




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



FAITES LE POINT

Complexe amygdalien, douleurs et analgésie

The amygdaloid complex, pain and analgesia



Pierre Veinante

UPR3212 CNRS, département nociception et douleur, institut des neurosciences cellulaires et intégratives, 21, rue René-Descartes, 67084 Strasbourg cedex, France

MOTS CLÉS

Amygdale ;
Hypoalgésie ;
Hyperalgésie ;
Composante
émotionnelle et
affective ;
Douleurs persistantes

Résumé Le complexe amygdalien ou amygdale est une structure du lobe temporal impliquée dans l'attribution d'une valeur émotionnelle aux stimulations environnementales. La douleur possédant une importante dimension affective et émotionnelle, l'amygdale et plus particulièrement son noyau central (CeA), a émergé depuis une vingtaine d'années comme un élément clé de la matrice de la douleur. Le CeA reçoit de multiples informations nociceptives du tronc cérébral ainsi que des informations polymodales hautement intégrées par le thalamus et le cortex. Il possède également les connexions lui permettant d'influencer la plupart des contrôles descendants de la douleur ainsi que les centres supérieurs impliqués dans les aspects émotionnels, affectifs et cognitifs. Les données fonctionnelles obtenues en laboratoire grâce aux modèles animaux indiquent que l'intégration des messages nociceptifs dans le CeA ne participe que marginalement aux aspects sensoridiscriminatifs de la douleur, mais contribue aux comportements et aux réponses affectives qui lui sont associés. Le CeA n'influence pas les réponses à la douleur aiguë dans les conditions basales, mais provoque une hypoalgésie lors de situations aversives, telles que le stress ou la peur. En revanche, lors de douleurs persistantes (inflammatoires, viscérales, neuropathiques), une plasticité fonctionnelle et durable de l'activité du CeA contribue à augmenter l'expérience douloureuse par des phénomènes d'hyperalgésie, des réactions comportementales aversives et des états affectifs de type anxieux.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Amygdala;
Hypoalgesia;
Hyperalgesia;

Summary The amygdaloid complex, or amygdala, is a structure of the temporal lobe thought to be involved in assigning emotional significance to environmental information. Pain having a strong affective and emotional dimension, the amygdala, especially its central nucleus (CeA), has emerged in the last 20 years as key element of the pain matrix. The CeA receives multiple nociceptive information from the brainstem, as well as highly processed polymodal information

Adresse e-mail : veinantep@neurochem.u-strasbg.fr.

Affective/emotional component;
Persistent pain

from the thalamus and the cerebral cortex. It also possesses the connections, which allow influencing most of the descending pain control systems as well as higher centers involved in emotional, affective and cognitive functions. Functional data collected using animal models indicate that the integration of nociceptive inputs in the CeA only marginally participates to sensory-discriminative components of pain, but rather contributes to associated behavior and affective responses. The CeA doesn't influence responses to acute nociception in basal condition, but induces hypoalgesia during aversive situation, such as stress or fear. On the contrary, during persistent pain states (inflammatory, visceral, neuropathic), a long-lasting functional plasticity of CeA activity contributes to an enhancement of the pain experience, including hyperalgesia, aversive behavioral reactions and affective anxiety-like states.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les structures cérébrales impliquées dans le traitement de l'information nociceptive, l'expression de la douleur et sa modulation sont particulièrement nombreuses et variées tout au long du névraxe. Elles constituent la matrice de la douleur et participent à des aspects aussi divers que la transmission et le décodage du message nociceptif, la genèse de la sensation douloureuse, son amplification ou sa réduction, l'expression de comportements de protection et de détresse, et la modification de l'affect. Parmi ces structures, le complexe amygdalien ou amygdale, a émergé comme un élément clé de la matrice de la douleur. En effet, ce groupe de noyaux sous-corticaux du lobe temporal, bien connu pour son rôle capital dans le contrôle des émotions [1], a été l'objet d'un nombre croissant d'études fondamentales dans le domaine de la douleur au cours des 25 dernières années. De manière générale, on considère que l'amygdale attribue une valeur émotionnelle, positive ou négative, aux informations sensorielles, ce qui conduit aux réponses comportementales et affectives appropriées et contribue à la mémoire émotionnelle. Cet rôle a particulièrement été étudié dans le paradigme expérimental du conditionnement de peur [1]. Il s'agit ici d'un mécanisme d'adaptation en réponse à des situations potentiellement dangereuses.

