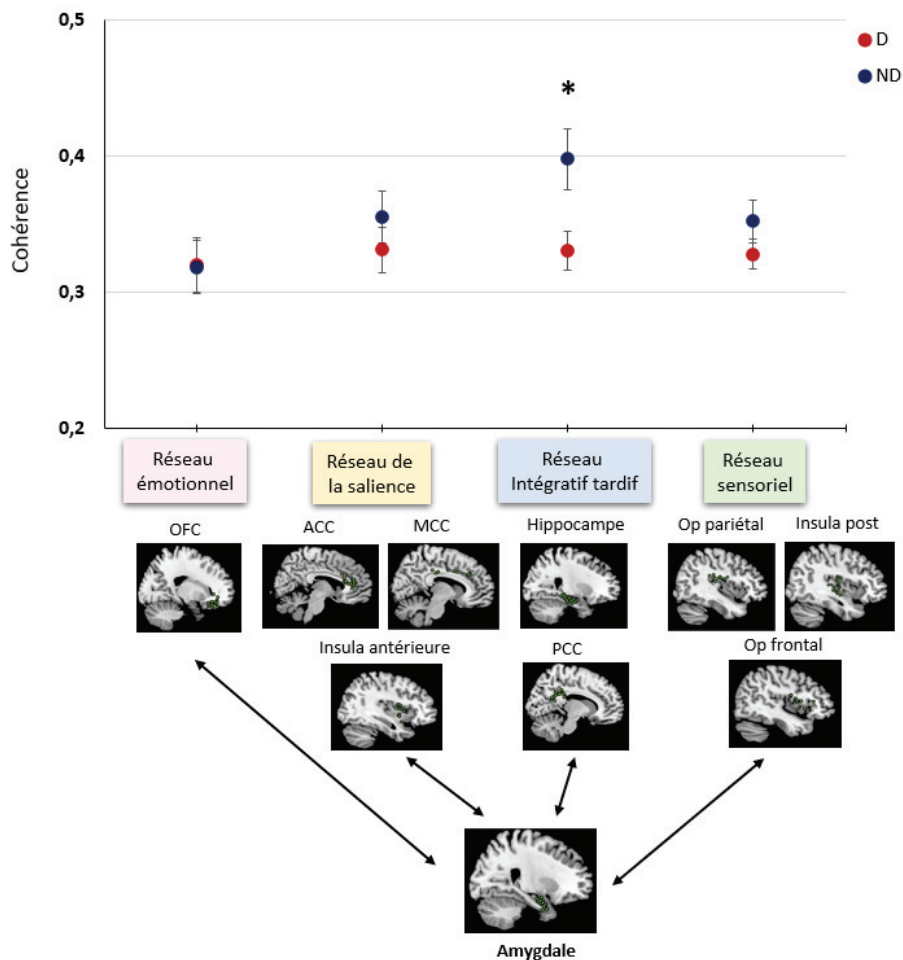


Figure 4.4 : Cohérence spectrale en post-stimulation entre l'amygdale et les 4 réseaux définis, selon la perception douloureuse (rouge) ou non (bleu). * $p < 0.05$

3) *Résumé*

Avant l'arrivée de la stimulation, l'Insula postérieure présentait une connectivité fonctionnelle, traduite par la mesure de cohérence de phase, plus importante avec le réseau intégratif et avec le réseau sensoriel lorsque la perception allait être perçue comme ND.

Cette différence de connectivité selon la perception entre l'insula postérieure et le réseau intégratif se maintenait en post-stimulation et a également été retrouvée entre l'amygdale et ce même réseau. Par ailleurs, des valeurs de cohérence plus élevées pour des perceptions subjectives ND en comparaison à des perceptions D ont également été retrouvées entre l'insula postérieure et le réseau de la salience.

Discussion

DISCUSSION

L'ensemble de nos résultats obtenus au moyen d'enregistrements intra-cérébraux confirment certaines données de la littérature et apportent de nouvelles perspectives de recherches concernant les régions et réseaux impliqués dans la perception subjective de la douleur et les marqueurs électrophysiologiques associés.

Dans cette étude, nous avons pu mettre en évidence que, malgré l'intensité constante des stimulations laser fixée au seuil nociceptif, la majorité des patients (96%) ont signalé des perceptions subjectives variables d'un stimulus à l'autre, comme il avait été observé dans d'autres études utilisant un protocole de stimulation laser similaire (Pomares et al., 2013 ; Ploner et al., 2010). L'analyse des réponses évoquées (PEL) montre que cette variabilité du ressenti entre des perceptions douloureuses (D) et non douloureuses (ND) n'est pas corrélée à des variations de la latence des PEL mais à celles de leur amplitude dans l'amygdale (Am) et l'insula antérieure (IA), qui présentaient des réponses différentielles selon le ressenti de la stimulation, avec des réponses plus amples dans la fenêtre de 300 à 600 ms après la stimulation lorsque celle-ci était perçue comme D. Dans le cortex orbitofrontal (OFC), une augmentation similaire des réponses aux stimulations perçues comme D débutant avec une latence de 300ms se dessinait mais sans atteindre les seuils de significativité statistique pour des raisons que nous discuterons ci-dessous. Par contraste, les réponses évoquées laser de l'insula postérieure (IP), de l'opercule pariétal (OpP) et frontal (OpF), du gyrus cingulaire médian (MCC), postérieur (PCC), et antérieur (ACC), et de l'hippocampe ne présentaient pas de différence d'amplitude entre une perception D et ND.

L'analyse temps-fréquence de l'activité SEEG apporte des informations complémentaires qui concernent essentiellement les stimulations perçues comme ND. En effet celles-ci étaient suivies dans la seconde suivant la stimulation d'une augmentation de la puissance des oscillations de fréquence delta et thêta dans l'Am et l'hippocampe et de celles des fréquences bêta et gamma seulement dans l'hippocampe. En revanche, l'activité oscillatoire en pré-stimulation ne présentait pas de variabilité pouvant être liée à la perception subjective de la stimulation ultérieure, et cela dans aucune des régions étudiées.

De même, l'analyse de la connectivité fonctionnelle basée sur la cohérence de phase objective un état fonctionnel des réseaux connus pour être impliqués dans le traitement des informations douloureuses qui semble particulier à une perception ND des stimulations. Ainsi, selon nos données, la connectivité fonctionnelle de l'IP et de l'Am avec diverses régions cérébrales associées à des réseaux

fonctionnels spécifiques était plus importante avant et/ou après la stimulation uniquement lorsque celle-ci était ressentie comme ND. En effet, pour cette catégorie de perception, sur l'ensemble de la période de temps étudiée (3 sec avant et 3 sec après la stimulation), l'IP apparaît comme fonctionnellement plus connectée à des structures appartenant au réseau fonctionnel dit « intégratif tardif » (hippocampe et PCC). Avant la stimulation, et toujours pour les stimulations perçues comme ND, la connectivité fonctionnelle est plus importante entre l'IP et des régions sensorielles comme les régions operculaires pariétales et frontales. Une fois la stimulation délivrée, la perception ND des stimulations est de plus associée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'IP et des régions appartenant au réseau fonctionnel de la salience (IA, MCC, ACC) mais également entre l'Am et les régions du réseau intégratif tardif.

➤ **Limitations de notre étude**

Avant d'aborder la signification physiologique de ces résultats, il convient de préciser les limitations de notre étude, dont certaines sont liées aux conditions de notre travail sur un nombre restreint de patients avec des schémas d'implantation d'électrodes guidés par l'objectif clinique de l'investigation SEEG et, de ce fait, variables d'un sujet à l'autre, alors que d'autres procèdent de choix méthodologiques d'analyse des signaux.

Le peu de patients par région dû à la rareté de notre population clinique, nous a contraint notamment à regrouper des plots implantés dans différentes sub-divisions d'une même région. Cela a par exemple été le cas pour le gyrus cingulaire postérieur pour lequel nous avons regroupé les plots implantés dans les parties dorsales (8 implantations) et ventrales (5 implantations) de cette structure. Les mesures de cohérence ont été effectuées entre les régions deux à deux. Cependant, dans la mesure où les sites d'implantation des électrodes ne couvraient pas un réseau homogène de régions cérébrales entre les différents sujets, il n'était pas possible statistiquement de comparer les valeurs de cohérence entre chaque paire de régions. C'est pourquoi, pour ces mesures, nous avons été contraints de regrouper les régions au sein de réseaux fonctionnels définis selon les données de la littérature (voir '*Etude 4 : Etude de la connectivité fonctionnelle – 1) Mesure de la cohérence de phase*'). Par conséquent, ce choix ne nous permet pas de tester la connectivité fonctionnelle de l'ensemble des régions d'un même réseau ni d'identifier la cohérence de phase avec des régions intermédiaires possiblement impliquées dans la connectivité entre les deux régions d'intérêt.

D'autre part, en termes de classification des perceptions, 51% des cotations du ressenti subjectif de la stimulation étaient proches du seuil douloureux. Ce résultat, bien qu'attendu puisque les

stimulations étaient délivrées à une intensité correspondant au seuil nociceptif a pu entraîner un biais dans notre façon de classer les perceptions subjectives. En effet, nous avons choisi de séparer ces perceptions en classant comme D toutes les perceptions avec une cotation sur l'EVA ≥ 4 et comme ND toutes les perceptions avec une cotation $0,1 < \text{EVA} < 4$. Or, toutes les cotations effectuées autour du seuil par les patients peuvent refléter une incertitude de leur part quant au choix de la perception entre D et ND, incertitude que nous n'avons pas évaluée dans notre protocole. Ainsi, ce choix d'effectuer une dichotomie D vs ND autour de la valeur de 4 sur l'EVA pourrait gommer les différences entre les réponses cérébrales associées aux perceptions D et ND. Nous avons pallié cette difficulté en testant nos résultats potentiellement douteux en incluant uniquement les signaux SEEG associés à des cotations D et ND extrêmes ($D > 5$ et $0,1 < \text{ND} < 2,9$).

D'un point de vue méthodologique, nous avons effectué une transformée de Fourier (FFT) sur des segments de signal EEG d'une seconde. La puissance des différentes bandes de fréquences correspondait donc à un mélange d'oscillations périodiques et apériodiques, ces dernières étant associées au « bruit de fond » du signal (Iemi 2019). Des variations plus subtiles auraient peut-être été détectées en effectuant une FFT sur une fenêtre de temps plus restreinte.

Le choix de trois fenêtres temporelles 0-300ms, 300-600ms et 600-900ms pour l'analyse des amplitudes des PEL ne permet pas d'objectiver d'éventuelles variations se prolongeant au-delà de ces intervalles de latence. De plus, des variations transitoires d'amplitude au sein de l'une de ces trois fenêtres temporelles peuvent avoir été masquées, lesquelles auraient pu se révéler significatives avec des fenêtres d'analyse plus courtes ou avec des fenêtres glissantes. Cette question se pose essentiellement pour l'OFC dont les réponses aux stimulations perçues comme D apparaissent plus amples dans l'intervalle 300-450ms sans que cette différence entre réponse D et ND atteigne le seuil de significativité lorsqu'analysée sur l'intervalle 300-600ms.

En tenant compte de ces limitations, notre étude est la première à étudier les variations des signaux électrophysiologiques recueillis par des électrodes intracérébrales en fonction de la perception subjective de stimulations délivrées à une intensité constante cotée au seuil douloureux par chacun des participants. Nos résultats permettent de discuter plusieurs propositions relatives au substratum physiologique du ressenti subjectif de la douleur.

L'activité oscillatoire pré-stimulation des régions explorées ne permet pas de prévoir le caractère douloureux de la perception subjective du stimulus.

Selon notre hypothèse de départ, la perception subjective résulte de la façon dont les réseaux impliqués dans l'intégration des stimulations sont activés, mais elle pourrait aussi dépendre de leur activité oscillatoire avant même que la stimulation nociceptive ne soit délivrée. Nos résultats obtenus en pré-stimulation ne vérifient pas cette hypothèse et paraissent contradictoires avec ce qui est proposé dans la littérature que ce soit pour des stimulations nociceptives ou bien d'autres types de stimulations sensorielles. Des études de MEG et d'EEG utilisant des stimuli tactiles ou visuels proches du seuil de détection ont notamment mis en évidence des niveaux réduits de puissance α - (8-12 Hz) dans les zones sensorielles pertinentes pour prédire si un stimulus sera perçu de manière consciente ou non (Weisz et al., 2014, Poland et al., 2021). Dans notre étude, aucune différence de puissance du spectre de fréquences n'a été observée dans nos régions d'intérêts dans la période précédant la stimulation. Les stimulations délivrées dans le cadre de notre protocole étaient soit perçues comme ND, soit perçues comme D, mais, à la différence des études citées ci-dessus, dans tous les cas, la stimulation était consciemment perçue. Ainsi, il ne s'agissait pas d'étudier l'existence ou l'absence de perception mais la qualité de celle-ci. De plus, la réduction de l'alpha est associée à un état d'éveil du sujet, qui peut fluctuer selon son état d'attention. Dans nos conditions expérimentales, le niveau d'attention des patients était stable et focalisé sur les stimulations. La stabilité des réponses évoquées dans les aires operculo-insulaires (voir ci-après), indépendamment du caractère D ou ND de la perception, témoigne de l'absence de fluctuations du niveau attentionnel. Par ailleurs, d'autres études ayant mis en évidence des changements d'activités oscillatoires en pré-stimulation avant une stimulation nociceptive laser équivalente à celle utilisée dans notre étude ont utilisé des protocoles comparant des stimulations d'intensités physiques différentes (Boly et al., 2007 ; Tu et al., 2016), dans des situations d'anticipation (Nickel et al., 2022), tandis que les patients de notre étude devaient toujours effectuer la même tâche, avec des stimulations d'intensité constante.

L'insula antérieure (IA), l'amygdale (Am) et, sous réserve d'investigations complémentaires, le cortex orbitofrontal (OFC) sont les seules régions de la matrice douleur à montrer une activation liée à la perception subjective de la douleur.

Nos résultats montrent que la dissociation entre la nociception et la perception subjective de la douleur ne se traduit pas par des variations dans la latence des PEL. En effet, quelle que soit la région étudiée, les PEL ne présentaient pas de latence différente selon la perception D ou ND. Les valeurs de

latence du pic maximal des PEL obtenues dans cette étude sont en accord avec les résultats de l'étude SEEG de Bastuji et al. (2016a) concernant les réponses évoquées laser de 16 régions de la matrice douleur. Nos deux études, à ce jour les seules à avoir étudié en intra-cérébral le décours temporel d'activation des différentes régions impliquées dans l'intégration d'un stimulus nociceptif, décrivent différents groupes de régions activés de façon échelonnée. Notre étude apporte un élément supplémentaire à ce premier travail de 2016 en montrant que ce décours temporel d'activations ne change pas selon la perception subjective de la stimulation nociceptive.

En termes d'amplitude, l'enregistrement des PEL dans l'IA montre que la première phase de la réponse, correspondant au pic du PEL, était identique quel que soit le ressenti. Ce n'est que dans la phase plus tardive du PEL, à partir de 300 ms, qu'une amplitude plus ample pour une perception D est observée. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les changements d'amplitude des PEL liés à la subjectivité de la perception dans l'IA se produisent dans l'Am dans la même fenêtre de temps (300-600ms). De nombreuses études en électrophysiologie et en imagerie ont démontré l'implication de l'insula antérieure et de l'amygdale dans le traitement des stimuli délivrés à une intensité égale ou supérieure au seuil douloureux. Cependant, aucune de ces études n'a abordé la question des variations éventuelles de ces réponses en fonction du ressenti subjectif de chaque stimulus délivré à une intensité égale au seuil douloureux. Parmi les données de la littérature, une étude récente utilisant la magnétoencéphalographie (MEG) (Taniguchi et al., 2022), a mis en évidence une réponse biphasique dans l'IA suite à un stimulus douloureux avec des latences comparables aux nôtres. Il est suggéré par plusieurs auteurs que la réponse précoce reflèterait la propagation des informations sensorielles en provenance de la partie postérieure de l'insula (Pomares et al., 2013 ; Frot et al. 2014 ; Bastuji et al., 2018), tandis que la phase tardive associée à une co-activation avec les régions frontales, traduirait le traitement de la composante plus cognitive de la douleur. Il est toutefois intéressant de noter que l'insula antérieure répond à la vision implicite de visages, à condition que ceux-ci expriment une émotion, et que cette réponse est plus marquée pour les visages exprimant la douleur ou la peur (Frot et al. 2022). Cette réponse à des émotions faciales non perçues consciemment se produit avec une latence plus précoce (200ms) que celle des fluctuations liées à la nature D ou ND de la perception consciente d'un stimulus nociceptif que nous avons observées dans la fenêtre 300-600 ms. Ceci suggère qu'un processus cognitif inconscient peut intervenir pendant la phase précoce de l'activation de l'IA. Ainsi, une distinction entre traitement 'sensoriel' et 'cognitif' basée sur les latences précoces ou tardives de la réponse est sujette à caution.

Il a été mis en évidence que cette période de 300-600ms correspond à la fenêtre temporelle pendant laquelle la réaction motrice volontaire à une stimulation délivrée avec une intensité égale ou supérieure au seuil douloureux se produit. En effet, la perception consciente de stimuli laser

nociceptifs au niveau du membre supérieur, indiquée par la mesure du temps de réaction motrice volontaire, se produit dans une fenêtre de 250-400 ms (Perchet et al. 2012 ; Bastuji et al. 2016a). Il est également intéressant de noter qu'une augmentation rapide de la connectivité fonctionnelle entre l'IA et l'Am a également été récemment décrite après des stimuli nociceptifs, et commençant approximativement à 600-700 ms (Bastuji et al. 2018), c'est-à-dire immédiatement après l'augmentation d'amplitude décrite dans cette étude.

Si les résultats obtenus dans l'IA et l'amygdale semblent robustes, en accord avec la littérature, et mettent en lumière l'implication de l'IA et de l'Am dans la perception subjective de la douleur, résultats qui ont par ailleurs fait l'objet d'une publication (Gélébart et al. 2022, voir section '*Publication*'). Il n'en est pas de même avec l'étude des PEL dans l'OFC qui a donné lieu à des résultats plus ambigus. Si la différence d'amplitude du PEL dans l'OFC n'atteint pas la significativité statistique, il est cependant indéniable qu'une plus grande amplitude a été observée pour une perception douloureuse à partir de 300 ms, et jusqu'à environ 450 ms. Cet effet est d'autant plus marquant qu'il débute en même temps que celui observée dans l'IA et dans l'Am. D'un point de vue méthodologique, la différence d'amplitude s'observant dans une fenêtre de temps plus restreinte que pour l'IA et l'Am, le choix d'une fenêtre de temps d'analyse de 300 ms a pu être un obstacle à la détection de cette différence (voir section '*limitations*' de l'étude). Une autre raison pourrait être inhérente à l'amplitude même des réponses de l'OFC qui était en moyenne notablement moindre ($12\mu\text{V}$) que celle des réponses de l'Am ou de l'IA qui pouvait atteindre plus de $60\mu\text{V}$ lorsque la stimulation était perçue comme D. En excluant de l'analyse les 51% de réponses à des stimulations cotées au voisinage du seuil douloureux, cette différence de réponse observée visuellement dans l'OFC pour les stimuli D et ND cotés aux valeurs extrêmes de l'échelle de cotation subjective disparaît. Une des explications pourrait être que la faible amplitude des réponses de l'OFC, ainsi que la diminution du nombre de segments SEEG analysés ne permettait pas de dissocier la différence d'amplitude du bruit du signal. Dans le cas où les patients ont coté leur perception sur l'EVA de manière « extrême » soit dans la catégorie ND, soit dans la catégorie D, ils n'avaient a priori pas de doutes quant à leur ressenti de la stimulation. En revanche, des stimulations perçues proche du seuil étaient probablement plus compliquées à catégoriser (voir sections '*limitations*'). Des études ont suggéré que l'OFC et l'IA étaient impliqués dans l'évaluation de la valeur subjective d'un événement et dans la transmission de cette information à d'autres régions (Damasio 1994 ; Craig 2009). Ainsi, les PEL dans l'OFC pour toutes cotations confondues pourraient refléter une évaluation complexe et ambiguë des stimulations afin de les catégoriser. La résultante serait une intégration différentielle selon la valeur subjective attribuée (D ou ND) par l'OFC. Pour des cotations extrêmes, l'évaluation de la perception étant sans ambiguïté, la différence d'amplitude observée au niveau des PEL n'apparaîtrait pas.

Nombre de régions de la matrice douleur ne semblent pas impliquées dans la perception subjective de la douleur.

Comme détaillé dans le paragraphe précédent, parmi les 10 structures explorées en intracérébral dans notre étude, seules l'IA, l'Am et potentiellement l'OFC ont montré des différences de réponses selon la perception subjective de la stimulation laser.

Pour les autres structures explorées, aucune différence au niveau des PEL n'a été retrouvée.

Ainsi, en termes d'amplitude, les réponses évoquées notamment dans l'IP et dans l'OpP étaient identiques quel que soit le ressenti de la stimulation. Ces régions sont connues pour présenter des variations de l'amplitude de leur réponse selon l'intensité réelle de stimulation (Frot et al., 2007) et nos résultats nous assurent donc de la stabilité de l'intensité délivrée en périphérie. De plus, les réponses de l'IP et de l'OpP sont sensibles à l'état attentionnel dans lequel se trouve le sujet (Ohara et al., 2006). Le fait que leurs réponses soient identiques au cours des stimulations témoigne de l'état stable de l'attention des sujets pendant l'expérience.

Tout comme l'IP et l'OpP, le MCC présentait des réponses évoquées très synchronisées d'essai en essai, peu variables entre les patients, très précoces et sans modifications liées au ressenti D ou ND de la stimulation. En accord avec d'autres études, les réponses de ces trois régions ont tendance à se développer de façon précoce et à atteindre leur maximum plus de 100 ms avant l'initiation de toute réaction motrice volontaire (Bastuji et al., 2016a). Le MCC a été considéré comme impliqué dans le processus de la préparation motrice (Frot et al., 2008) et il peut paraître étonnant cependant que même pour des cotations extrêmes ($D > 5$ et $0,1 < ND < 2,9$) aucune différence d'amplitude n'ait été observée entre un ressenti D et ND. En effet, La douleur est intrinsèquement liée à des processus moteurs, puisque la préparation et l'exécution de réponses motrices sont essentielles pour générer des comportements adaptés à la protection de l'organisme en réponse à une douleur (Melzack et Casey, 1968). S'il est connu que le MCC joue un rôle clé dans l'action motrice volontaire permettant d'éviter la douleur (Pereira et al., 2010), il a également été montré en IRMf qu'il s'activait aussi bien pendant un contrôle de mouvements volontaires sans aucun lien avec la douleur (Hoffstaedter et al. 2013 ; Amiez et Petrides 2014) que pendant un mouvement volontaire en présence d'une stimulation douloureuse (Shackman et al. 2011 ; Perini et al. 2013, 2020 ; Misra et Coombes 2014). Ainsi, le MCC serait spécifique d'une action motrice volontaire et non pas d'une action motrice liée à la douleur. Puisque dans notre protocole les patients devaient toujours exécuter la même action, à savoir coter manuellement leur ressenti, quel qu'il soit, sur l'EVA, il n'est pas surprenant qu'aucune différence n'apparaisse dans les réponses du MCC entre les stimulations perçues comme D ou ND.

L'IP, L'OpP et le MCC sont fonctionnellement très liés, comme cela a été reporté largement dans la littérature (Frot et al., 2007b, 2008 ; Tan et al., 2017 ; Fauchon et al., 2020) et présentent des réponses systématiques en réponse à une stimulation nociceptive (Frot et al., 2013 ; Ohara et al., 2004 ; Bastuji et al., 2016a). Si leurs variations de réponses en fonction de l'intensité réelle du stimulus ont été étudiées (Iannetti et al., 2005 ; Frot et al., 2007), celles en fonction de perceptions soit D soit ND, malgré une intensité constante de stimulation, n'a jamais été analysée à notre connaissance. Nos résultats suggèrent que l'IP, l'OpP et le MCC, qui sont des régions pourtant très impliquées dans l'intégration d'une stimulation nociceptive, ne participent pas à l'encodage de la subjectivité de la douleur.

Des réponses nociceptives ont été enregistrées dans d'autres régions corticales que l'IP, l'OpP et le MCC. Ainsi, dans des conditions de stimulations identiques aux nôtres, à savoir des stimulations laser délivrées au seuil nociceptif, des réponses ont pu être enregistrées au sein du cortex cingulaire dans ses secteurs postéro-ventral (vPCC), et périgénual, où 80% des stimulations laser évoquent des réponses, ainsi que dans le cortex cingulaire postérieur dorsal (dPCC), où leur incidence diminue à 36% et à 50% dans l'ACC (Bastuji et al., 2016a). Bien que nous ayons également enregistré des PEL dans ces différentes sous-régions du cingulaire, nous n'avons mis en évidence aucune différence d'amplitude de ces réponses en fonction de la perception D ou ND. Il est vrai que les réponses du PCC, ainsi que celles de l'ACC présentaient une faible amplitude, une grande variabilité inter- et intra-sujets, avec peu de réponse chez certains patients et étaient, de plus, peu synchronisées d'essai en essai. Il est possible que ces limitations, inhérentes à la nature même des réponses cingulaires, n'aient pas permis de mettre en lumière des variations selon la perception D ou ND du stimulus. Ceci semble le plus probable pour les réponses de l'ACC pour lesquelles nous avons retrouvé la même incidence que dans l'étude de Bastuji et al. (2016a) à savoir qu'environ un patient sur deux présentait des réponses dans cette région. Dans l'ACC, nous n'avons donc enregistré que des réponses de faible amplitude et peu reproductibles entre les patients ne nous permettant probablement pas de mettre en évidence des différences en fonction de la perception. Poursuivre les investigations sur cette région en augmentant le nombre d'explorations pourrait peut-être faire ressortir des différences de réponses en fonction de la perception dans la mesure où, avec un nombre de patients plus important, il serait alors possible de ne conserver que ceux pour lesquels une réponse est clairement enregistrée. L'ACC est connu pour jouer un rôle important dans la dimension affective de la douleur, notamment dans le traitement de son caractère désagréable (Schnitzler et Ploner, 2000 ; Berna et al., 2010). Une étude utilisant des suggestions hypnotiques pour augmenter et diminuer le côté désagréable de la douleur, sans changer l'intensité perçue des sensations de douleur, a montré que l'ACC était particulièrement activé lorsque

le stimulus était très désagréable (Rainville, 1997). En clinique, l'ablation de l'ACC se traduit par une diminution du caractère déplaisant de la douleur, et inhibe le comportement d'évitement des stimuli douloureux sans pour autant impacter la capacité du patient à identifier l'intensité et la localisation corporelle de ces stimuli. Ainsi, l'ablation de l'ACC impacte le ressenti du caractère désagréable de la douleur sans pour autant perturber le ressenti de l'intensité douloureuse (Wilkinson et al., 1999). Cet argument clinique sous-tendrait un encodage différentiel des stimulations au sein de cette structure selon le ressenti désagréable ou non d'une stimulation nociceptive. Il convient de noter toutefois que dans notre étude c'est bien l'intensité de la perception, douloureuse ou non, du stimulus que nous avons demandé à nos patients d'évaluer et non pas l'aspect désagréable de la stimulation.

Pour ce qui est de la partie postérieure du gyrus cingulaire, le nombre restreint d'implantations dans cette structure au sein de notre population de patients nous a contraint à regrouper des plots implantés dans différentes sub-divisions de la région (voir section 'limitations'), mélangeant ainsi des réponses enregistrées dans le dPCC et le vPCC par exemple, qui pourtant soutiennent des rôles différents comme l'orientation spatiale et le traitement d'information pertinente pour soi, respectivement (Busler et al., 2019). Il est donc possible que si l'une de ces sous-régions intégraient différemment une perception D ou ND, cela n'a pas pu être détecté.

Néanmoins, au-delà de ces limites, certains arguments fonctionnels suggèrent que certaines parties du gyrus cingulaire postérieur n'encodent pas le caractère subjectif de la perception d'une stimulation nociceptive. Par exemple, le PCC, en lien avec d'autres régions comme l'IP ou l'OpF formerait un réseau établissant un lien entre les stimuli sensoriels et le corps, participant ainsi à la conscience du soi (Tsakiris et al., 2007) à la base des processus liés au sentiment d'appartenance au corps (« body-ownership ») (Guterstam et al., 2015 ; Martinaud et al., 2017). Dans notre étude, toutes les stimulations ont été physiquement identiques, délivrées au même endroit du corps, ressenties par tous les sujets, quelle que ce soit la perception subjective. Ainsi, nous pouvons supposer que le sentiment d'appartenance au corps ne diffère pas selon la perception D ou ND de la stimulation. Cela pourrait expliquer que les réponses obtenues dans le PCC, mais également dans l'OpF, soient similaires selon la perception D ou ND.

L'hippocampe et l'amygdale sont les seules régions de la matrice douleur à montrer une variation de leur activité oscillatoire post-stimulation liée à la perception subjective de la douleur

L'analyse spectrale de l'activité oscillatoire après l'arrivée de la stimulation a permis d'apporter des informations complémentaires sur la manière dont la perception subjective de la douleur était intégrée au niveau central. Nos résultats ont mis en évidence que les processus sous-tendant la perception subjective de la douleur ne provoquaient pas de changement global de l'activité cérébrale, mais induisaient plutôt des changements locaux. En effet, seuls l'Am et l'hippocampe ont présenté des variations de la puissance spectrale pour des perceptions associées à des cotations extrêmes D ou ND, à savoir une augmentation du delta-thêta dans ces deux régions, et du bêta-gamma dans l'hippocampe pour des stimulations perçues comme ND, comparées à celles perçues comme D.

Des études sur la douleur aiguë utilisant la MEG et l'EEG de scalp ont montré qu'en réponse à des stimulations laser, certaines bandes de fréquence présentaient des variations de leur puissance au cours de la seconde post-stimulation. Ainsi, une augmentation de la puissance du delta-thêta (3-8Hz) entre 150 et 400 ms après la stimulation a été observée dans le cortex sensorimoteur, l'OpP, l'OpF, l'insula, le cortex somatosensoriel secondaire, le MCC et l'ACC, tandis que la puissance du gamma était augmentée au même moment mais seulement dans le cortex sensorimoteur (Ploner et al., 2017 ; Michail et al., 2016 ; Schulz et al., 2011 ; Chien et al., 2014). A l'inverse, une suppression des ondes alpha se produit de 300 à 1000 ms dans le cortex sensorimoteur et dans les aires occipitales (Ploner 2017 ; Michail et al., 2016 ; Schulz et al., 2011). Bien que moins reportées, il a été montré qu'à l'image de l'alpha, les ondes bêta diminuaient dans le cortex moteur primaire après une stimulation nociceptive (Raij et al., 2004). Une étude SEEG a également montré que les stimulations laser nociceptives provoquaient une augmentation des réponses oscillatoires du gamma (40-110Hz) dans l'amygdale et l'hippocampe de l'hémisphère droit, et que ces réponses étaient couplées aux phases des bandes thêta et alpha dans ces mêmes régions (Liu et al., 2015). L'ensemble de ces études se sont intéressées aux réponses oscillatoires en réponse à une stimulation nociceptive de même intensité sans toutefois distinguer la perception des sujets d'une stimulation à l'autre. Ainsi, l'augmentation de la puissance du delta-thêta, par exemple, observée dans la littérature suite à un stimulus laser identique au nôtre (Ploner et al., 2017 ; Michail et al., 2016 ; Schulz et al., 2011 ; Chien et al., 2014), connu pour être ressenti de façon très variable pour des intensités proches du seuil (Pomares et al., 2013 ; Ploner et al., 2010), correspond en réalité à la puissance associée aux perceptions ND et D confondues. Ainsi, nos résultats obtenus en SEEG sont les premiers à suggérer que la variation de la puissance spectrale dans l'amygdale et l'hippocampe est liée à la perception subjective de la

stimulation nociceptive. Nos résultats précisent que l'augmentation de la puissance des ondes de basses fréquences en réponse à la stimulation nociceptive au laser observée dans ces deux structures est associée à la perception ND de cette stimulation.

La présence d'ondes lentes chez l'Homme en état d'éveil est observée juste avant le sommeil (Borberley et Achermann 1999) et traduit donc de manière générale un état de désactivation des structures où elles sont présentes. Nos résultats montrant une augmentation du delta-thêta dans l'amygdale, associée à une perception ND, reflèterait donc sa désactivation, ou du moins une activité plus réduite. Chez des patients souffrants de trouble de la personnalité borderline (TPB), une désactivation de l'amygdale a été observée en IRMf pendant un stimulus douloureux, associée à une diminution de la perception subjective de ce stimulus (Kraus et al., 2009, 2018 ; Schmahl et Baumgärtner, 2015). Cette désactivation a été également reportée pour les états méditatifs (Leung et al., 2018). Que ce soit pour les patients TPB ou lors de la méditation, la désactivation de l'amygdale s'accompagne d'une diminution de sa réactivité à des stimuli émotionnels (Kraus et al., 2009, 2018 ; Leung et al., 2018). Ainsi, ces études suggèrent que lorsque l'amygdale est désactivée cela peut être associé à une intégration perturbée des stimuli émotionnels et douloureux. L'amygdale est par ailleurs largement connue pour être une région fondamentale dans les modulations émotionnelles et affectives de la douleur (pour revue voir Veinante et al., 2013 ; Apkarian et al., 2013 ; Phelps et LeDoux, 2005). Ces études sont à mettre en lien avec nos données dans la mesure où, selon nos résultats, lorsque l'amygdale présente un schéma oscillatoire avec des ondes lentes prédominantes, illustrant une désactivation de cette structure, la stimulation nociceptive est perçue comme ND. Nos résultats suggèrent qu'une désactivation de l'amygdale, associée à une réactivité émotionnelle diminuée, pourrait résulter en une réponse à la douleur moins importante, la stimulation étant alors perçue comme étant ND.

Par ailleurs, les ondes delta-thêta ont été très étudiées dans l'hippocampe et sont de manière générale impliquées dans de nombreux processus, et notamment, mémoriels. Par exemple, il a été montré qu'une augmentation de puissance dans les bandes de fréquence de 2 à 5Hz dans l'hippocampe était associée à un encodage mémoriel effectif (Kota et al., 2020 ; Lin et al., 2017). Cependant, d'autres études ont reporté des résultats contradictoires avec cette fois un encodage mémoriel réussi associé à une diminution de la bande thêta à 8Hz (Lega et al., 2011). De manière générale, la présence d'ondes thêta dans l'hippocampe traduit son activation. Même s'il est très difficile d'interpréter nos résultats obtenus dans l'hippocampe au vu des nombreuses données de la littérature, nous pouvons faire l'hypothèse que les différences observées dans les bandes de fréquence delta-thêta dans cette structure en fonction de la perception serait à mettre en lien avec des processus de mise en mémoire de la stimulation.

Nos résultats ont également montré une augmentation de la puissance bêta-gamma dans l'hippocampe pour une perception ND. Les ondes bêta sont liées à des processus moteurs, par exemple, leur augmentation dans l'hippocampe reflète l'inhibition d'un mouvement (Del Campo-Vera et al., 2022), mais sont également liées à des processus perceptifs. Ceux-ci ont été étudiés en EEG et MEG à l'aide d'une image à double sens (ou bistable) permettant d'analyser le changement de perception sans aucun changement morphologique de l'image (Okazaki et al., 2008 ; Zhu et al., 2022). Ainsi, une hypothèse a été proposée selon laquelle l'activité de la bande bêta maintiendrait « stable » l'état cérébral perceptif en cours, via des interactions entre les régions corticales d'ordre supérieur et les régions sensorielles. L'activité de la bande bêta serait plus élevée lors d'un maintien d'une perception en cours, par opposition à un changement de perception (Engel et Fries, 2010 ; Zhu et al., 2022). Dans notre étude, l'augmentation des ondes bêta-gamma sur la seconde suivant une stimulation catégorisée comme ND pourrait donc refléter un maintien stable de l'état « de base » du patient en absence de perception D qui serait, elle, interprétée comme un changement notoire de perception.

La perception subjective de la douleur est sous-tendue par des réseaux en interaction

La perception subjective de la douleur dans son ensemble ne peut être le résultat d'activité de régions isolées. Ces régions appartiennent à un réseau neuronal dynamique parfois appelé « connectome de la douleur » (Kucyi et Davis, 2017) dont la connectivité fonctionnelle peut influencer la perception. Nos 10 régions d'intérêts ont ainsi été regroupées en 4 réseaux selon ce qui fait consensus dans la littérature et selon leurs fonctions communes. Le réseau de la salience se compose de l'insula antérieure, de l'ACC et du MCC, le réseau dit « intégratif tardif » inclut l'hippocampe et le PCC, le réseau émotionnel comprend l'amygdale et l'OFC et le réseau sensoriel les opercules frontal et pariétal (Bast, 2007 ; Neugebauer et al., 2009 ; Doucet et al., 2019 ; Leech et Smallwood, 2019 ; Bastuji et al., 2021). De manière générale, nos résultats ont montré qu'une perception ND était associée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les différents réseaux et nos deux régions de références (« seed ») : l'Am et l'IP, par rapport à une perception D.

De manière plus spécifique, la connectivité post-stimulation entre l'IP et le réseau de la salience était plus importante lorsque le ressenti était ND. Dans la littérature, il a été constaté que la conscience intéroceptive, comme le fait d'écouter les battements de son cœur, s'accompagnait d'une baisse de connectivité entre l'IP, l'IA et l'ACC (Kuehn et al., 2016). A l'inverse, nous pouvons supposer qu'une attention moins portée sur les processus intéroceptifs pourrait être liée à une connectivité plus

importante entre l'IP et le réseau de la salience, incluant l'IA et l'ACC, résultant en une perception ND dans notre étude.

Par ailleurs, nos résultats montraient une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'IP et le réseau « intégratif tardif », incluant l'hippocampe et le PCC, en pré- et en post-stimulation pour une perception ND. Le PCC et l'hippocampe sont deux régions qui ont également été associées au réseau par défaut (DMN pour Default Mode Network) (Buckner et al., 2008 ; Broyd et al., 2009 ; Raichle, 2015). Les études s'intéressant à ce réseau ont mis en évidence certaines particularités concernant sa connectivité fonctionnelle. Il regroupe un certain nombre de régions qui ne présentent pas de connectivité particulière entre elles lorsque le sujet est dans un état de vigilance propice à une tâche cognitive ou attentionnelle, alors qu'au contraire, leur connectivité augmente lorsqu'il est au repos (Broyd et al., 2009 ; Smallwood et al., 2021). De plus, il a été montré que pendant une douleur expérimentale, le réseau par défaut avait une connectivité plus importante avec les régions modulatrices de la douleur (comme la substance grise périaqueducale (PAG)) correspondant à un désengagement attentionnel spontané vis-à-vis du stimulus nociceptif (Kucyi et al., 2013). Bien que cela reste une hypothèse, nous pourrions supposer que l'augmentation de connectivité entre l'IP et le réseau intégratif reflèterait un désengagement attentionnel spontané vis-à-vis de la stimulation, résultant en une perception ND. Cette interprétation pourrait être aussi appliquée à nos résultats montrant une connectivité accrue entre le réseau intégratif et l'Am pour un ressenti ND. En effet, la voie entre l'Am et la PAG est très impliquée dans les processus modulateurs de la douleur (LeDoux et al., 1988 ; Li et Sheets, 2018). La PAG pourrait donc être une région intermédiaire entre l'Am et le réseau intégratif, et l'augmentation de connectivité observée dans nos résultats pourrait également traduire un processus de désengagement attentionnel pour une perception ND.

Conclusion

L'utilisation d'enregistrements intra-cérébraux au sein de dix régions d'intérêts a permis d'étudier de manière unique les corrélats électrophysiologiques de la perception subjective de la douleur. Notre travail a ainsi pu mettre en évidence qu'au sein des structures corticales impliquées dans la nociception seul un petit nombre d'entre elles participent au ressenti subjectif d'un stimulus nociceptif. Ainsi, l'Am, l'IA, l'hippocampe, et probablement l'OFC semblent jouer un rôle important dans la construction d'une perception subjective douloureuse.

Ces résultats sont un premier pas vers une meilleure compréhension des processus neurophysiologiques et des réseaux impliqués dans la perception de la douleur qui apparaît nécessaire pour une meilleure évaluation de la douleur chez les patients.

A plus long terme, d'autres régions, comme le cortex préfrontal dorso-latéral mériteraient d'être analysées pour constituer une vision plus globale du traitement de la perception subjective de la douleur au niveau cérébral.

Bibliographie

- Achermann, P., et A.A. Borbély. 1998. « Coherence Analysis of the Human Sleep Electroencephalogram ». *Neuroscience* 85(4): 1195-1208.
- Afif A. et al. 2010. « Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients ». *Epilepsia* 51(11):2305-15.
- Almeida, Tatiana F., Suely Roizenblatt, et Sergio Tufik. 2004. « Afferent Pain Pathways: A Neuroanatomical Review ». *Brain Research* 1000(1-2): 40-56.
- Amiez C, Petrides M. 2014. « Neuroimaging evidence of the anatomo-functional organization of the human cingulate motor areas ». *Cereb Cortex*. 24(3):563-78
- Apkarian A. V., Neugebauer V., Koob G., et al. 2013. « Neural mechanisms of pain and alcohol dependence ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.112:34–41.
- Apkarian, A. Vania, M. Catherine Bushnell, Rolf-Detlef Treede, et Jon-Kar Zubieta. 2005. « Human Brain Mechanisms of Pain Perception and Regulation in Health and Disease ». *European Journal of Pain* 9(4): 463-463.
- Apkarian, A. Vania, et Charles J. Hodge. 1989. « Primate Spinothalamic Pathways: I. A Quantitative Study of the Cells of Origin of the Spinothalamic Pathway ». *The Journal of Comparative Neurology* 288(3): 447-73.
- Aru, J. et al. 2012. « Local Category-Specific Gamma Band Responses in the Visual Cortex Do Not Reflect Conscious Perception ». *Journal of Neuroscience* 32(43): 14909-14.
- Atlas, Lauren Y., et Tor D. Wager. 2012. « How Expectations Shape Pain ». *Neuroscience Letters* 520(2): 140-48.
- Augustine, R. 1996. « Circuitry and Functional Aspects of the Insular Lobe in Primates Including Humans ». *Brain Research Reviews*: 16.
- Babiloni, Claudio et al. 2006. « Anticipatory Electroencephalography Alpha Rhythm Predicts Subjective Perception of Pain Intensity ». *The Journal of Pain* 7(10): 709-17.
- Bantick, Susanna J. et al. 2002. « Imaging How Attention Modulates Pain in Humans Using Functional MRI ». *Brain* 125(2): 310-19.
- Baars, B.J. 1988. « A cognitive theory of consciousness ». Cambridge University Press, New York
- Başar, Erol, et Aysel Düzgün. 2016. « Links of Consciousness, Perception, and Memory by Means of Delta Oscillations of Brain ». *Frontiers in Psychology* 7.
- Bast, T. 2007. « Toward an Integrative Perspective on Hippocampal Function: From the Rapid Encoding of Experience to Adaptive Behavior ». *Reviews in the Neurosciences*, 18(3-4).
- Bastuji, Hélène et al. 2012. « Filtering the Reality: Functional Dissociation of Lateral and Medial Pain Systems during Sleep in Humans ». *Human Brain Mapping* 33(11): 2638-49.