Toute stimulation nociceptive pouvant représenter un danger pour l'intégrité de l'organisme, il n'est donc pas étonnant que l'amygdale reçoive des informations nociceptives de la part de multiples sources et qu'elle soit capable de les intégrer pour moduler, voire initier, les réactions comportementales et autonomes en fonction des conditions environnementales (internes et externes) et de l'état affectif.

Cette adaptation inclut les phénomènes d'hypoalgesie qui permettent d'inhiber les réflexes et de faciliter les réactions de fuite ou d'attaque (*fight or flight*). Plus encore, une telle structure doit être capable de prédire la survenue d'un danger avant même la présence de stimuli effectivement nociceptifs, en extrayant de l'environnement des indices pertinents (sons, images, odeurs...) pour déclencher les processus adaptatifs par anticipation, tels que l'hypoalgesie conditionnée ou l'analgésie induite par le stress.

La douleur ayant également une forte composante émotionnelle qui la rend profondément désagréable (« aversive »), il existe une relation réciproque entre douleur et état affectif : si le stress peut inhiber la douleur, l'anxiété et les états dépressifs sont des situations souvent associées à une douleur ressentie comme plus intense et insupportable. Cela est particulièrement vrai lorsque les douleurs deviennent persistantes. Dans ces situations, l'amygdale pourrait participer non seulement à des mécanismes d'hyperalgésie, mais également aux troubles de l'humeur associés tels que l'anxiété et la dépression.

Cet article de revue ne prétend pas être exhaustif, mais vise à mettre en évidence la position clé de l'amygdale dans les divers aspects des processus de douleur, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques. Après un bref survol de l'organisation de l'amygdale, nous résumerons les données morphologiques et fonctionnelles qui ont permis de placer cette structure au sein de la matrice de la douleur. Nous montrerons ensuite que l'amygdale peut exercer une modulation à la fois inhibitrice et facilitatrice sur les niveaux de douleur ainsi que sur les comportements et les modifications de l'affect associés aux différents types de douleur. Enfin, nous aborderons les récentes pistes électrophysiologiques, neurochimiques et biochimiques qui permettent d'entrevoir les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. La grande majorité des résultats présentés ici ayant été obtenus chez les rongeurs, nous les confronterons également aux données d'imagerie cérébrale chez l'homme qui suggèrent un rôle similaire pour l'amygdale.

Amygdale et amygdale étendue

L'amygdale est un complexe nucléaire en forme d'amande située dans le lobe temporal des mammifères, identifié par Burdach au début du XIX^e siècle. Il s'agit d'un groupe hétérogène, constitué d'une douzaine de noyaux, selon les nomenclatures considérées, classiquement regroupés en quatre groupes : superficiel, basolatéral, central et médian (Fig. 1). Les deux premiers groupes constituent l'amygdale corticobasale qui présente des caractéristiques de type cortical [2]. Dans les noyaux principaux que sont les noyaux latéral et basolatéral, les neurones principaux sont des neurones de projection de type pyramidal synthétisant du glutamate. L'amygdale corticobasale est connectée de façon réciproque au cortex cérébral et projette également

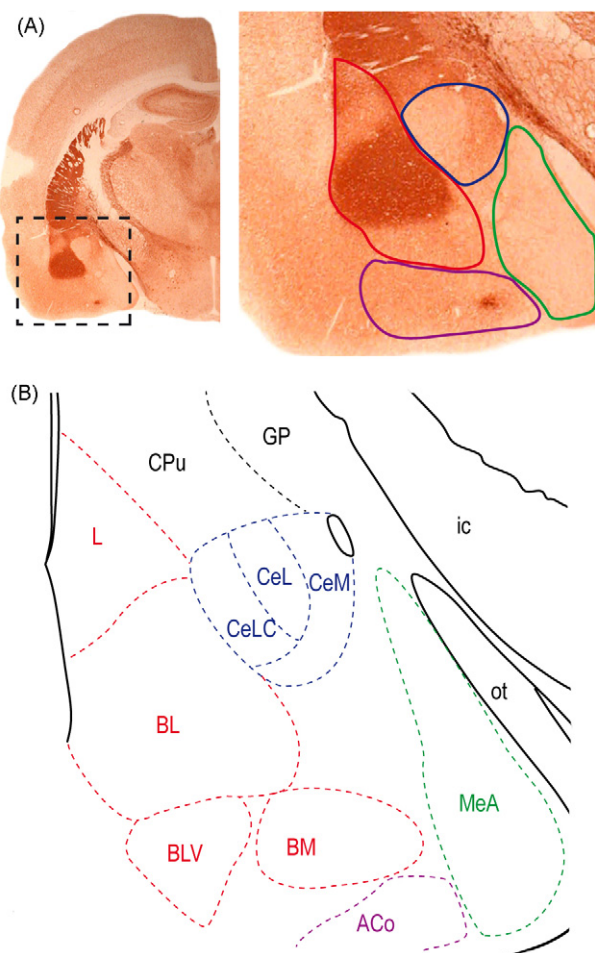


Figure 1. Organisation anatomique de l'amygdale. A. Coupe transversale de cerveau de rat au niveau de l'amygdale. Le carré en pointillé à gauche indique la position du détail à droite. La révélation histochemique de l'acétylcholinestérase est utilisée pour visualiser les subdivisions de l'amygdale. Les quatre groupes du complexe sont entourés : groupe superficiel (violet), basolatéral (rouge), central (bleu) et médian (vert). B. Représentation schématique des principaux noyaux de l'amygdale. Le groupes basolatéral (rouge) est constitué des noyaux latéral (L), basolatéral (BL), basolatéral ventral (BLV) et basomédian (BM). Le groupe central (bleu) est représenté par le noyau central et ses subdivisions capsulaire (CeLC), latérale (CeL) et médiane (CeM). Les groupes médian (vert) et superficiel (violet) sont représentés à ce niveau par le noyau médian (MeA) et le noyau cortical antérieur (ACo). CPu : caudé-putamen ; ic : capsule interne ; GP : globus pallidus ; ot : tractus optique.

à des régions du striatum et aux groupes central et médian de l'amygdale. Ces deux derniers groupes présentent, en revanche, une organisation similaire à celle des ganglions de la base avec des morphologies neuronales de type striatopallidal. De plus, les groupes central et médian reçoivent des informations du cortex cérébral, mais n'y projettent jamais directement en retour.

Le noyau central de l'amygdale (CeA), principal constituant du groupe central, est considéré comme le noyau de sortie du complexe amygdalien. Il intègre les informations traitées dans le groupe corticobasal et influence les centres effecteurs en conséquence. Le CeA a également été associé à d'autres structures plus rostrales du télencéphale

telles que la partie latérale des noyaux du lit de la strie terminale (BSTL) et la partie dorsale de la substance innominée. Cet ensemble de structures largement interconnectées et présentant une forte homogénéité morphofonctionnelle est décrit sous le terme d'amygdale étendue centrale [2]. Nous nous intéresserons essentiellement au CeA, la structure de l'amygdale la plus étudiée pour son rôle dans la douleur. Nous ferons cependant également référence à certains éléments de l'amygdale étendue centrale, puisque les fonctions du CeA sont intimement liées au circuit plus vaste de cette macrostructure.