- Bastuji, H el ene, Maud Frot, Caroline Perchet, et al. 2016a. « Pain Networks from the inside: Spatiotemporal Analysis of Brain Responses Leading from Nociception to Conscious Perception ». *Human Brain Mapping* 37(12): 4301-15.
- Bastuji, H el ene, Maud Frot, St ephanie Mazza, et al. 2016b. « Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity ». *Cerebral Cortex* 26(6): 2663-76.
- Bastuji, H el ene et al. 2018. « Convergence of sensory and limbic noxious input into the anterior insula and the emergence of pain from nociception ». *Scientific Reports* 8(1): 13360.
- Bastuji H, Cadic-Melchior A, Magnin M, Garcia-Larrea L. 2021. « Intracortical Functional Connectivity Predicts Arousal to Noxious Stimuli during Sleep in Humans ». *J Neurosci.* 41(23):5115-5123
- Beecher, H.K. 1946. « Pain in Men Wounded in Battle ». *Annals of Surgery* 123(1):96-105.
- Bell, A. 2018. « The Neurobiology of Acute Pain ». *The Veterinary Journal* 237: 55-62.
- Berde, Charles B., Timothy J. Brennan, et Srinivasa N. Raja. 2003. « Opioids: More to Learn, Improvements to Be Made ». *Anesthesiology* 98(6): 1309-12.
- Bermudez-Rattoni, Federico. 2014. « The Forgotten Insular Cortex: Its Role on Recognition Memory Formation ». *Neurobiology of Learning and Memory* 109: 207-16.
- Berna, Chantal et al. 2010. « Induction of Depressed Mood Disrupts Emotion Regulation Neurocircuitry and Enhances Pain Unpleasantness ». *Biological Psychiatry* 67(11): 1083-90.
- Bernard, J.F., G.F. Huang, et J.M. Besson. 1990. « Effect of Noxious Somesthetic Stimulation on the Activity of Neurons of the Nucleus Centralis of the Amygdala ». *Brain Research* 523(2): 347-50.
- Bernard, J.F, et J.M. Besson. 1990. « The Spino(Trigemino)Pontoamygdaloid Pathway: Electrophysiological Evidence for an Involvement in Pain Processes ». *Journal of Neurophysiology* 63(3):473-90
- Boly, M. et al. 2007. « Baseline Brain Activity Fluctuations Predict Somatosensory Perception in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(29): 12187-92.
- Boly, M. et al. 2008. « Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study ». *Lancet Neurol.* 7 (11), 1013–1020.
- Borberley AA, Achermann P. 1999. « Sleep homeostasis and models of sleep regulation ». *J Biol Rhythms* 14(6):559–70.
- Bornh ovd, K. et al. 2002. « Painful Stimuli Evoke Different Stimulus–Response Functions in the Amygdala, Prefrontal, Insula and Somatosensory Cortex: A Single-trial fMRI Study ». *Brain* 125(6): 1326-36.

- Brooks, Jonathan, et Irene Tracey. 2005. « From Nociception to Pain Perception: Imaging the Spinal and Supraspinal Pathways ». *J Anat.* 207(1):19-33.
- Bromm, B., et R.D. Treede. 1984. « Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO2 laser stimulation ». *Hum Neurobiol.* 3(1):33-40
- Broyd SJ, et al. 2009. « Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review ». *Neurosci Biobehav Rev.*33(3):279-96
- Brown, Justin E., Neil Chatterjee, Jarred Younger, et Sean Mackey. 2011. « Towards a Physiology-Based Measure of Pain: Patterns of Human Brain Activity Distinguish Painful from Non-Painful Thermal Stimulation » éd. Alexander J. Annala. *PLoS ONE* 6(9): e24124.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. 2008. « The Brain's Default Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38.
- Buffum, Martha D. et al. 2007. « Cognitive Impairment and Pain Management: Review of Issues and Challenges ». *The Journal of Rehabilitation Research and Development* 44(2): 315.
- Bunk, Stefanie F. et al. 2018. « Does EEG Activity during Painful Stimulation Mirror More Closely the Noxious Stimulus Intensity or the Subjective Pain Sensation? » *Somatosensory & Motor Research* 35(3-4): 192-98.
- Bushnell, M. C. et al. 1999. « Pain Perception: Is There a Role for Primary Somatosensory Cortex? » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(14): 7705-9.
- Bushnell, M. Catherine, Marta Čeko, et Lucie A. Low. 2013. « Cognitive and Emotional Control of Pain and Its Disruption in Chronic Pain ». *Nature Reviews Neuroscience* 14(7): 502-11.
- Busler, J. N., et al. 2019. « Differential functional patterns of the human posterior cingulate cortex during activation and deactivation: a meta-analytic connectivity model ». *Experimental Brain Research.* 237(9):2367-2385
- Cauda, Franco et al. 2014. « Massive Modulation of Brain Areas After Mechanical Pain Stimulation: A Time-Resolved fMRI Study ». *Cerebral Cortex* 24(11): 2991-3005.
- Cerliani, L. et al. 2011. « Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex ». *Human Brain Mapping*, 33(9), 2005–2034.
- Chang, Jingjing, et Rongjun Yu. 2019. « Hippocampal Connectivity in the Aftermath of Acute Social Stress ». *Neurobiology of Stress* 11: 100195.
- Chatelle, C. et al. 2016. « Pain and nociception in disorders of consciousness ». In: *Garcia-Larrea, J., Jackson, Ph. (Eds.), Pain and the Conscious Brain. Wolters-Kluwer, Philadelphia*, pp. 139–154.
- Chien, J. H., Liu, C. C., Kim, J. H., Markman, T. M., and Lenz, F. A. 2014. « Painful cutaneous laser stimuli induce event-related oscillatory EEG activities which are

- different from those induced by non-painful electrical stimuli ». *J. Neurophysiol.* 112, 824–833.
- Costafreda, S.G. et al. 2008. « Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies ». *Brain Res Rev* 58:57–70
- Couper, M. et al. 2006. « Evaluating the effectiveness of visual analog scales: A web experiment ». *Soc Sci Comput Rev* 24:227-245.
- Craig, A. D. 2009. « How Do You Feel — Now? The Anterior Insula and Human Awareness ». *Nature Reviews Neuroscience* 10(1): 59-70.
- Cruccu, G. et al. 2003. « Unmyelinated Trigeminal Pathways as Assessed by Laser Stimuli in Humans ». *Brain* 126(10): 2246-56.
- Cruccu, G et al. 2008. « Recommendations for the Clinical Use of Somatosensory-Evoked Potentials ». *Clinical Neurophysiology* 119(8): 1705-19.
- Damasio AR. 1994. « Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain ». *Penguin Books*; New York
- Damasio, A.R. 1998. « Investigating the Biology of Consciousness ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 353(1377): 1879-82.
- Davis, Karen D. et al. 2000. « Human Anterior Cingulate Cortex Neurons Modulated by Attention-Demanding Tasks ». *Journal of Neurophysiology* 83(6): 3575-77.
- Davis, Karen D. et al. 2020. « Discovery and Validation of Biomarkers to Aid the Development of Safe and Effective Pain Therapeutics: Challenges and Opportunities ». *Nature Reviews Neurology* 16(7): 381-400.
- Dehaene, S., et L. Naccache. 2001. « Towards a Cognitive Neuroscience of Consciousness: Basic Evidence and a Workspace Framework ». *Cognition* 79(1-2): 1-37.
- Dehaene, Stanislas et al. 2006. « Conscious, Preconscious, and Subliminal Processing: A Testable Taxonomy ». *Trends in Cognitive Sciences* 10(5): 204-11.
- Dehaene, Stanislas, Michel Kerszberg, et Jean-Pierre Changeux. 1998. « A Neuronal Model of a Global Workspace in Effortful Cognitive Tasks ». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: 6.
- Del Campo-Vera RM, et al. 2022. « Neuromodulation in Beta-Band Power Between Movement Execution and Inhibition in the Human Hippocampus ». *Neuromodulation.* 25(2):232-244
- Del Cul, A., S. Baillet, et S. Dehaene. 2007. « Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness ». *PLoS Biol.* 5(10):e260
- D'Mello, R., et A.H. Dickenson. 2008. « Spinal Cord Mechanisms of Pain ». *British Journal of Anaesthesia* 101(1): 8-16.

- Doucet GE, Lee WH, Frangou S. 2019. « Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases ». *Hum Brain Mapp.* 40(15):4577-4587.
- Dowman, Robert, Daniel Rissacher, et Stephanie Schuckers. 2008. « EEG Indices of Tonic Pain-Related Activity in the Somatosensory Cortices ». *Clinical Neurophysiology* 119(5): 1201-12.
- Dum, R. P., D. J. Levinthal, et P. L. Strick. 2009. « The Spinothalamic System Targets Motor and Sensory Areas in the Cerebral Cortex of Monkeys ». *Journal of Neuroscience* 29(45): 14223-35.
- Eickhoff, Simon B. et al. 2006. « Identifying Human Parieto-Insular Vestibular Cortex Using fMRI and Cytoarchitectonic Mapping ». *Human Brain Mapping* 27(7): 611-21.
- Eisenberger, Naomi I., et Matthew D. Lieberman. 2004. « Why Rejection Hurts: A Common Neural Alarm System for Physical and Social Pain ». *Trends in Cognitive Sciences* 8(7): 294-300.
- Engel, A. K., & Fries, P. 2010. « Beta-band oscillations—signalling the status quo? ». *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156–165.
- Engel, J. et al. 2012. « Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial ». *JAMA* 307(9):922-30
- Fauchon, Camille et al. 2020. « The Modular Organization of Pain Brain Networks: An fMRI Graph Analysis Informed by Intracranial EEG ». *Cerebral Cortex Communications* 1(1): tga088.
- Fields, H.L. 2018. « How expectations influence pain ». *Pain* 159 Suppl 1:S3-S10
- Forkmann K, Wiech K, Ritter C, Sommer T, Rose M, Bingel U. 2013. « Pain-specific modulation of hippocampal activity and functional connectivity during visual encoding ». *J Neurosci.* 33(6):2571-81
- Freyd, M. 1923. « The graphic rating scale ». *Journal of Educational Psychology* 14:83-102.
- Friedman, D.P., E.A. Murray. 1986. « Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque ». *J Comp Neurol* 252:348–373.
- Frot, M., et F. Mauguère. 2003. « Dual Representation of Pain in the Operculo-Insular Cortex in Humans ». *Brain* 126(2): 438-50.
- Frot, M., M. Magnin, F. Mauguere, et L. Garcia-Larrea. 2007. « Human SII and Posterior Insula Differently Encode Thermal Laser Stimuli ». *Cerebral Cortex* 17(3): 610-20.
- Frot, M., H. Vioux, et L. Garcia-Larrea. 2007b. « Operculo-insular and mid-cingulate gyrus functional coupling after painful laser stimulation : an intra-cerebral EEG coherence study ». *European Journal of Pain* 11.S1:S95-S96.
- Frot M, Mauguère F, Garcia-Larrea L. 2022. « Insular dichotomy in the implicit detection of

emotions in human faces ». *Cereb Cortex*. 32(19):4215-4228

- Frot, M., F. Mauguiere, M. Magnin, et L. Garcia-Larrea. 2008. « Parallel Processing of Nociceptive A- Inputs in SII and Midcingulate Cortex in Humans ». *Journal of Neuroscience* 28(4): 944-52.
- Frot, M., C. Perchet, et F. Mauguière. 2016. « ID 402 – Do Cortical Regions Encoding Pain Also Respond to Images of Other’s Pain? » *Clinical Neurophysiology* 127(3): e117.
- Frot, Maud, Isabelle Faillenot, et François Mauguière. 2014. « Processing of Nociceptive Input from Posterior to Anterior Insula in Humans: Nociceptive Input Processing in the Insula ». *Human Brain Mapping* 35(11): 5486-99.
- Frot, Maud, Luis Garcia-Larrea, Marc Guenot, et Francois Mauguiere. 2001. « Responses of the Supra-Sylvian (SII) Cortex in Humans to Painful and Innocuous Stimuli A Study Using Intra-Cerebral Recordings ». *Pain* 94(1): 65-73.
- Frot, Maud, Michel Magnin, François Mauguière, et Luis Garcia-Larrea. 2013. « Cortical Representation of Pain in Primary Sensory-Motor Areas (S1/M1)-a Study Using Intracortical Recordings in Humans: Pain Processing in S1 and M1 Cortex ». *Human Brain Mapping* 34(10): 2655-68.
- Frot, Maud, Loïc Rambaud, Marc Guénot, et François Mauguière. 1999. « Intracortical Recordings of Early Pain-Related CO₂-Laser Evoked Potentials in the Human Second Somatosensory (SII) Area ». *Clinical Neurophysiology* 110(1): 133-45.
- Gan Huang et al. 2013. « Single-Trial Laser-Evoked Potentials Feature Extraction for Prediction of Pain Perception ». In *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Osaka: IEEE, 4207-10.
- Garcia-Larrea, L. et al. 2010. « Operculo-Insular Pain (Parasyylvian Pain): A Distinct Central Pain Syndrome ». *Brain* 133(9): 2528-39.
- Garcia-Larrea, L. 2012. « The Posterior Insular-Opercular Region and the Search of a Primary Cortex for Pain ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 42(5): 299-313.
- Garcia-Larrea, L, M Frot, et M Valeriani. 2003. « Brain Generators of Laser-Evoked Potentials: From Dipoles to Functional Significance ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 33(6): 279-92.
- Garcia-Larrea, Luis, et Hélène Bastuji. 2017. « Pain and Consciousness ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 87: 193-99.
- Garcia-Larrea, Luis, et Roland Peyron. 2013. « Pain Matrices and Neuropathic Pain Matrices: A Review ». *Pain* 154: S29-43.
- García-Larrea, Luis, Roland Peyron, Bernard Laurent, et François Mauguière. 1997. « Association and Dissociation between Laser-Evoked Potentials and Pain Perception ». *NeuroReport* 8(17): 3785-89.
- Giehl, Janet, Gesa Meyer-Brandis, Miriam Kunz, et Stefan Lautenbacher. 2014. « Responses

- to Tonic Heat Pain in the Ongoing EEG under Conditions of Controlled Attention ». *Somatosensory & Motor Research* 31(1): 40-48.
- Graziano, A. 2004. « Widespread Thalamic Terminations of Fibers Arising in the Superficial Medullary Dorsal Horn of Monkeys and Their Relation to Calbindin Immunoreactivity ». *Journal of Neuroscience* 24(1): 248-56.
- Greffrath, Wolfgang, Ulf Baumgärtner, et Rolf-Detlef Treede. 2007. « Peripheral and Central Components of Habituation of Heat Pain Perception and Evoked Potentials in Humans ». *Pain* 132(3): 301-11.
- Gross, J. et al. 2004. « Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans ». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101:13050-13055
- Guderian, Sebastian, Björn H. Schott, Alan Richardson-Klavehn, et Emrah Düzel. 2009. « Medial Temporal Theta State before an Event Predicts Episodic Encoding Success in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(13): 5365-70.
- Guénot, Marc et al. 2001. « Neurophysiological Monitoring for Epilepsy Surgery: The Talairach SEEG Method ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 77(1-4): 29-32.
- Guterstam, A., et al. 2015. « Posterior Cingulate Cortex Integrates the Senses of Self-Location and Body Ownership ». *Current Biology* 25 (1): 1416-1425.
- Haanpää, Maija et al. 2011. « NeuPSIG Guidelines on Neuropathic Pain Assessment ». *Pain* 152(1): 14-27.
- Head, Henry, et Gordon Holmes. 1911. « Sensory Disturbances from Cerebral Lesions ». *Brain* 34(2-3): 102-254.
- Henderson, L.A. et al. 2020. « Effect of Expectation on Pain Processing: A Psychophysics and Functional MRI Analysis ». *Front Neurosci.* 14:6
- Herr, Keela A., Kevin Spratt, Paula R. Mobily, et Giovanna Richardson. 2004. « Pain Intensity Assessment in Older Adults: Use of Experimental Pain to Compare Psychometric Properties and Usability of Selected Pain Scales With Younger Adults ». *The Clinical Journal of Pain* 20(4): 207-19.
- Hesselmann, Guido, Christian A. Kell, Evelyn Eger, et Andreas Kleinschmidt. 2008. « Spontaneous Local Variations in Ongoing Neural Activity Bias Perceptual Decisions ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(31): 10984-89.
- Hoffstaedter F, Grefkes C, Zilles K, Eickhoff SB. 2013. « The "what" and "when" of self-initiated movements ». *Cereb Cortex.* 23(3):520-30.
- Horing, Björn, Christian Sprenger, et Christian Büchel. 2019. « The Parietal Operculum Preferentially Encodes Heat Pain and Not Salience » éd. A Vania Apkarian. *PLOS Biology* 17(8): e3000205.
- Huang, G. et al. 2013. « A Novel Approach to Predict Subjective Pain Perception from Single-Trial Laser-Evoked Potentials ». *NeuroImage* 81: 283-93.

- Huber, M.T. et al. 2006. « EEG Responses to Tonic Heat Pain ». *Experimental Brain Research* 173(1): 14-24.
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. 2005. « Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans ». *Neuroscience*, 131(1), 199–208.
- Iemi L, Busch NA, Laudini A, Haegens S, Samaha J, Villringer A, Nikulin VV. 2019. « Multiple mechanisms link prestimulus neural oscillations to sensory responses ». *Elife*. 8:e43620.
- Isnard, Jean et al. 2011. « Does the Insula Tell Our Brain That We Are in Pain? » *Pain* 152(4): 946-51.
- Isnard, Jean et al. 2018. « French Guidelines on Stereoelectroencephalography (SEEG) ». *Neurophysiologie Clinique* 48(1): 5-13.
- Jackson, Philip L., Andrew N. Meltzoff, et Jean Decety. 2005. « How Do We Perceive the Pain of Others? A Window into the Neural Processes Involved in Empathy ». *NeuroImage* 24(3): 771-79.
- Kakigi, Ryusuke, Koji Inui, et Yohei Tamura. 2005. « Electrophysiological Studies on Human Pain Perception ». *Clinical Neurophysiology* 116(4): 743-63.
- Kanda, Masutaro et al. 2000. « Primary Somatosensory Cortex Is Actively Involved in Pain Processing in Human ». *Brain Research* 853(2): 282-89.
- Kassubek, Jan et al. 2003. « Activation of a Residual Cortical Network during Painful Stimulation in Long-Term Postanoxic Vegetative State: A 15O–H₂O PET Study ». *Journal of the Neurological Sciences* 212(1-2): 85-91.
- Kenntner-Mabiala, Ramona, et Paul Pauli. 2005. « Affective Modulation of Brain Potentials to Painful and Nonpainful Stimuli: Affective Modulation of Somatosensory-Evoked Potentials ». *Psychophysiology* 42(5): 559-67.
- Kevetter, Golda A. et al. 1982. « Cells of Origin of the Spinoreticular Tract in the Monkey ». *The Journal of Comparative Neurology* 207(1): 61-74.
- Kim MJ, et al. 2011. « The structural and functional connectivity of the amygdala :from normal emotion to pathological anxiety ». *Behav Brain Res* 223(2):403–410.
- Klimek, L., K.-C. Bergmann, T. Biedermann, J. Bousquet et al. 2017. « Visual Analogue (VAS): Measuring Instruments for the Documentation of Symptoms and Therapy Monitoring in Cases of Allergic Rhinitis in Everyday Health Care ». *Allergo Journal International* 26:16-24.
- Kota S, Rugg MD, Lega BC. 2020. « Hippocampal Theta Oscillations Support Successful Associative Memory Formation ». *J Neurosci*. 40(49):9507-9518.
- Koyama, T., J. G. McHaffie, P. J. Laurienti, et R. C. Coghill. 2005. « The Subjective Experience of Pain: Where Expectations Become Reality ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(36): 12950-55.