Le CeA présente trois divisions : capsulaire (CeLC), latérale (CeL) et médiane (CeM), définies sur la base de la cytoarchitecture, de la neurochimie et des connexions [2,3]. Le CeLC et le CeL contiennent majoritairement des petits neurones à dendrites épineux de type striatal, tandis que la population neuronale prédominante du CeM présente une morphologie leptodendritique de type pallidal, c'est-à-dire des neurones à long dendrites lisses ou peu épineux. Dans les trois subdivisions, les neurones cosynthétisent un neurotransmetteur inhibiteur, le GABA et des neuropeptides tels que les peptides opioïdes (enképhalines, dynorphines, endorphines), le facteur de libération corticotrope (CRF), la neurotensine, la somatostatine, la galanine, la substance P. Ces mêmes peptides ainsi que d'autres tels que le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) sont présents dans un dense neuropile de terminaisons axonales d'origine extrinsèque [3]. Les connexions du CeA, présentées sur la Fig. 2, sont caractérisées par de fortes relations, majoritairement réciproques, avec les centres autonomes et modulateurs du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Ceux-ci incluent principalement le complexe vagal dorsal, le noyau ambigu, le noyau parabrachial (PB), la substance grise périaqueducale (PAG), la formation réticulée pontomésencéphalique et bulbaire, le noyau paraventriculaire hypothalamique et l'aire hypothalamique latérale [2,3]. L'aire tegmentale ventrale, le locus *coeruleus* et le raphé dorsal sont également sous le contrôle du CeA tout en fournissant son innervation mono-aminergique. Les connexions du CeA avec le thalamus sont plus restreintes, mais néanmoins réciproques et concernent les noyaux paraventriculaire, postérieur intralaminaire et subparafasciculaire [2]. Le CeA reçoit une innervation corticale issue des aires allocorticales (cortex préfrontal, insulaire et périrhinal) et du groupe corticobasal de l'amygdale [3,4]. Bien qu'il n'y ait pas de projection réciproque directe, le CeA est capable d'influencer le cortex cérébral via des projections vers les neurones cholinergiques de la substance innominée qui projettent au cortex cérébral [2]. Enfin, le CeA est relié aux autres composantes de l'amygdale étendue centrale par un réseau dense de connexions intrinsèques. Au sein du CeA, le flux d'information suit une progression latéromédiane [3]. La majorité des afférences établissent des synapses dans le CeLC et le CeL. Les neurones de ces subdivisions influencent alors le CeM qui contient les neurones de projection à l'origine de la majorité des efférences du CeA (Fig. 2 et 3). De manière générale, ces caractéristiques morphofonctionnelles sont semblables pour les autres composantes de l'amygdale étendue centrale [2]. Il est enfin à noter que l'organisation générale de l'amygdale et de l'amygdale étendue centrale décrite ici chez le rongeur est comparable dans le cerveau humain [2].

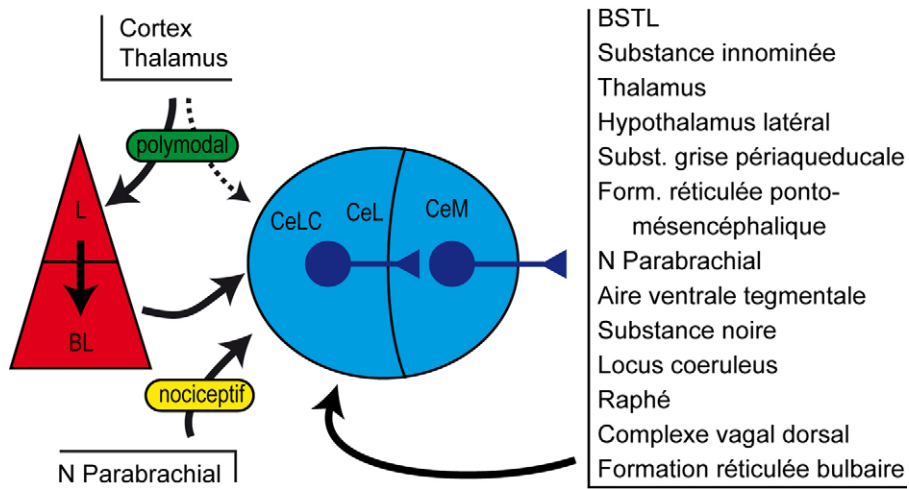


Figure 2. Principales connexions du CeA impliquées dans les processus liés à la douleur. Le CeA reçoit des informations polymodales hautement intégrées du cortex et du thalamus, surtout par l’intermédiaire des noyaux latéral (L) et basolatéral (BL) de l’amygdale, et des informations nociceptives depuis le noyau parabrachial (PB). Ces afférences contactent essentiellement les neurones des subdivisions capsulaire (CeLC) et latérale (CeL) du CeA qui contrôlent les neurones de projection de la subdivision médiane (CeM). Les efférences du CeA sont dirigées vers les autres composantes de l’amygdale étendue centrale, le thalamus et les centres intégrateurs et effecteurs de l’hypothalamus et du tronc cérébral. Ces structures fournissent également une projection réciproque au CeA.

Le CeA reçoit de multiples informations nociceptives

Parmi les nombreuses afférences atteignant le CeA, deux grandes voies sont susceptibles de véhiculer des informations nociceptives (Fig. 2). Une première voie prend son origine dans le groupe corticobasal de l’amygdale. Cette région reçoit des informations polymodales, hautement intégrée, du thalamus et du cortex cérébral, qui lui permettent de réaliser les associations formant la base du conditionnement de peur [1]. Une cascade de projection impliquant les noyaux ventropostérieur, postérieur, triangulaire et intralaminaire postérieur du thalamus, l’aire somatosensorielle seconde et le cortex insulaire amènent au noyau latéral de l’amygdale des informations nociceptives qui seront alors transmises au CeA par l’intermédiaire du noyau basolatéral [4,5]. Il convient de noter que le CeA reçoit également une projection directe, mais beaucoup plus modeste, de la part de ces régions thalamiques et corticales [4,5]. Ces afférences permettent donc au CeA d’intégrer un message nociceptif comportant déjà des composantes affectives et cognitives.

Une seconde voie donne au CeA accès à des informations nociceptives beaucoup plus brutes.

Si la moelle épinière n’envoie en effet qu’une projection directe très restreinte à l’amygdale, les informations nociceptives spinales sont largement communiquées au CeA après un relais dans le noyau PB.

Ce centre intégrateur du pont est une cible majeure des couches superficielles de la moelle épinière, mais reçoit également de denses projections des couches spinales plus profondes, du complexe trigéminal et du noyau du tractus solitaire [6]. Le caractère nociceptif de ces afférences

a clairement été établi par électrophysiologie *in vivo* [6]. Ainsi, le PB rassemble des informations nociceptives en provenance de tous les territoires cutanés, profonds et viscéraux de l’organisme. Le PB donne naissance ensuite à trois projections ascendantes majeures, vers le thalamus médian, l’hypothalamus médian et l’amygdale étendue centrale [6]. La voie parabrachio-amygdaloïde apparaît hautement organisée avec une topographie spécifique reliant les différentes subdivisions du PB à celles du CeA et du BSTL [6]. De plus, l’analyse unitaire des branchements d’axones parabrachio-amygdaloïdes réalisée par notre laboratoire montre que les différentes composantes de l’amygdale étendue centrale sont innervées par des collatérales axonales provenant d’une même population neuronale du PB qui, en revanche, ne projette jamais au thalamus médian ou à l’hypothalamus médian [7] (Fig. 3).