- Kraus, A., et al. 2009. « Amygdala Deactivation as a Neural Correlate of Pain Processing in Patients with Borderline Personality Disorder and Co-Occurrent Posttraumatic Stress Disorder ». *Biological Psychiatry*, 65(9), 819–822
- Krause-Utz A, Winter D, Schriener F, Chiu CD, Lis S, Spinhoven P, Bohus M, Schmahl C, Elzinga BM. 2018. « Reduced amygdala reactivity and impaired working memory during dissociation in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (4):401-415.
- Kross, Ethan et al. 2011. « Social Rejection Shares Somatosensory Representations with Physical Pain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(15): 6270-75.
- Kucyi A, Davis KD. 2017. « The neural code for pain: from single-cell electrophysiology to the dynamic pain connectome ». *Neuroscientist.* 23(4):397–414.
- Kucyi A, Salomons TV, Davis KD. 2013. « Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks ». *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(46):18692-7
- Kuehn E, Mueller K, Lohmann G, Schuetz-Bosbach S. 2016. « Interoceptive awareness changes the posterior insula functional connectivity profile ». *Brain Struct Funct.* 221(3):1555-71
- Lamm, Claus, Jean Decety, et Tania Singer. 2011. « Meta-Analytic Evidence for Common and Distinct Neural Networks Associated with Directly Experienced Pain and Empathy for Pain ». *NeuroImage* 54(3): 2492-2502.
- Lamotte, H, G Thalhammer, J Robinson, et H Erik. 1982. « Following Mild Injury by Heat ». *The Journal of Neuroscience* 2(6): 17.
- Lauria, G. 1999. « Innervation of the human epidermis. A historical review ». *Ital J Neurol Sci* 20:63-70.
- LeDoux, J. 2003. « The emotional brain, fear, and the amygdala ». *Cell Mol Neurobiol* 23:727–738
- LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. 1988. « Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear ». *J Neurosci.* 8(7):2517-29
- Leech, R., et Smallwood, J. 2019. « The posterior cingulate cortex: Insights from structure and function ». *Handbook of Clinical Neurology*, 73–85
- Legrain, V. et al. 2012. « Cognitive Aspects of Nociception and Pain. Bridging Neurophysiology with Cognitive Psychology ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 42(5): 325-36.
- Lega BC, Jacobs J, Kahana M. 2012. « Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories ». *Hippocampus.* 22(4):748-61
- Leung MK, Lau WKW, Chan CCH, Wong SSS, Fung ALC, Lee TMC. 2018. « Meditation-

- induced neuroplastic changes in amygdala activity during negative affective processing ». *Soc Neurosci.* 13(3):277-288.
- Li JN, Sheets PL. 2018. « The central amygdala to periaqueductal gray pathway comprises intrinsically distinct neurons differentially affected in a model of inflammatory pain ». *J Physiol.* 596(24):6289-6305
- Lin JJ, Rugg MD, Das S, Stein J, Rizzuto DS, Kahana MJ, Lega BC. 2017. « Theta band power increases in the posterior hippocampus predict successful episodic memory encoding in humans ». *Hippocampus.* 27(10):1040-1053
- Liu CC, Chien JH, Kim JH, Chuang YF, Cheng DT, Anderson WS, Lenz FA. 2015. « Cross-frequency coupling in deep brain structures upon processing the painful sensory inputs ». *Neuroscience.* 303:412-21.
- Lui, F. et al. 2008. « Touch or Pain? Spatio-Temporal Patterns of Cortical fMRI Activity Following Brief Mechanical Stimuli ». *Pain* 138(2): 362-74.
- Lumley, Mark A. et al. 2011. « Pain and Emotion: A Biopsychosocial Review of Recent Research ». *Journal of Clinical Psychology* 67(9): 942-68.
- Lumpkin, Ellen A., et Michael J. Caterina. 2007. « Mechanisms of Sensory Transduction in the Skin ». *Nature* 445(7130): 858-65.
- Maldjian, Joseph A., Paul J. Laurienti, Robert A. Kraft, et Jonathan H. Burdette. 2003. « An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-Based Interrogation of fMRI Data Sets ». *NeuroImage* 19(3): 1233-39.
- Martinaud O, Besharati S, Jenkinson PM, Fotopoulou A. 2017. « Ownership illusions in patients with body delusions: Different neural profiles of visual capture and disownership ». *Cortex.* 87:174-185
- Mazzola, Laure et al. 2005. «Somatosensory and Pain Responses to Stimulation of the Second Somatosensory Area (SII) in Humans. A Comparison with SI and Insular Responses ». *Cerebral Cortex* 16(7): 960–968
- Mazzola, Laure et al. 2012. « Spatial Segregation of Somato-Sensory and Pain Activations in the Human Operculo-Insular Cortex ». *NeuroImage* 60(1): 409-18.
- McArthur, J.C. et al. 1998. « Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency ». *Arch Neurol* 55:1513–1520
- McDonald, Alexander J., et David D. Mott. 2017. « Functional Neuroanatomy of Amygdalohippocampal Interconnections and Their Role in Learning and Memory ». *Journal of Neuroscience Research* 95(3): 797-820.
- Melzack, R., et K. L. Casey. (1968) « Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain ». In : *The Skin Senses* 20:423-439

- Michel, Matthias et al. 2019. « Opportunities and Challenges for a Maturing Science of Consciousness ». *Nature Human Behaviour* 3(2): 104-7.
- Michail G, Dresel C, Witkovský V, Stankewitz A, Schulz E. 2016. « Neuronal oscillations in various frequency bands differ between pain and touch ». *Front Hum Neurosci* 10:182.
- Miranda de Sá, et al. 2002. « Coherence between One Random and One Periodic Signal for Measuring the Strength of Responses in the Electro-Encephalogram during Sensory Stimulation ». *Medical & Biological Engineering & Computing* 40(1): 99-104.
- Misra, G., et Coombes, S. A. 2014. « Neuroimaging Evidence of Motor Control and Pain Processing in the Human Midcingulate Cortex ». *Cerebral Cortex*, 25(7), 1906–1919.
- Montavont, A. et al. 2015. « On the Origin of Painful Somatosensory Seizures ». *Neurology* 84(6): 594-601.
- Mouraux, André et al. 2011. « A Multisensory Investigation of the Functional Significance of the “Pain Matrix” ». *NeuroImage* 54(3): 2237-49.
- Mouraux, André, et Gian Domenico Iannetti. 2018. « The Search for Pain Biomarkers in the Human Brain ». *Brain* 141(12): 3290-3307.
- Neugebauer, Volker, Vasco Galhardo, Sabatino Maione, et Sean C. Mackey. 2009. « Forebrain Pain Mechanisms ». *Brain Research Reviews* 60(1): 226-42.
- Nickel, Moritz M. et al. 2017. « Brain Oscillations Differentially Encode Noxious Stimulus Intensity and Pain Intensity ». *NeuroImage* 148: 141-47.
- Nielsen, Christopher S. et al. 2005. « Characterizing Individual Differences in Heat-Pain Sensitivity ». *Pain* 119(1-3): 65-74.
- Nieuwenhuys, Rudolf. 2012. « The Insular Cortex ». In *Progress in Brain Research*, Elsevier, 123-63.
- Nir, Rony-Reuven et al. 2010. « Pain Assessment by Continuous EEG: Association between Subjective Perception of Tonic Pain and Peak Frequency of Alpha Oscillations during Stimulation and at Rest ». *Brain Research* 1344: 77-86.
- Nir, Rony-Reuven et al. 2012. « Tonic Pain and Continuous EEG: Prediction of Subjective Pain Perception by Alpha-1 Power during Stimulation and at Rest ». *Clinical Neurophysiology* 123(3): 605-12.
- Nickel MM, Tiemann L, Hohn VD, May ES, Gil Ávila C, Eippert F, Ploner M. 2022. « Temporal-spectral signaling of sensory information and expectations in the cerebral processing of pain ». *Proc Natl Acad Sci U S A*. 119(1):e2116616119
- Nomi, J S et al. 2018. « Structural Connections of Functionally Defined Human Insular Subdivisions ». *Cerebral Cortex* 28(10): 3445-56.
- Nunez, C. et al. 1997. « Bioimpedance Analysis: Evaluation of Leg-to-Leg System Based on

- Pressure Contact Footpad Electrodes. » *Med. Sci. Sports Exerc.* 29:524–531.
- Ohara, S. et al. 2008. « Analysis of Synchrony Demonstrates That the Presence of “Pain Networks” Prior to a Noxious Stimulus Can Enable the Perception of Pain in Response to That Stimulus ». *Experimental Brain Research* 185(2): 353-58.
- Ohara, S, N.E Crone, N Weiss, et F.A Lenz. 2004. « Attention to a Painful Cutaneous Laser Stimulus Modulates Electrographic Event-Related Desynchronization in Humans ». *Clinical Neurophysiology* 115(7): 1641-52.
- Ohara, S. et al., 2006. « Endogenous and exogenous modulators of potentials evoked by a painful cutaneous laser (LEPs) ». *Acta Neurochir Suppl* 99:77–79.
- Okazaki, M., Kaneko, Y., Yumoto, M., & Arima, K. 2008. « Perceptual change in response to a bistable picture increases neuromagnetic beta-band activities ». *Neuroscience Research*, 61(3), 319–328.
- Perchet, Caroline et al. 2012. « Do We Activate Specifically Somatosensory Thin Fibres with the Concentric Planar Electrode? A Scalp and Intracranial EEG Study ». *Pain* 153(6): 1244-52.
- Pereira MG, de Oliveira L, Erthal FS, Joffily M, Mocaiber IF, Volchan E, Pessoa L. 2010. «Emotion affects action: Midcingulate cortex as a pivotal node of interaction between negative emotion and motor signals ». *Cogn Affect Behav Neurosci.* 10(1):94-106
- Perini I, Bergstrand S, Morrison I. 2013. « Where pain meets action in the human brain ». *J Neurosci.* 33(40):15930-9.
- Perini I, Ceko M, Cerliani L, van Ettinger-Veenstra H, Minde J, Morrison I. 2020. « Mutation Carriers with Reduced C-Afferent Density Reveal Cortical Dynamics of Pain-Action Relationship during Acute Pain ». *Cereb Cortex.* 30(9):4858-4870
- Peyron, R. 2007. « Physiologie de la douleur ». *EMC - Neurologie* 4(1): 1-14.
- Peyron, R., B. Laurent, et L. García-Larrea. 2000. « Functional Imaging of Brain Responses to Pain. A Review and Meta-Analysis (2000) ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 30(5): 263-88.
- Peyron, Roland et al. 1999. « Haemodynamic Brain Responses to Acute Pain in Humans ». *Brain* 122(9): 1765-80.
- Phelps E. A., LeDoux J. E. 2005. « Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior ». *Neuron.* 48(2):175–187
- Plaghki, L., A. Mouraux. 2003. « How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation ». *Neurophysiol Clin* 33(6):269-77
- Ploghaus, Alexander, Lino Becerra, Cristina Borras, et David Borsook. 2003. « Neural Circuitry Underlying Pain Modulation: Expectation, Hypnosis, Placebo ». *Trends in Cognitive Sciences* 7(5): 197-200.

- Ploner, M. et al. 2010. « Prestimulus Functional Connectivity Determines Pain Perception in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(1): 355-60.
- Ploner, M. et al. 2011. « Flexible Cerebral Connectivity Patterns Subserve Contextual Modulations of Pain ». *Cerebral Cortex* 21(3): 719-26.
- Ploner M, Sorg C, Gross J. 2017. « Brain rhythms of pain ». *Trends Cogn Sci* 21(2):100–10.
- Poland E, Bhonsle A, Steinmann I, Wilke M. 2021. « Reduced alpha amplitudes predict perceptual suppression ». *Sci Rep.* 11(1):13040
- Pomares, Florence B., Isabelle Faillenot, Fabrice Guy Barral, et Roland Peyron. 2013. « The ‘Where’ and the ‘When’ of the BOLD Response to Pain in the Insular Cortex. Discussion on Amplitudes and Latencies ». *NeuroImage* 64: 466-75.
- Price, D.D., P.A. McGrath, A. Rafii, B. Buckingham. 1983. « The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain ». *Pain* 17(1):45-56.
- Porro, Carlo A. et al. 2002. « Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems? » *The Journal of Neuroscience* 22(8): 3206-14.
- Postorino, M., Elisabeth S. May, Moritz M. Nickel, Laura Tiemann and Markus Ploner. 2017. « Influence of pain on motor preparation in the human brain ». *Journal of Neurophysiology* 118(4):2267-2274
- Quiton, Raimi L., et Joel D. Greenspan. 2008. « Across- and within-Session Variability of Ratings of Painful Contact Heat Stimuli ». *Pain* 137(2): 245-56.
- Raichle, Marcus E. 2010. « Two Views of Brain Function ». *Trends in Cognitive Sciences* 14(4): 180-90.
- Raichle, M. E. 2015. « The Brain’s Default Mode Network ». *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447
- Raij TT, Forss N, Stancák A, Hari R. 2004. « Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful A δ - and C-fiber stimuli ». *Neuroimage* 23(2):569–73.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. 1997. « Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex ». *Science*. 277(5328):968-71
- Ralston, Henry J. 2005. « Pain and the Primate Thalamus ». In *Progress in Brain Research*, Elsevier, 1-10.
- Rausell, E et al. 1992. « Calbindin and Parvalbumin Cells in Monkey VPL Thalamic Nucleus: Distribution, Laminar Cortical Projections, and Relations to Spinothalamic Terminations ». *The Journal of Neuroscience* 12(10): 4088-4111.
- Rempel-Clower, Nancy L. 2007. « Role of Orbitofrontal Cortex Connections in Emotion ». *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1121:72-86.

- Rexed, Bror. 1954. « A Cytoarchitectonic Atlas of the Spinal Cord in the Cat ». *The Journal of Comparative Neurology* 100(2): 297-379.
- Rey, R. 1998. « The History of Pain ». *Harvard University Press*.
- Rhudy, Jamie L, et Mary W Meagher. 2000. « Fear and Anxiety: Divergent Effects on Human Pain Thresholds ». *Pain* 84(1): 65-75.
- Rorden, Chris, et Matthew Brett. 2000. « Stereotaxic Display of Brain Lesions ». *Behavioural Neurology* 12(4): 191-200.
- Rosier, Elisa M., Michael J. Iadarola, et Robert C. Coghill. 2002. « Reproducibility of Pain Measurement and Pain Perception ». *Pain* 98(1): 205-16.
- Royl, Mathieu, Ariane Lebuiss, Isabelle Peretzl, et Pierre Rainville. 2011. « The Modulation of Pain by Attention and Emotion: A Dissociation of Perceptual and Spinal Nociceptive Processes ». *European Journal of Pain* 15(6): 641.e1-641.e10.
- Rutishauser, Ueli, Ian B. Ross, Adam N. Mamelak, et Erin M. Schuman. 2010. « Human Memory Strength Is Predicted by Theta-Frequency Phase-Locking of Single Neurons ». *Nature* 464(7290): 903-7.
- Sadaghiani, Sepideh. 2010. « The Relation of Ongoing Brain Activity, Evoked Neural Responses, and Cognition ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 23;4:20.
- Sapir, Ayelet et al. 2005. « Brain Signals for Spatial Attention Predict Performance in a Motion Discrimination Task ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(49): 17810-15.
- Sawamoto, Nobukatsu et al. 2000. « Expectation of Pain Enhances Responses to Nonpainful Somatosensory Stimulation in the Anterior Cingulate Cortex and Parietal Operculum/Posterior Insula: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *The Journal of Neuroscience* 20(19): 7438-45.
- Schmahl C, Baumgärtner U. 2015. « Pain in Borderline Personality Disorder ». *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 30:166-75
- Schnakers, Caroline, et Nathan D Zasler. 2007. « Pain Assessment and Management in Disorders of Consciousness ». *Current Opinion in Neurology* 20(6): 620-26.
- Schneider, F. et al. 2001. « Subjective ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study ». *Neuropsychobiology* 43(3):175-85.
- Schnitzler, A., et M. Ploner. 2000. « Neurophysiology and Functional Neuroanatomy of Pain Perception ». *Journal of Clinical Neurophysiology* 17(6): 592-603.
- Schulz, Enrico et al. 2011. « Neurophysiological Coding of Traits and States in the Perception of Pain ». *Cerebral Cortex* 21:2408-2414.
- Schulz, Enrico et al. 2015. « Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans ». *Cerebral Cortex* 25(11): 4407-14.

- Seminowicz, David A., et Karen D. Davis. 2007. « Pain Enhances Functional Connectivity of a Brain Network Evoked by Performance of a Cognitive Task ». *Journal of Neurophysiology* 97(5): 3651-59.
- Sescousse, G., J. Redoute, et J.-C. Dreher. 2010. « The Architecture of Reward Value Coding in the Human Orbitofrontal Cortex ». *Journal of Neuroscience* 30(39): 13095-104.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. « The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex ». *Nat Rev Neurosci.* 12(3):154-67
- Shin, Lisa M et al. 2000. « Activation of Anterior Paralimbic Structures during Guilt-Related Script-Driven Imagery ». *Biological Psychiatry* 48(1): 43-50.
- Šimić, G. et al. 2021. « Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala ». *Biomolecules* 11(6):823.
- Singer, T. 2004. « Empathy for Pain Involves the Affective but Not Sensory Components of Pain ». *Science* 303(5661): 1157-62.
- Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, Bzdok D, Jefferies E, Margulies DS. 2021. « The default mode network in cognition: a topographical perspective ». *Nat Rev Neurosci.* 22(8):503-513.
- Stephani, C. et al. 2011. « Functional Neuroanatomy of the Insular Lobe ». *Brain Structure and Function* 216(2): 137-49.
- Tan, L. L., Pelzer, P., Heidl, C., Tang, W., Gangadharan, V., Flor, H., et al. 2017. « A pathway from midcingulate cortex to posterior insula gates nociceptive hypersensitivity ». *Nature Neuroscience*, 20(11), 1591–1601
- Taniguchi, Nami et al. 2022. « Late responses in the anterior insula reflect the cognitive component of pain: evidence of nonpain processing ». *Pain report* 7(2):e984.
- Taesler, Philipp, et Michael Rose. 2016. « Prestimulus Theta Oscillations and Connectivity Modulate Pain Perception ». *The Journal of Neuroscience* 36(18): 5026-33.
- Talairach, J., et P. Tournoux. 1988. « Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging ». Thieme, Stuttgart(Germany).
- Thut, G. et al. 2006. « Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection ». *Journal of Neuroscience* 26 (37):9494-9502.
- Torta, D.M., V. Legrain, A. Mouraux, et E. Valentini. 2017. « Attention to Pain! A Neurocognitive Perspective on Attentional Modulation of Pain in Neuroimaging Studies ». *Cortex* 89: 120-34.
- Tracey, Irene, et Patrick W. Mantyh. 2007. « The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation ». *Neuron* 55(3): 377-91.

- Treede, R D, R A Meyer, S N Raja, et J N Campbell. 1995. « Evidence for Two Different Heat Transduction Mechanisms in Nociceptive Primary Afferents Innervating Monkey Skin. » *The Journal of Physiology* 483(3): 747-58.
- Treede, Rolf-Detlef. 2006. « Chapter 1 Pain and Hyperalgesia: Definitions and Theories ». In *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 3-10.
- Treede, Rolf-Detlef, Daniel R Kenshalo, Richard H Gracely, et Anthony K P Jones. 1999. « The Cortical Representation of Pain ». *Pain*, 79(2-3):105-11
- Treede, Rolf-Detlef, Richard A. Meyer, et James N. Campbell. 1998. « Myelinated Mechanically Insensitive Afferents From Monkey Hairy Skin: Heat-Response Properties ». *Journal of Neurophysiology* 80(3): 1082-93.
- Tsakiris, Manos, Maïke D. Hesse, Christian Boy, Patrick Haggard, Gereon R. Fink. 2007. « Neural Signatures of Body Ownership: A Sensory Network for Bodily Self-Consciousness ». *Cerebral Cortex* 17(10):2235–2244
- Tu, Yiheng et al. 2016. « Decoding Subjective Intensity of Nociceptive Pain from Pre-Stimulus and Post-Stimulus Brain Activities ». *Frontiers in Computational Neuroscience* 10.
- Tu Y, Zhang Z, Tan A, Peng W, Hung YS, Moayedı M, Iannetti GD, Hu L. 2016. « Alpha and gamma oscillation amplitudes synergistically predict the perception of forthcoming nociceptive stimuli ». *Hum Brain Mapp.* 37(2):501-14
- Türe, Uğur, Dianne C. H. Yaşargil, Ossama Al-Mefty, et M. Gazi Yaşargil. 1999. « Topographic Anatomy of the Insular Region ». *Journal of Neurosurgery* 90(4): 720-33.
- Valet, Michael et al. 2004. « Distraction Modulates Connectivity of the Cingulo-Frontal Cortex and the Midbrain during Pain—an FMRI Analysis ». *Pain* 109(3): 399-408.
- Veinante, Pierre, Ipek Yalcin, et Michel Barrot. 2013. « The Amygdala between Sensation and Affect: A Role in Pain ». *Journal of Molecular Psychiatry* 1(1): 9.
- Villemure, C., et M. C. Bushnell. 2009. « Mood Influences Supraspinal Pain Processing Separately from Attention ». *Journal of Neuroscience* 29(3): 705-15.
- Villemure, Chantal, et Catherine M. Bushnell. 2002. « Cognitive Modulation of Pain: How Do Attention and Emotion Influence Pain Processing? » *Pain* 95(3): 195-99.
- Vogt, Brent A. 2005. « Pain and Emotion Interactions in Subregions of the Cingulate Gyrus ». *Nature Reviews Neuroscience* 6(7): 533-44.
- Wager, Tor D. et al. 2013. « An FMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain ». *New England Journal of Medicine* 368(15): 1388-97.
- Weisz N, Wühle A, Monittola G, Demarchi G, Frey J, Popov T, Braun C. 2014. « Prestimulus oscillatory power and connectivity patterns predispose conscious somatosensory perception ». *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(4):E417-25.