Des études d’électrophysiologie *in vivo* ont permis de caractériser les réponses des neurones du CeA aux stimulations nociceptives [6,8]. Chez le rat anesthésié, la stimulation nociceptive cutanée (mécanique et thermique) et profonde (mécanique articulaire et musculaire) modifie l’activité de près de 80% des neurones du CeA. Une majorité de neurones, en particulier dans le CeLC, est activée uniquement ou préférentiellement par les stimulations nociceptives, tandis que des neurones inhibés par ces stimulations sont trouvés dans le CeL. Le CeM présente globalement moins de neurones sensibles aux stimulations nociceptives que les autres subdivisions. Les neurones activés sont capables d’encoder efficacement l’intensité du stimulus avec une courbe stimulus-réponse de forme sigmoïde. Les champs récepteurs sont particulièrement étendus, souvent bilatéraux, pouvant s’étendre sur tout le corps (Fig. 3) et les neurones du CeA sont généralement capables de répondre à la fois aux stimulations cutanées et profondes, mécaniques et thermiques. Enfin, la bonne corrélation existant entre les réponses aux stimulations nociceptives et l’activation produite par la stimulation

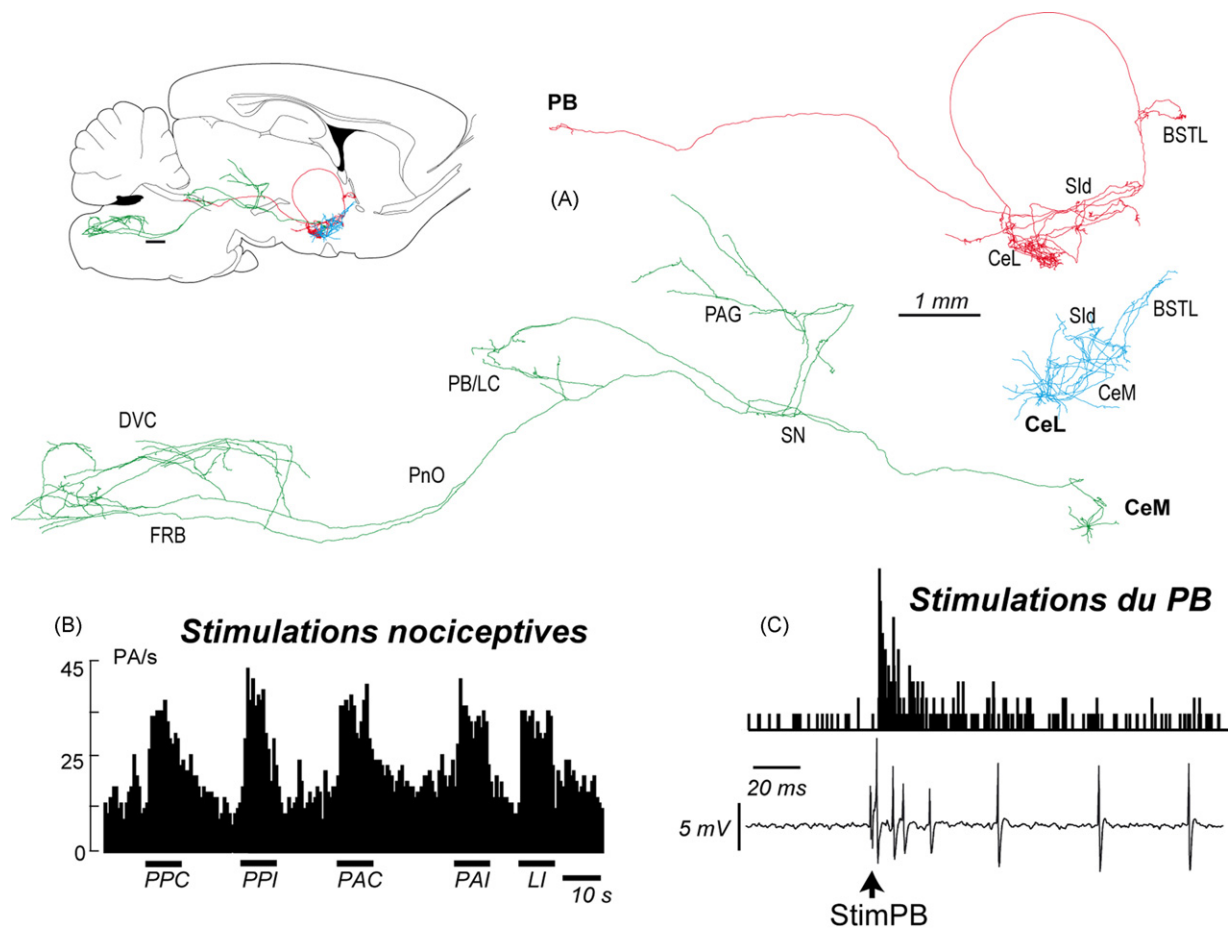


Figure 3. La voie nociceptive parabrachio-amygdaloïde. A. Reconstitutions unitaires des patrons de branchement d'axones issus du noyau parabrachial (PB) et du CeA. La représentation schématique d'une coupe sagittale de cerveau de rat en haut à gauche indique la position anatomique de ces axones. Un axone issu du PB (rouge) projette de manière spécifique à l'amygdale étendue centrale, c'est-à-dire à la subdivision latérale du CeA (CeL), à la substance innommée dorsale (Sld) et au noyau latéral du lit de la strie terminale (BSTL). Un axone issu du CeL (bleu) projette uniquement à la subdivision médiane du CeA (CeM) et aux autres composantes de l'amygdale étendue centrale. En revanche, un axone issu du CeM (vert) projette vers le tronc cérébral à la substance noire (SN), la substance grise périaqueducale (PAG), le PB et le locus *coeruleus* (LC), la formation réticulée pontique (PnO) et bulbaire (FRB) et le complexe vagal dorsal (DVC). B. Réponse électrophysiologique d'un neurone du CeL aux stimulations nociceptives. Enregistrement extracellulaire *in vivo* chez le rat anesthésié. L'histogramme de fréquences instantanées