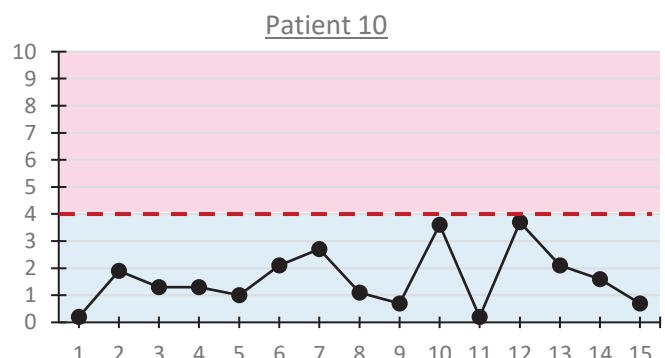
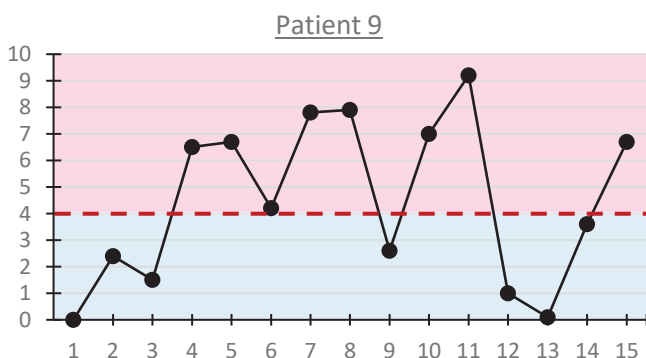
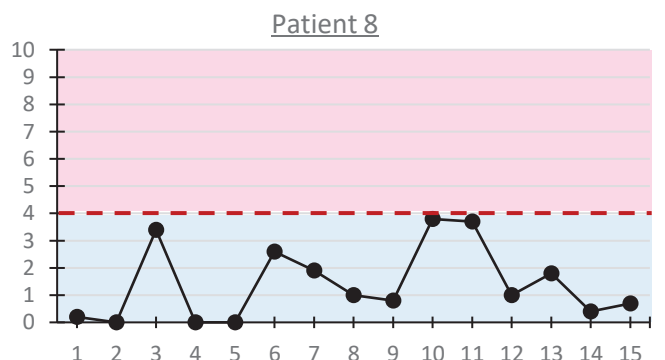
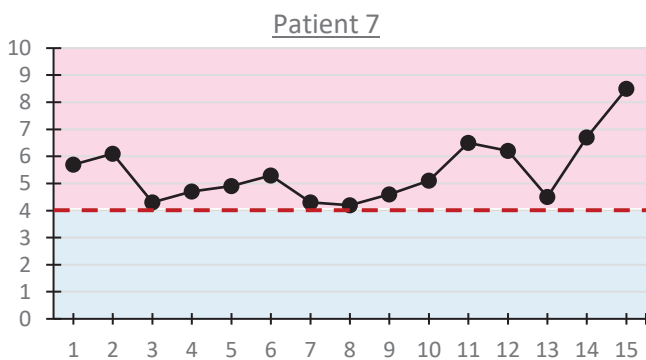
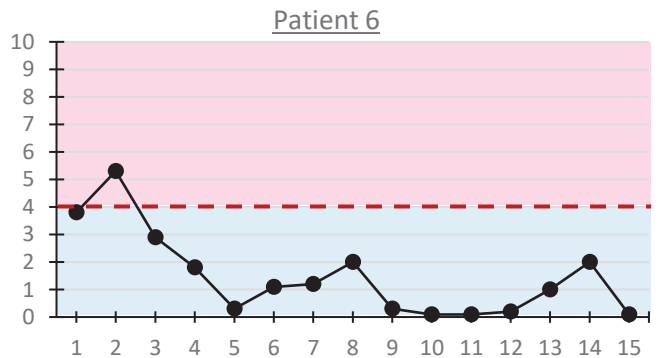
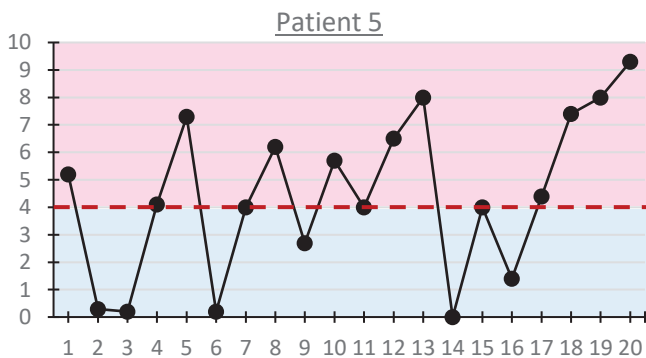
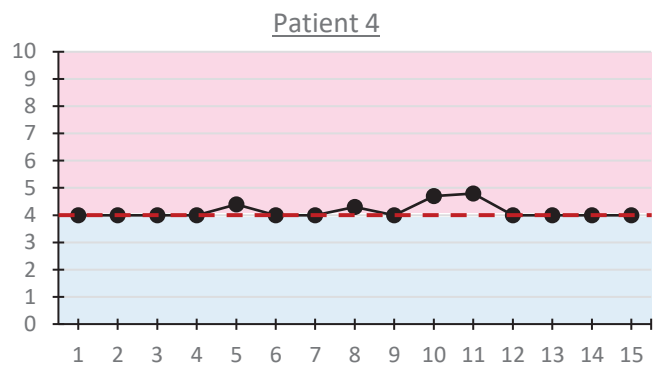
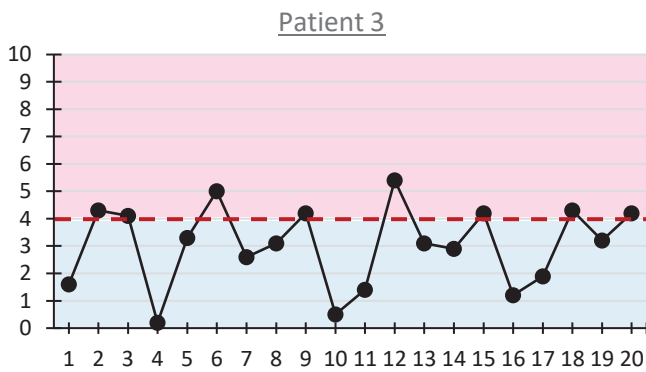
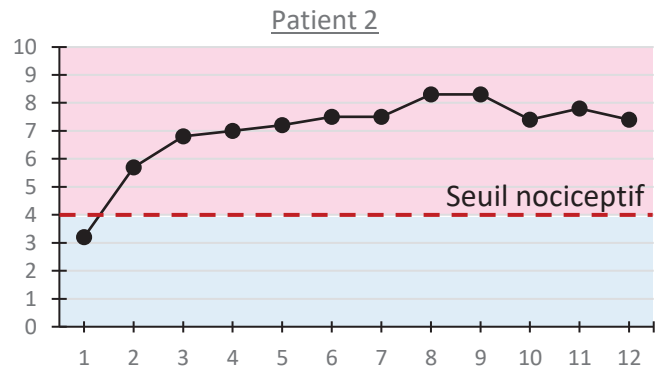
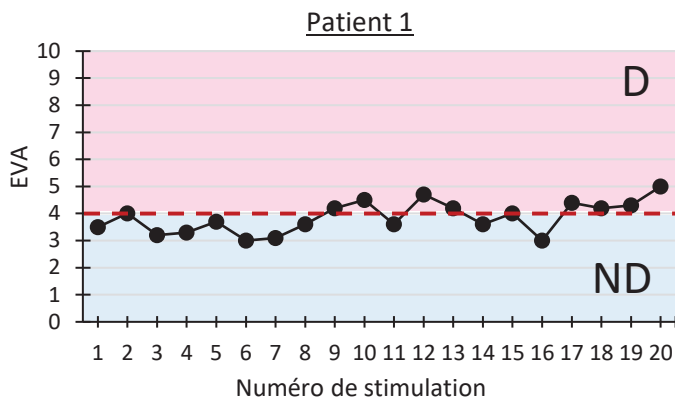
- Wicker, Bruno et al. 2003. « Both of Us Disgusted in My Insula: The Common Neural Basis of Seeing and Feeling Disgust ». *Neuron* 40(3):655-64
- Wiech, K. et al. 2006. « Anterolateral Prefrontal Cortex Mediates the Analgesic Effect of Expected and Perceived Control over Pain ». *Journal of Neuroscience* 26(44): 11501-9.
- Wiech, K. et al. 2014. « Differential Structural and Resting State Connectivity between Insular Subdivisions and Other Pain-Related Brain Regions ». *Pain* 155(10): 2047-55.
- Wiech, Katja, Markus Ploner, et Irene Tracey. 2008. « Neurocognitive Aspects of Pain Perception ». *Trends in Cognitive Sciences* 12(8): 306-13.
- Wiech, Katja, et Irene Tracey. 2009. « The Influence of Negative Emotions on Pain: Behavioral Effects and Neural Mechanisms ». *NeuroImage* 47(3): 987-94.
- Wilcox, Claire E. et al. 2015. « The Subjective Experience of Pain: An FMRI Study of Percept-Related Models and Functional Connectivity ». *Pain Medicine* 16(11): 2121-33.
- Wilkinson HA, Davidson KM, Davidson RI. 1999. « Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain ». *Neurosurgery*. 45(5):1129-34;
- Willis, W. D., et R.E. Coggeshall. 1991. « Sensory mechanisms of the spinal cord. » *New York: Plenum Press*.
- Wong, D.L., et C.M. Baker. 1988. « Pain in children: comparison of assessment scales ». *Okla Nurse*. 33(1):8.
- Wunsch, Annabel, Pierre Philippot, et Léon Plaghki. 2003. « Affective Associative Learning Modifies the Sensory Perception of Nociceptive Stimuli without Participant's Awareness ». *Pain* 102(1): 27-38.
- Zhang, X. et al. 1999. « Physiological Studies of Spinothalamic Tract Neurons in the Lumbar Enlargement of Monkeys ». *Journal of Neurophysiology* 82(2): 1054-58.
- Zhu, M., Hardstone, R. & He, B.J. 2022. « Neural oscillations promoting perceptual stability and perceptual memory during bistable perception ». *Sci Rep* 12, 2760.

Annexes

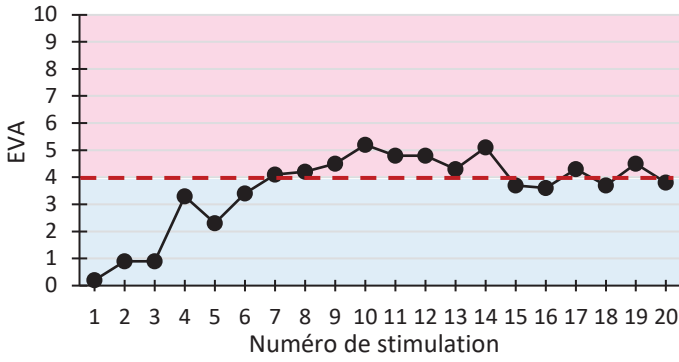
Annexe 1 : Récapitulatif des régions implantées répertoriées pour cette étude chez chaque patient. ACC : *gyrus cingulaire antérieur* ; MCC : *gyrus cingulaire médian* ; PCC, *gyrus cingulaire postérieur* ; DLPFC : *cortex préfrontal dorsolatéral* ; OFC : *cortex orbitofrontal* ; SMA : *aire motrice supplémentaire*. Lorsque les deux hémisphères étaient implantés, le côté qui possédait le moins d'électrodes a été inscrit en italique.

Patients	Hémisphère implanté	Régions implantées
Patient 1	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, PCC
Patient 2	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, Opércule pariétal, PCC
Patient 3	Droit	ACC, Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure
Patient 4	Droit	Hippocampe, Insula postérieure, MCC, Opércule pariétal, PCC, Précunéus
Patient 5	Droit	ACC, Amygdale, DLPFC, Hippocampe, Insula postérieure, OFC
Patient 6	Gauche	Amygdale, Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, OFC
Patient 7	Gauche	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, Opércule frontal, Opércule pariétal, PCC
Patient 8	Gauche	Hippocampe, Insula Post, PCC
Patient 9	Droit	ACC, Aire 7, Hippocampe, Insula Post, MCC, PCC
Patient 10	Gauche	ACC, DLPFC, Insula antérieure, Insula postérieure, MCC, Opércule frontal, PCC
Patient 11	Droit, <i>gauche</i>	Insula antérieure, Insula postérieure, OFC, Opércule frontal, Périgénuat
Patient 12	Gauche	ACC, DLPFC, Insula antérieure, Insula postérieure, OFC, Opércule frontal, Opércule pariétal,
Patient 13	Gauche	Amygdale, Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, OFC
Patient 14	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, MCC, Opércule pariétal
Patient 15	Droit	Insula antérieure, Insula postérieure, MCC, Opércule frontal, Précunéus, SMA
Patient 16	Gauche, <i>droit</i>	Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, OFC
Patient 17	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, OFC
Patient 18	Gauche	ACC, Aire 7, Hippocampe, Insula postérieure
Patient 19	Gauche	Amygdale, Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, OFC, Opércule frontal, Opércule pariétal, PCC
Patient 20	Droit	ACC, DLPFC, MCC, OFC, Opércule frontal, SMA
Patient 21	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, OFC, PCC, Périgénuat
Patient 22	Droit	ACC, Amygdale, DLPFC, Hippocampe, Insula postérieure, OFC
Patient 23	Gauche	Amygdale, Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure
Patient 24	Gauche	Aire 7, Amygdale, Hippocampe, Insula postérieure, OFC, Opércule frontal, Opércule pariétal, PCC
Patient 25	Gauche	ACC, Amygdale, DLPFC, Insula antérieure, MCC, OFC, Opércule frontal, SMA
Patient 26	Gauche	Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, PCC, Précunéus
Patient 27	Droit	Amygdale, Hippocampe, Insula antérieure, Insula postérieure, Opércule frontal, Opércule pariétal
Patient 28	Gauche	Insula antérieure, Insula postérieure, MCC, Opércule pariétal, PCC, Précunéus
Patient 29	Droit	Hippocampe, OFC, Périgénuat
Patient 30	Gauche	Amygdale, DLPFC, Insula antérieure, MCC, OFC, Opércule frontal, Opércule pariétal, PCC, Périgénuat

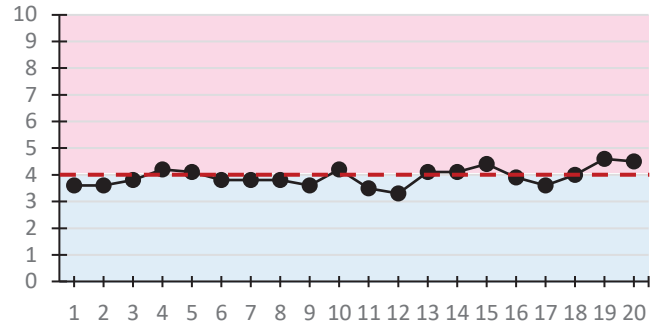
Annexe 2 : Profils de cotation sur l'EVA de tous les patients de l'étude



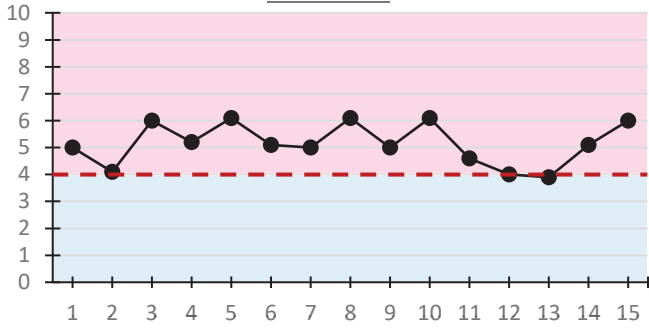
Patient 11



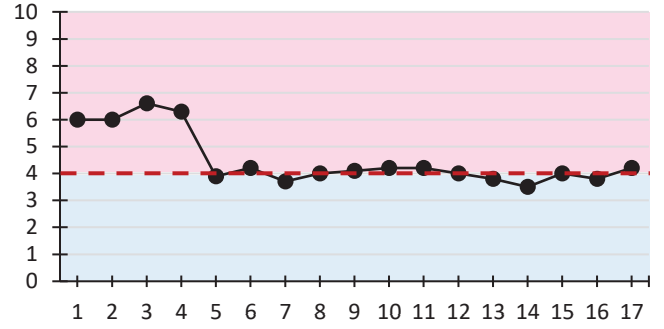
Patient 12



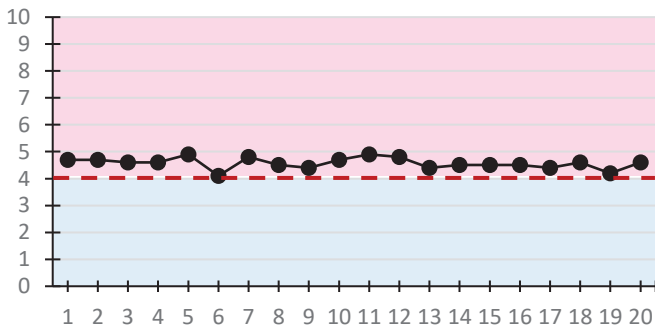
Patient 13



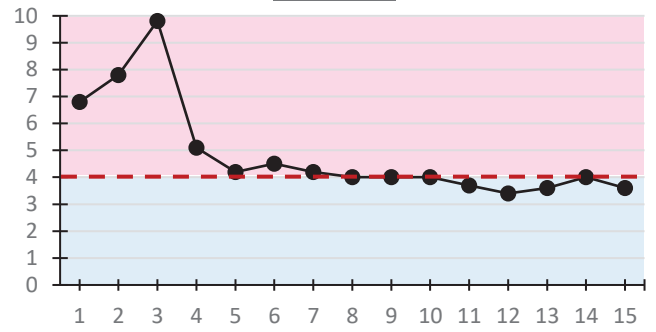
Patient 14



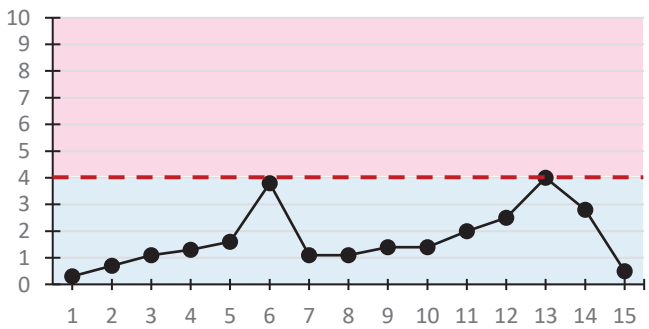
Patient 15



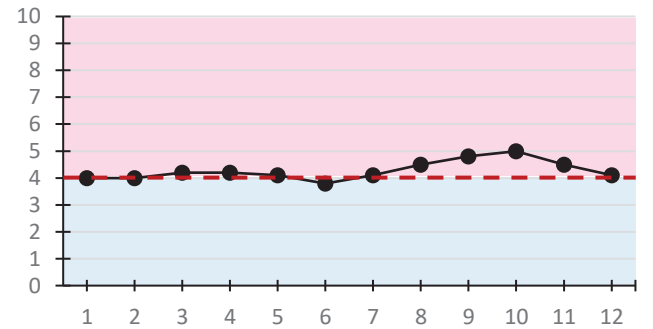
Patient 16



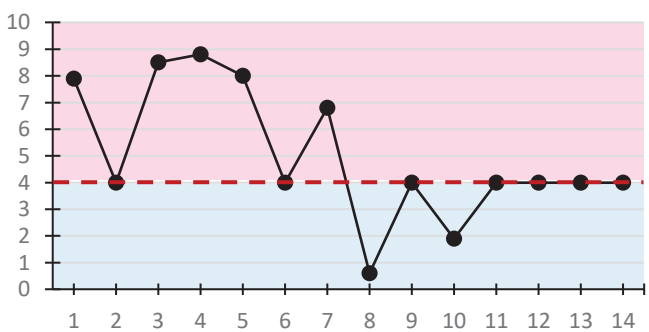
Patient 17



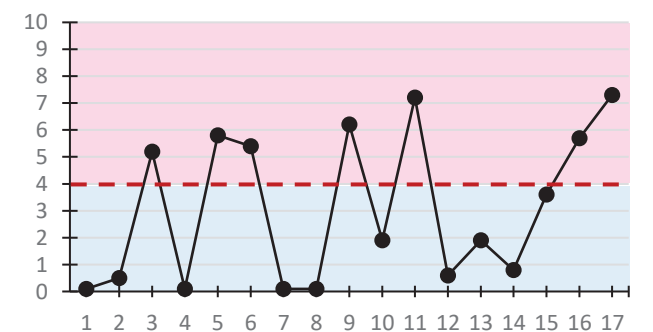
Patient 18



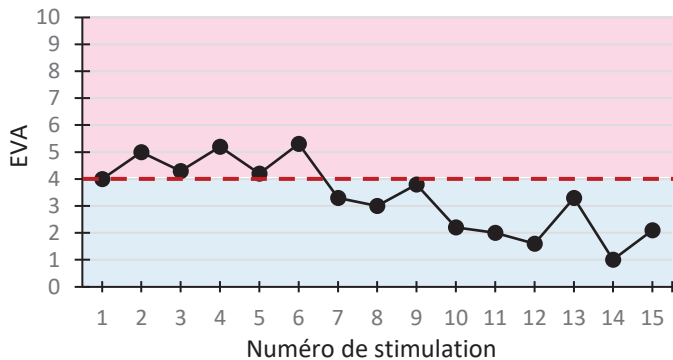
Patient 19



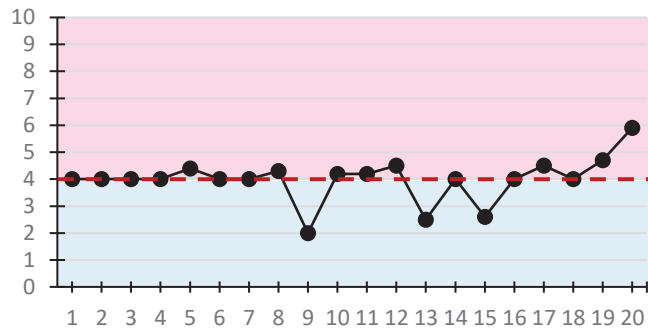
Patient 20



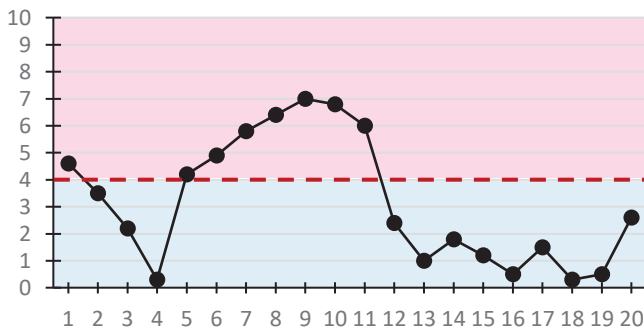
Patient 21



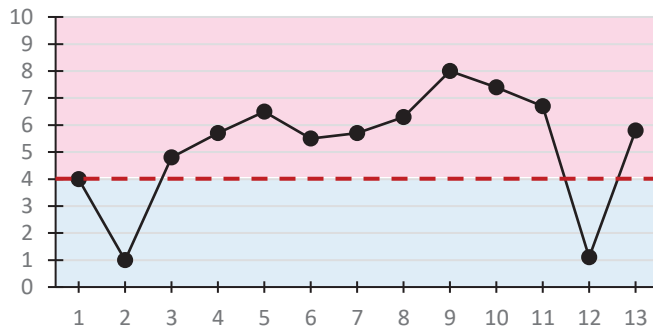
Patient 22



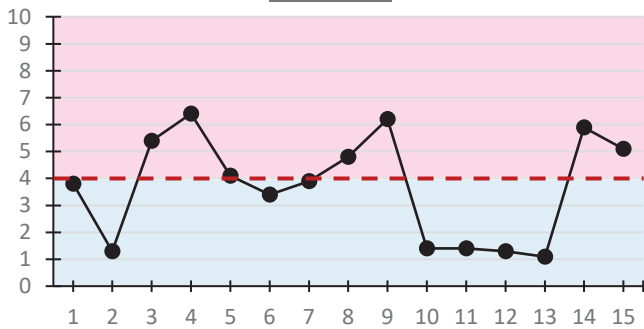
Patient 23



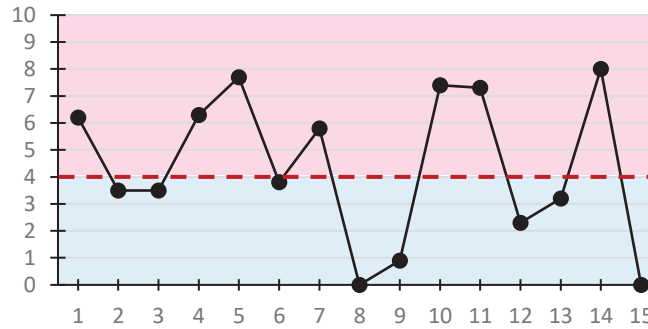
Patient 24



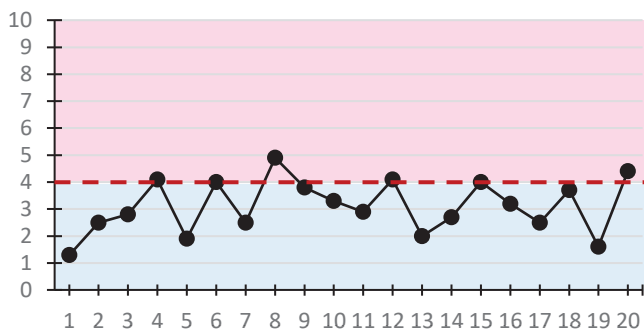
Patient 25



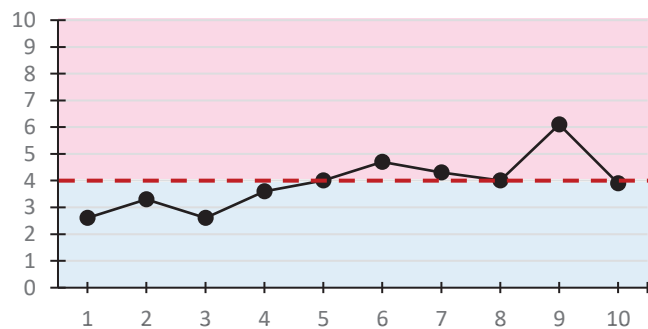
Patient 26



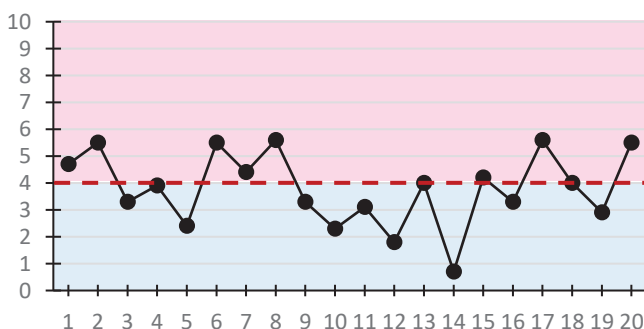
Patient 27



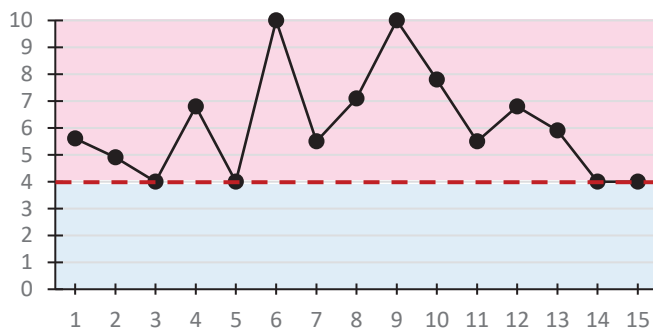
Patient 28



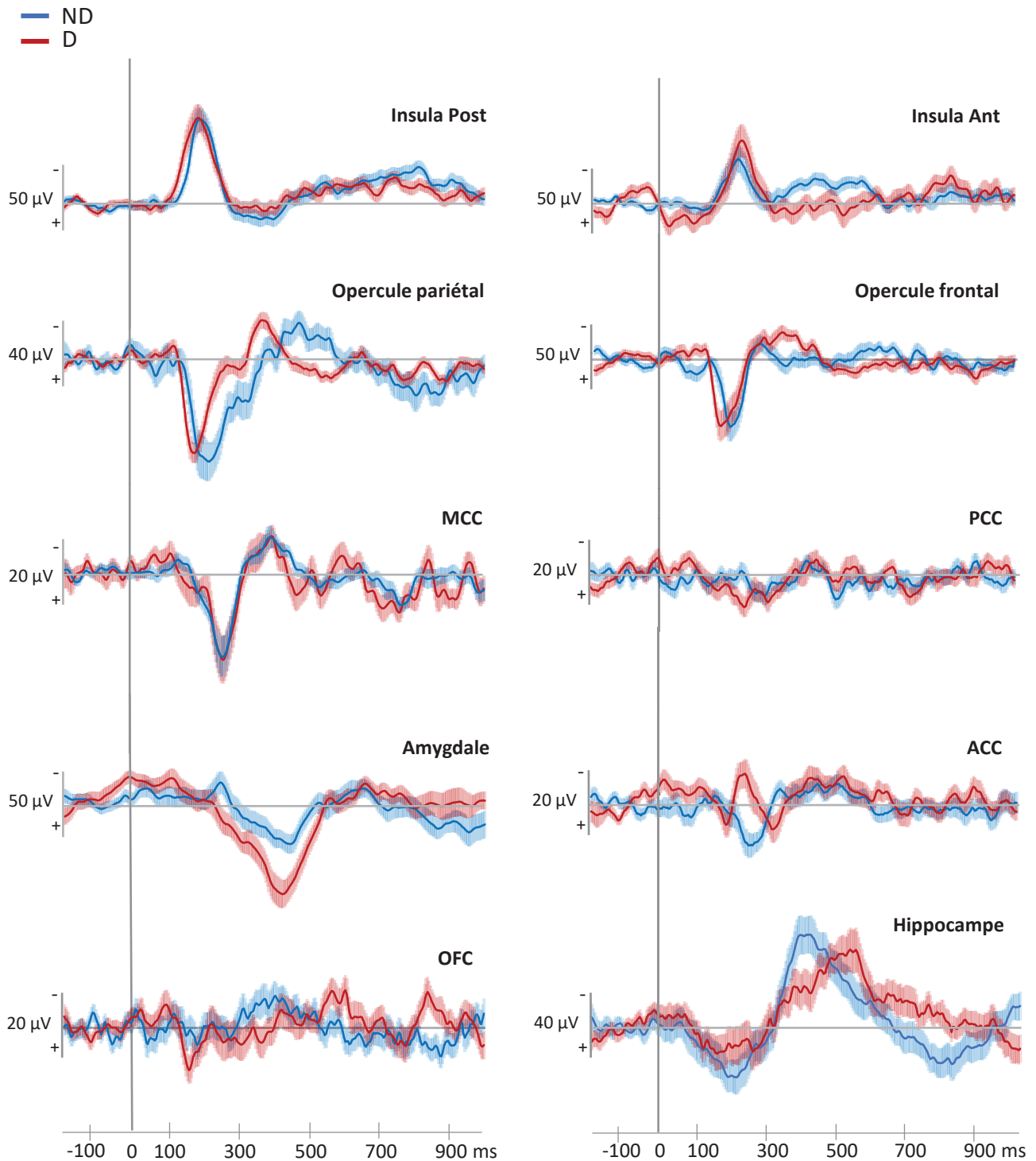
Patient 29



Patient 30



Annexe 3a : Potentiels évoqués laser enregistrés dans les 10 régions étudiées pour des cotations extrêmes, selon si le ressenti de la stimulation était douloureux (en rouge, $EVA \geq 5$) ou non douloureux (en bleu, $0,1 \leq EVA \leq 2,9$). Grandes moyennes des réponses évoquées laser enregistrées dans l'insula postérieure ($n=26$), l'opercule pariétal ($n=10$), le MCC ($n=9$), l'amygdale ($n=16$), l'insula antérieure ($n=14$), l'opercule frontal ($n=10$), l'OFC ($n=14$), l'ACC ($n=9$), le PCC ($n=13$), et l'hippocampe ($n=22$) en montage référentiel. Les barres d'erreurs correspondent aux erreurs standard (SEM) point par point



Annexe 3b : Tableau des valeurs moyennes \pm SEM de l'amplitudes du PEL dans chaque fenêtre de temps (μ V) pour chaque région étudiée, pour des cotations extrêmes

	<u>0 - 300 ms</u>		<u>300 - 600 ms</u>		<u>600 - 900 ms</u>	
	Perception D	Perception ND	Perception D	Perception ND	Perception D	Perception ND
Insula postérieure	-21.3 \pm 4.6	-18.1 \pm 4.1	-5.9 \pm 4.3	-2 \pm 5.1	-13.6 \pm 4.2	-20.8 \pm 4.4
Amygdale	-8.4 \pm 4.3	-4.4 \pm 4.2	28.6 \pm 5.8	12.2 \pm 4.2	-1.7 \pm 5.7	3.6 \pm 4.5
Opercule pariétal	12.4 \pm 2.2	21.5 \pm 6.7	-1.6 \pm 2.4	-4.2 \pm 5.8	5.3 \pm 1.8	10.7 \pm 5.8
MCC	6.7 \pm 2.8	7.3 \pm 2.1	-1.5 \pm 3.9	-2.8 \pm 1.8	6.2 \pm 3.7	3.6 \pm 1.8
Opercule frontal	6.5 \pm 3.6	9.8 \pm 3.6	-3.2 \pm 2.6	-0.7 \pm 3.9	4.6 \pm 2.2	-0.8 \pm 3
Insula antérieure	-6.1 \pm 5.9	-7.7 \pm 5.2	2.8 \pm 5.4	-12.9 \pm 3.9	-7.9 \pm 4.6	-3.1 \pm 3.7
OFC	0.8 \pm 2.9	-0.03 \pm 2.7	-2.9 \pm 2.7	-4.9 \pm 2.8	-2.4 \pm 2.3	3.7 \pm 2.6
PCC	2.7 \pm 2	2.6 \pm 1.8	0.6 \pm 1.8	2.1 \pm 1.3	1.7 \pm 1.5	1.1 \pm 1.3
ACC	-2.5 \pm 1.9	3 \pm 1.8	-3.1 \pm 1.6	-2.9 \pm 1.7	-0.8 \pm 1.7	1.6 \pm 1.4
Hippocampe	6.1 \pm 7.7	14.4 \pm 8.8	-30.1 \pm 8.6	-33.6 \pm 9.3	-9.2 \pm 5.9	11.3 \pm 7.6

Publication

Amygdala and anterior insula control the passage from nociception to pain

Juliette Gélébart¹, Luis Garcia-Larrea^{1,2}, Maud Frot^{1,*}

¹Central Integration of Pain (Neuropain Lab) - Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS, UMR5292, Université Claude Bernard, 69677 Bron cedex, France,

²Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hospices Civils de Lyon, 69677 Bron cedex, France

*Corresponding author: CRNL Neuropain, Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron, France. Email: maud.frot@univ-lyon1.fr

Activation of the spinothalamic system does not always result in a subjective pain perception. While the cerebral network processing nociception is relatively well known, the one underlying its transition to conscious pain remains poorly described. We used intracranial electroencephalography in epileptic patients to investigate whether the amplitudes and functional connectivity of posterior and anterior insulae (PI and AI) and amygdala differ according to the subjective reports to laser stimuli delivered at a constant intensity set at nociceptive threshold. Despite the constant intensity of stimuli, all patients reported variable subjective perceptions from one stimulus to the other. Responses in the sensory PI remained stable throughout the experiment, hence reflecting accurately the stability of the stimulus. In contrast, both AI and amygdala responses showed significant enhancements associated with painful relative to nonpainful reports, in a time window corresponding to the conscious integration of the stimulus. Functional connectivity in the gamma band between these two regions increased significantly, both before and after stimuli perceived as painful. While the PI appears to transmit faithfully the actual stimulus intensity received via the spinothalamic tract, the AI and the amygdala appear to play a major role in the transformation of nociceptive signals into a painful perception.

Key words: functional connectivity; human; intracerebral EEG; laser evoked potential; subjective pain perception.

Introduction

The subjective perception of stimuli delivered at, or near, nociceptive threshold can be very variable from 1 stimulus to another, ranging from clear acute pain to innocuous sensation. Such variability is thought to depend on fluctuations of activity in cortical networks involved in the processing of noxious input, both preceding and following the stimulus, which influence its final subjective perception (Boly et al. 2007; Schulz et al. 2011, 2015; Tu et al. 2016; Nickel et al. 2017). Within these cortical networks, activation of regions directly receiving inputs from the spinothalamic tract, such as the posterior insula (PI) and the parietal sensory areas, is necessary for integration and transmission of the nociceptive input, but not sufficient to sustain the conscious perception of pain (Laureys et al. 2002; Kassubek et al. 2003; Bastuji et al. 2012). Therefore, the involvement of a second set of regions belonging to cerebral networks outside this “nociceptive matrix” is seen as crucial for nociception to become pain (Garcia-Larrea and Peyron 2013, Garcia-Larrea and Bastuji 2018).

As part of the limbic system, and as an early recipient of noxious input, the amygdala is well suited to participate to the subjective perception of pain. The amygdala receives rapid di-synaptic nociceptive input via the spino-parabrachial-amygdalar pathway (Bernard and Besson 1988; Gauriau and Bernard 2002) and has been shown to play an important role in both the emotional-

ffective dimension of pain and in pain modulation (Simons et al. 2014; for reviews: Veinante et al. 2013; Thompson and Neugebauer 2017). Sensory and limbic activations occur in parallel; intracortical recordings following noxious stimuli in humans showed that nociceptive input activates the amygdala simultaneously to the sensory networks in the PI (Bastuji et al. 2016).

The anterior insular (AI) cortex is also considered to participate in the transition from nociception to pain (Wiech et al. 2010; Bastuji et al. 2018). Being activated only a few milliseconds after the PI (Frot et al. 2014), this region was described as crucial for self-awareness (Craig 2009) and is involved in interoceptive, affective, and empathic processes, when seeing or imagining other people in pain (Singer 2004; Jackson et al. 2005; Lamm et al. 2011; Gu et al. 2013). It has also been suggested that the AI could be involved in anticipation and preparation phenomena allowing the integration of affective and sensory experiences associated with interoceptive processing (Lovero et al. 2009). Human intracortical recordings have recently suggested that the ascending noxious input reaching the PI and the amygdala via the spinothalamic and spino-amygdalar pathways, may converge onto the AI, where sensory and emotional aspects may be further integrated and elaborated (Bastuji et al. 2018).

It is likely that the subjective perception of pain depends not only on the individual activity of the regions

Received: February 22, 2022. Revised: June 27, 2022. Accepted: June 28, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permission@oup.com

involved in noxious processing, but also, and especially, on their mutual interactions. Interareal functional connectivity immediately following or preceding an external stimulus may indeed profoundly modify its conscious perception (Boly et al. 2007; Wyart and Tallon-Baudry 2009; Ploner et al. 2010; Rosenberg et al. 2020; Bastuji et al. 2021). It can therefore be expected that the transition from preconscious nociception to a conscious painful percept may depend both on how the nociceptive input is integrated in brain regions involved and on the functional connectivity state of these regions in the peristimulus time window.

The aim of the study was to investigate whether the amplitudes and functional connectivity of specific brain regions among the very first responding to a noxious stimulus (PI, AI, amygdala) differ in accordance with the subjective perception reports to potentially painful nociceptive stimuli of constant energy.

Materials and methods

Patients

Twenty-four patients were included in this study (mean age 29 ± 8 years, 12 women). All of them suffered from partial refractory epilepsy originating from the temporal lobe and were investigated using stereotactically implanted intracerebral electrodes before functional neurosurgery. Patients were recruited in the Functional Neurology and Epileptology Department in the Neurological Hospital of Lyon. They were under mono- or bi-anticonvulsant therapy with daily doses at the minimum of their usual therapeutic dosage. All patients had at least 1 electrode contact within 1 of the 3 regions of interest: the PI (i.e. posterior to the insular central sulcus), the AI (anterior to the sulcus), and the amygdala (see Fig. 2). Of all patients, 17 had contacts in 2 of the 3 regions and 4 patients in all 3 regions. No paroxysmal epileptic discharges occurred in any of the 3 recorded regions. In agreement with French regulations relative to invasive investigations with direct individual benefit, patients were fully informed about electrode implantation, stereo-electroencephalographic (SEEG) procedures, evoked potential recordings, and cortical stimulation procedures used to localize the epileptogenic cortical areas and gave their consent. The laser stimulation paradigm was approved by the local and national Ethics Committee (CPP Sud Est IV n° 2006-A00572-49 and Ile de France XI n° 2017-A00464-49). Recordings were conducted after a minimal delay of 5 days post electrode implantation and none of these patients reported pain symptoms before or after the recording session.

Electrode implantation

The implantation of intracerebral electrodes was carried out according to a protocol previously determined by a team of epileptologists and neurosurgeons at the Neurological Hospital of Lyon. This surgery practiced

since 1995 in Lyon uses the stereotactic technique of Talairach and Bancaud (1973) under general anesthesia. First, a magnetic resonance imaging (MRI) and a cerebral angiography were performed and superimposed in order to avoid damage to blood vessels and hemorrhaging during intracranial electrode implantation. Then, the electrodes were orthogonally implanted using the Talairach's stereotactic grid according to the presumed epileptogenic regions of each patient (Guénot et al. 2001; Isnard et al. 2018). Each electrode had 10–15 contacts, each of 2 mm length, separated by 1.5 mm, and could be left in place chronically up to 15 days. After implantation, patients rested for 24 h and stayed in hospital for 10–15 days.

Anatomical localization of electrode contacts

Anatomical reconstruction was performed to determine the localization of electrode contacts within the patient's brain regions using 2 different procedures according to the physical characteristics of the contacts. In 10 patients implanted before 2010, the stainless-steel contacts were MRI-incompatible. In these cases, the scale 1:1 post implantation skull radiographs performed within the stereotactic frame of Talairach and Tournoux (1988) were superimposed to the preimplantation scale 1:1 MRI slice corresponding to each electrode track. It permitted to plot each contact onto the appropriate MRI slice and to determine its coordinates (MRICro software; Rorden and Brett 2000) for each patient. In the other 14 patients, the implanted electrodes were MRI-compatible and contacts could be directly visualized on the post-operative 3D-MRIs. In both cases, MRIs were acquired on a 3-Tesla Siemens Avanto Scanner using a 3D MPRAGE sequence with the following parameters: TI/TR/TE 1,100/2,040/2.95 ms, voxel size: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, FOV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$. Intracortical electrode contacts were mapped to the standard stereotaxic space (Montreal Neurological Institute, MNI) by processing MRI data with Statistical Parametric Mapping (SPM12—Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Anatomical T1-3D images pre- and post-implantation were coregistered and normalized to the MNI template brain image. Then, the localization of electrodes was performed using a regional atlas (WFU Pickatlas v3; Maldjian et al. 2003) in MRICroVR.

Nociceptive-specific laser stimulation

Radiant nociceptive heat pulses of 5-ms duration were delivered with a Nd:YAP laser (Yttrium Aluminium Perovskite; wavelength $1.34 \mu\text{m}$; El.En.®, Florence, Italy). The laser beam was transmitted from the generator to the stimulating probe via an optical fiber of 10 m length ($550 \mu\text{m}$ diameter with sub miniature version A-905 connector). Before the recording session, individual nociceptive threshold was determined for each patient using the ascending and descending method of limits with different intensity levels. The intensity for which the patient rates 4 on the visual analog scale (VAS) when

determining the nociceptive threshold is then kept fixed for the recording session. It was defined as the minimal laser energy producing a pricking painful sensation comparable with receiving a boiling water drop. The laser beam was slightly shifted over the skin surface between 2 successive stimuli to avoid sensitization, peripheral nociceptor fatigue (Greffrath et al. 2007), and skin lesion. Nociceptive thresholds were obtained in all patients with a beam diameter of 4–5 mm and beam energy values varying from 50 to 79 mJ/mm², what is within the usual range obtained in our laboratory for a much larger population and reported by others using Nd:YAP lasers (Cruccu et al. 2008).

Data acquisition and recording procedure

After the nociceptive threshold had been determined for each patient, they received a series of 15–20 stimuli at constant intensity set at their nociceptive threshold, in the superficial radial nerve territory of the dorsum of the hand contralateral to the side of electrodes implantation. The stimuli were randomly spaced with interstimulus intervals between 10 and 25 s. Patients were unaware that stimulation intensity was kept constant over the entire experiment and were asked to rate the intensity of each stimulation by drawing a mark with a pencil on a printed VAS. The printed scales consisted of 10 cm horizontal lines where the left extreme was labeled “no sensation” (0) and the right extreme “maximal pain” (10 cm), and an anchored level at 4 cm was indicated as pain threshold, so as the patient could indicate without ambiguity whether a given stimulus was perceived as painful or not. By definition, the VAS theoretically allows an infinite number of gradations between the 2 ends of the line, thus allowing a high degree of resolution and the possibility of nuances in the evaluation without being forced to propose a response in predefined categories. Patients did not have a time limit for rating each stimulation, and employed in average $4 \pm 1,9$ seconds to provide ratings.

Recordings were performed in common referential mode, with the reference electrode chosen for each patient on an implanted contact located in the skull or in the white matter. During the recordings, the patients were reclined on a bed in a quiet room. SEEG was recorded continuously at a sampling frequency of 256 Hz, then amplified and band-pass filtered (0.33–128 Hz; –3 dB, 12 dB/octave) (Micromed SAS®, Mâcon, France) and stored in hard disk for offline analyses.

Electrophysiological data analyses

Offline analyses, including segmentation of the SEEG, selective averaging, fast Fourier transforms and SEEG phase-coherence analysis were performed using Brain Vision®System (Brain Products®, Munich, Germany). Segments presenting artifacts exceeding 250 μ V were rejected from analyses. 1 Hz high-pass filters, and a 50 Hz notch filter were applied off-line. SEEG segments

Table 1. MNI coordinates (x, y, z) of cortical contacts with the largest LEPs.

Contacts	Posterior insula (n = 22)	Anterior insula (n = 10)	Amygdala (n = 15)
Patients			
P1	33; –13; 21		22; –6; –21
P2	32; –9; 4		21; –5; –24
P3	37; –18; –3		
P4	38; –21; –1	38; 3; –6	19; –3; –23
P5	35; –8; –8		26; 2; –27
P6	45; –4; –1		
P7	31; –20; 4		
P8	49; –13; 18	30; 2; 16	
P9	44; –15; –4	38; 3; –2	
P10	45; –17; –1		19; –2; –16
P11	38; –11; 8	39; 2; –5	
P12	39; –13; –5		20; 2; –26
P13	41; –12; 1		
P14	43; –28; 7	36; 7; 8	25; –8; –18
P15	37; –10; –9		30; –2; –26
P16	35; –9; 18		23; –6; –22
P17	45; –3; –2		26; –1; –33
P18	39; –14; –6	38; 3; –2	24; –1; –23
P19	47; –14; 14		21; 6; –32
P20		35; 2; 8	27; –6; –20
P21	39; –22; 8	39; 7; –14	
P22	38; –11; 11	40; 13; 2	22; –4; –21
P23	35; –24; 8		
P24		33; 2; 15	20; –1; –21
Mean	39; –14; 4	37; 4; 2	23; –2; –24
SEM	1.1; 1.3; 1.9	1; 1.1; 3.1	0.8; 1; 1.2

were grouped according to the subjective perception: nonpainful (ratings inferior to 4 on the VAS, noted as “NP”) and painful (ratings greater than or equal to 4, noted as “P”).

Laser-evoked potentials

Laser-evoked potentials (LEPs) recorded in the three regions of interest (see Table 1 for MNI coordinates) (PI LEPs: $n = 22$, AI LEPs: $n = 10$, amygdala LEPs: $n = 15$) were assessed using referential montages, within a time-window of 200 ms pre- and 1,000 ms post-stimulus. The SEEG was baseline corrected, then responses corresponding to each different perceptive condition (P or NP) were separated. Peak latencies of the main LEPs components were measured. Latency of a positive component could be reliably measured in the amygdala, whereas a main negative component was reliably present across subjects in the PI and AI. Average amplitudes were computed within 3 time-windows of 300 ms each: 0–300, 300–600, and 600–900 ms following each nociceptive stimulus. The first time window (0–300 ms) was chosen to encompass the evoked response to nociceptive stimulation known to be recorded before 300 ms in the insular regions (Frot et al. 2014; Frot et al. 1999; Ohara et al. 2004; Bastuji et al. 2016). The other time windows were therefore determined in order to have 3 equivalent periods in the 900 ms poststimulation chosen for the evoked potentials analyses.

Amygdala–insular spectral coherence

SEEG phase coherence analysis was performed to study the functional connectivity between 3 pairs of regions: amygdala–AI ($n = 6$, 22 epochs), amygdala–PI ($n = 13$, 30 epochs), and PI–AI ($n = 8$; 35 epochs). The phase coherence corresponds to the quotient between cross-correlation and autocorrelation for each frequency and regions pair. Coherence analyses were performed in patients who had an electrode implanted in both regions of one of the 3 pairs listed above (Table 1). After fast Fourier transform of the signal for each spectral band power (delta: 1–4 Hz, theta: 4.5–8 Hz, alpha: 8.5–12 Hz, beta: 13–30 Hz, gamma: 31–80 Hz), phase coherence was computed within 2 time windows of one second each: –1,000 to 0 ms pre stimulus and 0 to 1,000 ms post stimulus. The choice of 1 s windows allowed to perform phase coherence analyses on all frequency bands, from delta to gamma. Before statistical analysis, coherence values underwent Fisher's z -transformation to transform the sample distribution of coherence values so that it becomes normally distributed.

Statistical analyses

For each analysis 2 complementary statistical approaches (Classical Frequentist and Bayesian statistics) were performed to ensure robustness of results. LEP analysis was based on values measured on single trial recordings. Latencies were submitted to 1-way Analysis Of Variance (ANOVA) with ratings (P vs NP) as between factor. Frequentist and Bayesian repeated measures ANOVA were conducted to evaluate the effects of rating (P versus NP) as between factor, and time-window (0–300; 300–600; and 600–900 ms) as within factor, on LEPs amplitude. Phase-coherence values for each pair of regions and each spectral band were submitted to 2-way ANOVAs with “time window” and “ratings” as factors.

Statistical analyses were performed with JASP® software (version 0.16.1.0). For classical Frequentist statistics, a significance level at $P < 0.05$ (Greenhouse–Geisser corrected if needed) was accepted as significant. Posthoc analyses with Bonferroni correction for multiple comparisons were performed when significant effects or interaction were found following ANOVAs. Concerning Bayesian statistics, each analysis was conducted with a “noninformative” prior (Cauchy, 0.707). Bayes factor 10 (BF_{10}) was reported to give indication about the strength of the evidence in favor of the alternative hypothesis (H_1) over the null hypothesis (H_0) for each analysis. The BF_{10} was interpreted using the following evidence categories: $1 < BF_{10} < 3$ = “anecdotal evidence”; $3 < BF_{10} < 10$ = “moderate evidence”; $10 < BF_{10} < 30$ = “strong”; $30 < BF_{10} < 100$ = “very strong”; $BF_{10} \geq 100$ = “extreme” evidence (Lee and Wagenmakers 2013). If a meaningful BF_{10} was found, a Bayesian posthoc was performed.

These statistical analyses were performed first for the entire group of patients, then replicated in the 74% of patients who showed a rating profile with large variance

between painful and nonpainful sensations (see Behavioral results).

Results

Behavioral results

During the experimental phase, 60% of the laser stimulations were perceived as painful and 40% as nonpainful. Only 1/4th (26%) of the patients presented a rating profile that did not fluctuate between painful and nonpainful perceptions during their recording session: 13% rated all the stimuli as painful ($VAS \geq 4$, e.g. patient 13 in Fig. 1), 9% as nonpainful ($VAS < 4$, e.g. patient 1 in Fig. 1), and 4% rated all stimuli as being at the nociceptive threshold ($VAS = 4 \pm 0.1$, e.g. patient 3 in Fig. 1). In contrast with this, a majority of patients (74%) showed very variable rating profiles, with VAS values distributed both within painful and nonpainful ranges (e.g. patient 5 in Fig. 1).

Timing and amplitude of insular and amygdalar nociceptive responses

Laser stimuli induced clear-cut responses in both the insular and amygdalar regions (Fig. 2).

Posterior insula LEPs

In the PI, LEPs were composed of a main negative wave of high amplitude. The ANOVAs (frequentist and Bayesian) showed no evidence of effect of subjective ratings on the latency of the response ($F_{(1,213)} = 2.9$; $P = 0.09$; $BF_{10} = 0.579$).

Similarly, no difference in PI LEP amplitudes according to the ratings was highlighted for all the studied time windows (rating: $F_{(1,249)} = 0.07$, $P = 0.8$; $BF_{10} = 0.164$; time window: $F_{(2,498)} = 44.9$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 7.698e+15$; time window * ratings interaction: $F_{(2,498)} = 0.55$, $P = 0.6$; $BF_{10} = 0.048$) (Fig. 2 and Table 3). The same pattern of results was obtained in the subset of 74% of patients with ratings largely distributed within both painful and non-painful ranges (ratings: $F_{(1,222)} = 0.05$, $P = 0.8$; $BF_{10} = 0.168$; time windows: $F_{(2,444)} = 12.2$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 9182.9$; time window * ratings interaction: $F_{(2,444)} = 1.08$, $P = 0.3$; $BF_{10} = 0.095$) (Supplementary Fig. S1 and Supplementary Table S1).

Anterior insula LEPs

In the AI, LEPs were composed of a main high-amplitude negative wave, the latency of which was not modified according to the ratings ($F_{(1,69)} = 1.8$, $P = 0.2$; $BF_{10} = 0.543$) (Fig. 2 and Table 2).

Repeated-measures ANOVAs performed on the amplitudes reported no effect of subjective ratings ($F_{(1,83)} = 1.9$, $P = 0.2$; $BF_{10} = 0.536$) but a main effect of the time window ($F_{(2,166)} = 10$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 526.254$) and a very strong evidence for the time window * ratings interaction effect ($F_{(2,166)} = 8.1$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 68.666$) with a higher amplitude in the 300–600 ms time window when the stimulus was perceived as painful (posthoc t -tests, $BF_{10} = 27.754$). AI LEPs were of similar amplitudes in the 2 others time windows (0–300 ms: t -tests, $BF_{10} = 0.272$; 600–900 ms: t -tests, $BF_{10} = 0.264$) whatever the stimulus perception

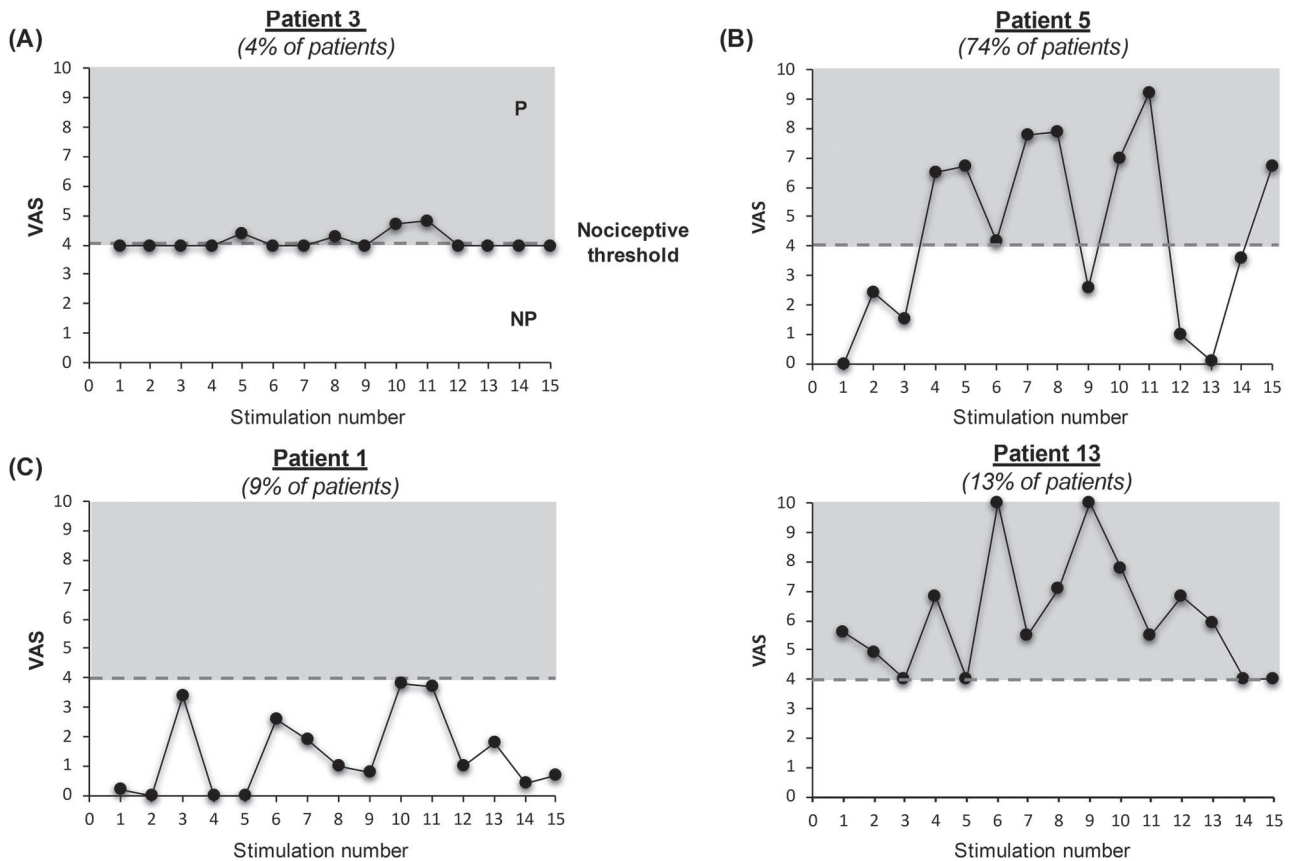


Fig. 1. Behavioral results—examples of “rating profiles” among the patients. (A) One example of a stable rating profile with all stimulations rated around the nociceptive threshold. (B) One example of a highly variable rating profile with stimulations rated as very painful (VAS > 7) and others non felt. (C) Two examples of rating profiles with all the stimulations felt as nonpainful (patient 1, VAS < 4) or painful (patient 13, VAS ≥ 4).

Table 2. Means values ± SEM of the peak latencies of the LEPs in the 3 studied regions (ms).

		Painful perception	Non-painful perception
Posterior insula	N peak	197.3 ± 1.1	194.2 ± 1.5
Anterior insula	N peak	221.1 ± 2.1	215.9 ± 3.5
Amygdala	P peak	418.3 ± 1.2	420.5 ± 2.06

was (Fig. 2 and Table 3). Results were similar for the subgroup of patients with ratings ranging from P to NP (ratings: $F_{(1,81)} = 0.4$, $P = 0.5$; $BF_{10} = 0.291$; time windows: $F_{(2,162)} = 4.4$, $P = 0.01$; $BF_{10} = 2.587$; time window * ratings interaction: $F_{(2,162)} = 2.9$, $P = 0.05$; $BF_{10} = 0.928$; Posthoc tests: 0–300 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.232$; 300–600 ms: t-tests, $BF_{10} = 3.779$; 600–900 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.270$) (Supplementary Fig. S1 and Supplementary Table S1).

Amygdala LEPs

In the amygdala, LEPs were composed of a high-amplitude positive wave, the latency of which was not modified by the ratings ($F_{(1,159)} = 0.94$; $P = 0.3$; $BF_{10} = 0.271$) (Fig. 2 and Table 2).

ANOVA analyses performed on the amplitudes showed no evidence for a main effect of the rating ($F_{(1,159)} = 0.1$;

$P = 0.8$; $BF_{10} = 0.160$) but a significant main effect of the time window ($F_{(2,318)} = 21$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 4.066e+8$) and a significant time window * ratings interaction ($F_{(2,318)} = 3.7$, $P = 0.02$; $BF_{10} = 1.499$).

Despite similar ANOVA results in frequentist and Bayesian analyses, posthoc analyses differed between the 2 approaches: while the amplitude of amygdala LEPs associated to painful ratings appeared significantly higher in the 300–600 ms time window in frequentist analyses (t-tests, $P = 0.03$) it was not so in the Bayesian approach ($BF_{10} = 0.794$). Amygdala LEPs were of similar amplitudes in the 2 others time windows (0–300 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.176$; 600–900 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.338$) whatever the perception was (Fig. 2 and Table 3).

Similar results were obtained when the analyses were performed on the subgroup of patients with ratings ranging from P to NP (ratings: $F_{(1,127)} = 1.8$, $P = 0.2$; $BF_{10} = 0.418$; time windows: $F_{(2,254)} = 27.3$, $P < 0.001$; $BF_{10} = 1.543e+7$; time window * ratings interaction: $F_{(2,254)} = 4.5$, $P = 0.01$; $BF_{10} = 2.922$; posthoc tests: 0–300 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.335$; 300–600 ms: t-tests, $P = 0.01$; $BF_{10} = 2.416$; 600–900 ms: t-tests, $BF_{10} = 0.215$) (Supplementary Fig. S1 and Supplementary Table S1).

Amygdala–insula spectral coherence

Two-way ANOVAs performed on spectral coherence showed evidence of a main effect of the rating only for

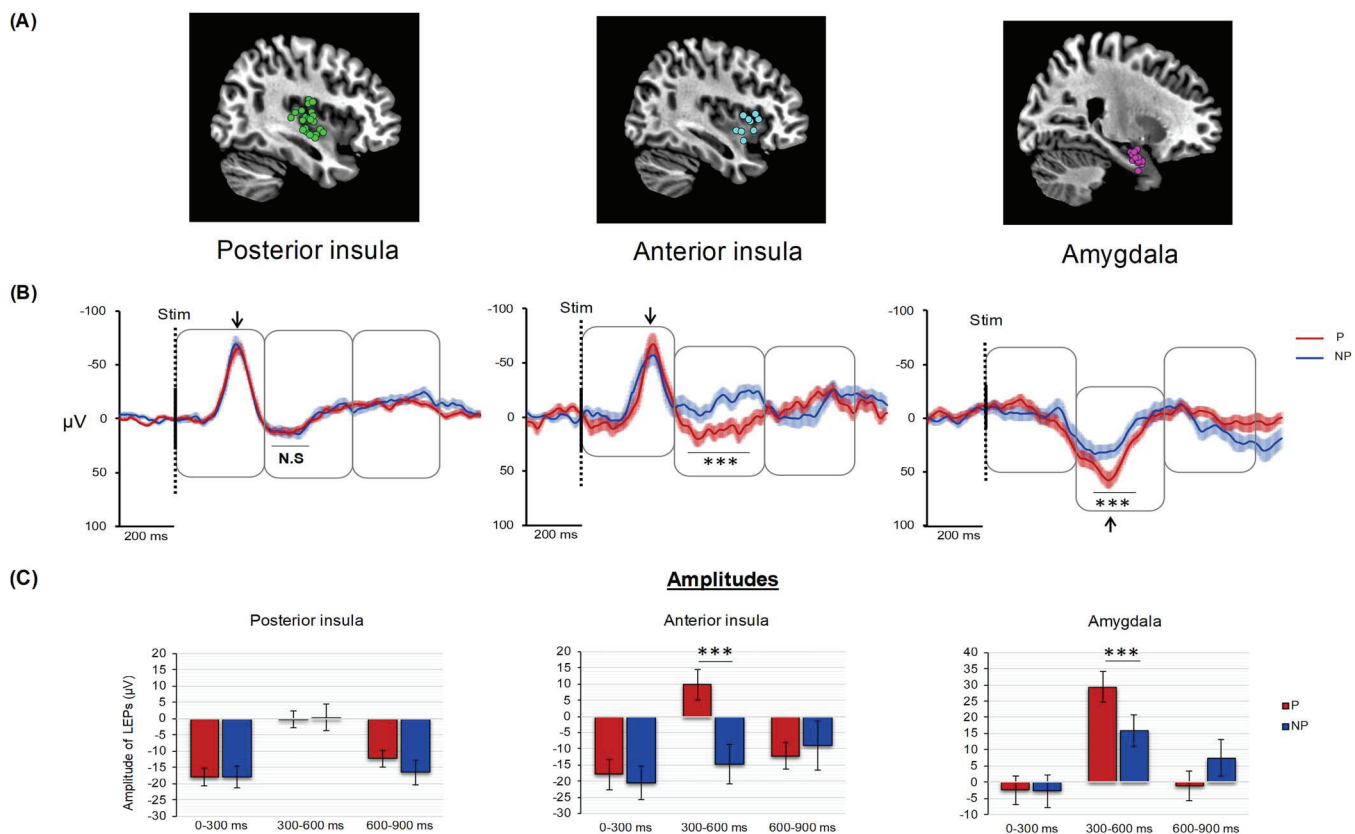


Fig. 2. Timing and amplitude of insular and amygdalar nociceptive responses. (A) Location of the electrode contacts implanted in the insular and amygdalar regions represented on MNI brain templates. The exact location of each contact was verified on the appropriate MRI slices of each individual. (B) Averages \pm SEM of laser evoked potentials recorded in the 3 regions of interest based on patient perception (painful in red or nonpainful in blue): PI ($n = 22$), AI ($n = 10$), and amygdala ($n = 15$). The areas delineated with gray lines correspond to the 3 studied time-windows (0–300, 300–600, and 600–900 ms). Grand-averages of painful and nonpainful responses across all patients were constructed for illustration purposes. The arrows point to the highest peak. (C) Amplitudes of LEPs for each region and time-window showing a significant difference in amplitude between painful (in red) and non-painful (in blue) perception in the AI and the amygdala in the 300–600 ms time-window. P: Painful. NP: Non painful. *** $P < 0.001$.

Table 3. Mean values \pm SEM of the LEPs amplitudes in the 3 studied regions during each time-window (μV).

	0–300 ms		300–600 ms		600–900 ms	
	Painful perception	Non-painful perception	Painful perception	Non-painful perception	Painful perception	Non-painful perception
Posterior insula	-17.9 ± 2.7	-17.9 ± 3.3	-0.2 ± 2.6	0.3 ± 4	-12.3 ± 2.6	-16.6 ± 3.8
Anterior insula	-15.2 ± 4.7	-20.6 ± 5.2	9.8 ± 4.7	-14.7 ± 6.1	-12.2 ± 4.1	-8.9 ± 7.7
Amygdala	-2.5 ± 4.3	-2.8 ± 4.9	29.4 ± 4.8	15.9 ± 5	-1.2 ± 4.6	7.5 ± 5.5

the gamma frequency band and only between the AI and the amygdala ($F_{(1,18)} = 5.65$, $P = 0.03$; $\text{BF}_{10} = 3.005$) with a higher level of coherence between these 2 regions in case of painful feeling of the stimulation (Fig. 3). For these 2 regions, however, the ANOVAs showed no time window effect ($F_{(1,18)} = 0.22$, $P = 0.6$; $\text{BF}_{10} = 0.424$) and no rating*time window interaction ($F_{(1,18)} = 0.002$, $P = 0.9$; $\text{BF}_{10} = 0.473$).

No significant change in the level of coherence between the other regions tested (PI– AI and PI– amygdala) was shown according to the rating nor the time window.

Discussion

We used intracranial EEG recordings to investigate the relation between fluctuations in subjective pain reports to stimuli delivered at constant intensity, and the activity and functional connectivity of three brain regions known to participate in the earliest phases of cortical noxious processing, namely the PI and AI, and the amygdala.

While the peak latency of local field potentials in the 3 regions did not differ according to the patient's pain reports, significant differences were observed in the amplitude of the AI and amygdala responses, together

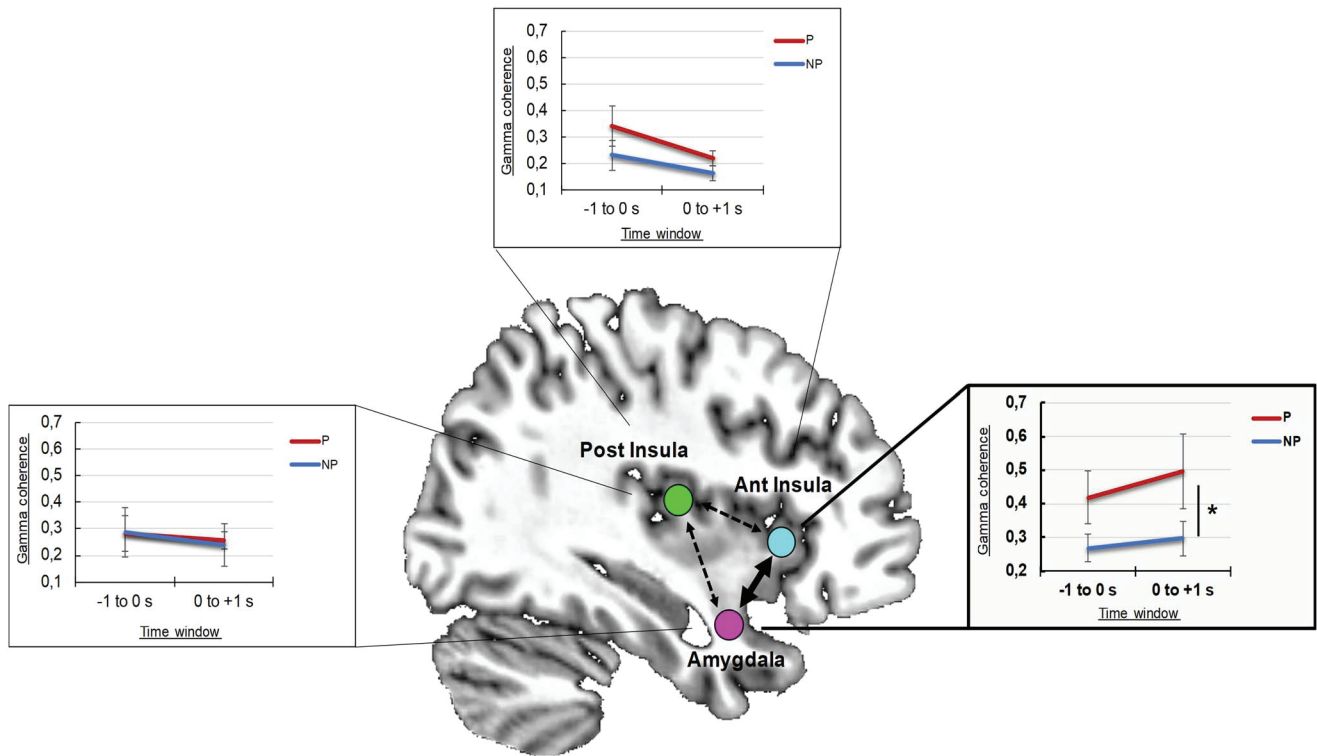


Fig. 3. Amygdalar-insular gamma spectral coherence. Averaged (\pm SEM) phase coherence levels for EEG gamma band between three pairs of regions: PI-amygdala ($n = 13$), PI-AI ($n = 8$), and AI-amygdala ($n = 6$) calculated in the -1 to 0 s time windows preceding nociceptive stimuli and 0 – 1 s time window following the stimuli showing a significant main effect of the rating for AI-amygdala pair. P: Painful. NP: non-painful. * $P < 0.05$.

with differences in their gamma band functional connectivity, which were related to changes in subjective pain ratings, suggesting a role for these 2 regions in the subjective perception of pain.

As has been reported by others (e.g. Schulz et al. 2011; Pomares et al. 2013), identical repetitive stimuli delivered at nociceptive threshold can be reported as either not painful (P) or not painful (NP). In the case of laser stimuli, this phenomenon is often attributed to random variations in the stimulus energy delivered at the periphery, since many stimulus parameters can induce variations in energy from one stimulation to another, including the angle of incidence, the density of nociceptive fibers, and their fatigability (Plaghki and Mouraux 2003), which lead logically to perceptual changes. In the present case, however, perceptive fluctuations could not be explained by changes in the peripheral energy delivered, since the sensory responses in the PI remained stable to all stimuli whatever the subjective ratings they triggered (Fig. 2, left panel). As a sensory area receiving a major share of spinothalamic (STT) afferents in primates (Dum et al. 2009), the PI is remarkably sensitive to changes in peripheral energy, and its responses change in magnitude as a function of the magnitude of the ascending input they receive (Frot et al. 2006; Segerdahl et al. 2015). Our results indicate therefore that ascending STT signals remained stable across stimulations, hence ruling out possible peripheral variations in intensity. These results also indicate that the patient's attentional state with

respect to the stimulus remained constant throughout the stimulation series, since changes in attentional focus toward the stimulus leading to modifications of its subjective intensity, would have also entailed changes in PI response amplitude (Ohara et al. 2006; Frot et al. 2006).

In contrast with the stability of PI responses, both the AI and the amygdala showed significant response enhancements associated with the painful, relative to nonpainful reports. These 2 regions appear therefore to play a different role from that of the faithful transmission of the actual real stimulus intensity, moving away from purely sensory processing toward subjective evaluation levels. It is noteworthy that amplitude changes in both the AI and the amygdala were only observed during the second phase of their respective responses, between 300 and 600 ms poststimulus, and not during earlier time windows. In the case of AI, one can assume that the first phase of the response mainly reflects information received from the posterior part of the insula (Frot et al. 2014), while the later phase would be related to modulations resulting from interaction with other regions. AI is connected to the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) that plays a major role in modulating emotionally relevant stimuli, including painful ones, and to the orbitofrontal cortex (OFC) that is involved in the control of negative emotions (Wiech et al. 2014), probably via its amygdala connections (Rempel-Clower 2007), and may be able to influence changes in the subjective perception

of pain without involving pure sensory processes (Garcia-Larrea and Peyron 2013).

Similarly, the late phase of amygdala responses is likely to reflect convergence of inputs from modulating areas including the medial prefrontal cortex (mPFC) that may regulate amygdala activity by allowing it to react to behaviorally relevant stimuli and modulate its activity when it is necessary (Kim et al. 2011). Interestingly, this later phase (300–600 ms) where subjective-related amplitude changes emerged in both AI and amygdala corresponds to the time window during which pain awareness is susceptible to emerge. Indeed, the conscious perception of noxious laser stimuli to the upper limb, indicated by voluntary motor reactions, occurs within a 250–400 ms window (Perchet et al. 2012; Bastuji et al. 2016). Also of interest, a rapid increase in functional connectivity between AI and the amygdala nucleus has also been recently described following noxious stimuli in humans, and starting approximately at 600–700 ms (Bastuji et al. 2018), i.e. immediately after the amplitude enhancement described in this study.

Gamma activities in both AI and amygdala, and in particular their functional connectivity in the peristimulus period, were also significantly enhanced for stimuli categorized as painful. To our knowledge, very few studies have so far investigated whether nociceptive stimuli elicit gamma oscillations in the insula and/or in the amygdala. Nevertheless, several reports have suggested that gamma band responses, especially recorded in the primary somatosensory cortex, correlated with subjective pain ratings, stimulus intensity and also salience (Gross et al. 2007; Hauck et al. 2007; Zhang et al. 2012; Heid et al. 2020). One intracerebral study in humans reported gamma responses in the insula, with higher amplitude in its anterior portion, recorded exclusively after a nociceptive stimulation (Liberati et al. 2018). One of the suggested functions of gamma oscillations is the selective and flexible coupling of cortical regions (Varela et al. 2001; Buzsáki and Schomburg 2015), this coupling being reflected in particular by neuronal coherence (Fries 2005). The increase in gamma coherence between the AI and amygdala observed in our study may highlight a functional coupling between these 2 regions that is associated to painful perception. Interestingly, this coupling takes place even before the stimulation is delivered, and remains after stimulation. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies (Ploner et al. 2010; Wiech et al. 2010) showed that prestimulus functional connectivity between the AI and pain-modulatory brain regions was different according to subject's perception of stimuli of identical intensity. Notably, it was observed that prestimulus coupling between the mid cingulate cortex and the AI increased during pain anticipation. Like the AI, the amygdala is well known for its role in anticipation and anxiety (Simmons et al. 2006; Nitschke et al. 2006). A difference in prestimulus functional connectivity between these two regions may thus reflect a state of anticipation or anxiety of the patient toward the impending stimulation.

Our data are consistent with the proposal that pre- and post-stimulus activity fluctuations in cerebral regions belonging to a dynamic neuronal network, sometimes labeled “the pain connectome” (Kucyi and Davis 2015 2017), can influence pain perception. Within this complex neuronal network, not only the intrinsic activity but also the functional connectivity between AI and the amygdala may be crucial to build a painful subjective perception.

Limitations

Implanted epileptic patients explored in this study is a rare clinical population constraining us to perform analyses with small sample sizes. Despite representing a large cohort for this type of population, not all patients had electrodes in all regions of interest preventing us from performing more robust ANOVAs and especially for the phase coherence analysis where patients with only one implanted region out of the three were excluded from the analyses. In an attempt to overcome these limitations, two complementary statistical approaches (Classical Frequentist and Bayesian statistics) were performed. It should be noted that for the LEPs amplitude in amygdala, there was a discrepancy in the results due to the fact that Bayesian and Frequentist methods answer different questions, and are driven by different assumptions (Kruschke and Liddell 2018). Also, functional links through phase coherence analysis do not prove causal influences of one region on another. Other intermediary regions functionally connected may interfere and explain these results. To provide a broader view, it would be judicious to progressively incorporate to this work regions likely to be involved in the subjective pain perception such as the anterior cingulate cortex or the orbitofrontal cortex for example.

Conclusion

Our study shows that nociceptive stimuli delivered at a constant intensity set at nociceptive threshold gave rise to very variable subjective intensity rates, ranging from non-noxious to clearly painful. Responses in the human PI remained stable despite such variations, hence reflecting the actual stimulus intensity, while responses in the AI and the amygdala were selectively enhanced, and their mutual gamma coherence increased, to stimuli categorized as painful. The way these regions integrate the noxious stimulus, and their connectivity state in the peristimulus period may be determinant in the transition from nociception to pain.

Acknowledgments

The authors are very grateful to Dr M. Guenot (Department of Functional Neurosurgery) for stereotactic electrodes implantation and Drs J. Isnard, S. Rheims, H. Catenoix, and A. Montavont for the opportunity of studying their patients. We are indebted to Michel

Magnin and François Mauguière for carefully revising the manuscript.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Cerebral Cortex* online.

Conflict of interest statement: The authors declare no competing financial interests.

References

- Bastuji H, Cadic-Melchior A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Intracortical functional connectivity predicts arousal to noxious stimuli during sleep in humans. *J Neurosci*. 2021;41(23):5115–5123.
- Bastuji H, Frot M, Perchet C, Hagiwara K, Garcia-Larrea L. Convergence of sensory and limbic noxious input into the anterior insula and the emergence of pain from nociception. *Sci Rep*. 2018;8:13360.
- Bastuji H, Frot M, Perchet C, Magnin M, Garcia-Larrea L. Pain networks from the inside: spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: pain networks from the inside. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(12):4301–4315.
- Bastuji H, Mazza S, Perchet C, Frot M, Mauguière F, Magnin M, Garcia-Larrea L. Filtering the reality: functional dissociation of lateral and medial pain systems during sleep in humans. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(11):2638–2649.
- Bernard JF, Besson JM. Convergence of nociceptive information on the parabrachio-amygdala neurons in the rat. *C R Acad Sci III*. 1988;307(19):841–847.
- Boly M, Balteau E, Schnakers C, Degueldre C, Moonen G, Luxen A, Phillips C, Peigneux P, Maquet P, Laureys S. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(29):12187–12192.
- Buzsáki G, Schomburg EW. What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? *Nat Neurosci*. 2015;18(4):484–489.
- Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):59–70.
- Crucchi G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguière F, Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(8):1705–1719.
- Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci*. 2009;29(45):14223–14235.
- Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(10):474–480.
- Frot M, Faillenot I, Mauguière F. Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans: nociceptive input processing in the insula. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(11):5486–5499.
- Frot M, Magnin M, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex*. 2006;17(3):610–620.
- Frot M, Rambaud L, Guenot M, Mauguière F. Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(1):133–145.
- Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;87(Pt B):193–199.
- Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*. 2013;154:S29–S43.
- Gauriau C, Bernard JF. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol*. 2002;87(2):251–258.
- Greffrath W, Baumgärtner U, Treede R-D. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain*. 2007;132(3):301–311.
- Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, Ploner M. Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol*. 2007;5(5):e133.
- Gu X, Liu X, Van Dam NT, Hof PR, Fan J. Cognition–emotion integration in the anterior insular cortex. *Cereb Cortex*. 2013;23(1):20–27.
- Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguière F, Sindou M. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1–4):29–32.
- Hauck M, Lorenz J, Engel AK. Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *J Neurosci*. 2007;27(35):9270–9277.
- Heid C, Mouraux A, Treede R-D, Schuh-Hofer S, Rupp A, Baumgärtner U. Early gamma-oscillations as correlate of localized nociceptive processing in primary sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*. 2020;123(5):1711–1726.
- Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoix H, Chassoux F, Chipaux M, Clémenceau S, Colnat-Coulbois S, Denuelle M, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*. 2018;48(1):5–13.
- Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage*. 2005;24(3):771–779.
- Kassubek J, Juengling FD, Els T, Spreer J, Herpers M, Krause T, Moser E, Lücking CH. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O–H₂O PET study. *J Neurol Sci*. 2003;212(1–2):85–91.
- Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN, Whalen PJ. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*. 2011;223(2):403–410.
- Kruschke JK, Liddell TM. Bayesian data analysis for newcomers. *Psychon Bull Rev*. 2018;25(1):155–177.
- Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*. 2015;38(2):86–95.
- Kucyi A, Davis KD. The neural code for pain: from single-cell electrophysiology to the dynamic pain connectome. *Neuroscientist*. 2017;23(4):397–414.
- Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*. 2011;54(3):2492–2502.
- Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambertmont B, Del Fiore G, Degueldre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*. 2002;17(2):732–741.
- Lee MD, Wagenmakers EJ. *Bayesian cognitive modeling: a practical course*. Cambridge University Press; 2013.
- Liberati G, Klöcker A, Algoet M, Mulders D, Maia Safronova M, Ferrao Santos S, Ribeiro Vaz J-G, Raftopoulos C, Mouraux A. Gamma-band oscillations preferential for nociception can be recorded in the human insula. *Cereb Cortex*. 2018;28(10):3650–3664.
- Lovero KL, Simmons AN, Aron JL, Paulus MP. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *NeuroImage*. 2009;45(3):976–983.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*. 2003;19(3):1233–1239.

- Nickel MM, May ES, Tiemann L, Postorino M, Ta Dinh S, Ploner M. Autonomic responses to tonic pain are more closely related to stimulus intensity than to pain intensity. *Pain*. 2017;158(11):2129–2136.
- Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL, Schaefer HS, Davidson RJ. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *NeuroImage*. 2006;29(1):106–116.
- Ohara S, Anderson WS, Lawson HC, Lee HT, Lenz FA. Endogenous and exogenous modulators of potentials evoked by a painful cutaneous laser (LEPs). *Acta Neurochir Suppl*. 2006;99:77–79.
- Ohara S, Crone NE, Weiss N, Treede RD, Lenz FA. Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasympathetic and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain*. 2004;110(1-2):318–328.
- Perchet C, Frot M, Charmarty A, Flores C, Mazza S, Magnin M, Garcia-Larrea L. Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain*. 2012;153(6):1244–1252.
- Plaghki L, Mouraux A. How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2003;33(6):269–277.
- Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(1):355–360.
- Pomares FB, Faillenot I, Barral FG, Peyron R. The ‘where’ and the ‘when’ of the BOLD response to pain in the insular cortex. *NeuroImage*. 2013;64:466–475.
- Rempel-Clower NL. Role of orbitofrontal cortex connections in emotion. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:72–86.
- Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*. 2000;12:191–200.
- Rosenberg MD, Scheinost D, Greene AS, Avery EW, Kwon YH, Finn ES, Ramani R, Qiu M, Constable RT, Chun MM. Functional connectivity predicts changes in attention observed across minutes, days, and months. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(7):3797–3807.
- Schulz E, May ES, Postorino M, Tiemann L, Nickel MM, Witkovsky V, Schmidt P, Gross J, Ploner M. Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cereb Cortex*. 2015;25(11):4407–4414.
- Schulz E, Tiemann L, Schuster T, Gross J, Ploner M. Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cereb Cortex*. 2011;21(10):2408–2414.
- Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci*. 2015;18(4):499–500.
- Simmons A, Strigo I, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB. Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol Psychiatry*. 2006;60(4):402–409.
- Simons LE, Moulton EA, Linnman C, Carpino E, Becerra L, Borsook D. The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging: human amygdala and pain. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(2):527–538.
- Singer T. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 2004;303(5661):1157–1162.
- Talairach J, Bancaud J. Stereotactic approach to epilepsy: Methodology of anatomic-functional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg*. 1973;5:297–354.
- Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart (Germany), Thieme 1988.
- Thompson JM, Neugebauer V. Amygdala plasticity and pain. *Pain Res Manage*. 2017;2017:1–12.
- Tu Y, Zhang Z, Tan A, Peng W, Hung YS, Moayed M, Iannetti GD, Hu L. Alpha and gamma oscillation amplitudes synergistically predict the perception of forthcoming nociceptive stimuli: prestimulus oscillations modulate sensory percept. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:501–514.
- Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(4):229–239.
- Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry*. 2013;1(1):9.
- Wiech K, Jbabdi S, Lin CS, Andersson J, Tracey I. Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions. *Pain*. 2014;155(10):2047–2055.
- Wiech K, Lin CS, Brodersen KH, Bingel U, Ploner M, Tracey I. Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci*. 2010;30(48):16324–16331.
- Wyart V, Tallon-Baudry C. How ongoing fluctuations in human visual cortex predict perceptual awareness: baseline shift versus decision bias. *J Neurosci*. 2009;29(27):8715–8725.
- Zhang ZG, Hu L, Hung YS, Mouraux A, Iannetti GD. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J Neurosci*. 2012;32(22):7429–7438.