montre l'augmentation de la fréquence de décharge en potentiels d'action par seconde (PA/s) lors des pincements des membres postérieur controlatéral (PPC), postérieur ipsilatéral (PPI), antérieur controlatéral (PAC), antérieur ipsilatéral (PAI) et de la lèvre inférieure (LI). C. Réponse électrophysiologique d'un neurone du CeL aux stimulations électriques du PB. Enregistrement extracellulaire *in vivo* chez le rat anesthésié. L'histogramme des temps péristimulatoires obtenu avec la superposition de 50 stimulations du PB (en haut) et l'exemple de tracé unitaire (en bas) montrent l'activation à courte latence du neurone enregistré après la stimulation du PB. Ce neurone, recevant ainsi une afférence du PB, était également activé par les stimulations nociceptives.

électrique du PB indique que celui-ci est bien la source d'au moins une partie des informations nociceptives intégrées dans le CeA (Fig. 3). L'ensemble de ces données suggère que si les neurones du CeA sont capables de déterminer le caractère nociceptif d'une stimulation, la forme sigmoïde de la fonction stimulus-réponse ainsi que l'étendue des champs récepteurs ne lui permettent pas de participer efficacement aux aspects sensoridiscriminatifs de la douleur, mais plutôt à des mécanismes de contrôle et aux composantes émotionnelles et affectives [6,8,9].

D'autres études ont mis en évidence une activation du CeA dans des situations de douleurs viscérales et d'inflammation, en analysant l'expression de gènes précoces tels que *cfos*. Ce gène code un facteur de transcription, la protéine *cFos*, dont la détection dans le système

nerveux central par des techniques histochimiques, permet de déterminer les structures activées par un stimulus donné. Ainsi, l'injection intrapéritonéale d'acide acétique [10], la distension colorectale [11] ou l'induction d'une cystite expérimentale [12] provoquent une accumulation de la protéine *cFos* dans le CeA et le BSTL, ce qui indique une activation de cette structure lors de douleurs viscérales. De manière intéressante, l'injection intradermale de formoline dans la plante d'une patte postérieure, un modèle classique de douleur inflammatoire somatique, ne provoque pas d'activation de *cFos* dans le CeA, mais dans le noyau basolatéral de l'amygdale [10]. Il est à noter cependant que ce modèle de douleur provoque dans le CeA la phosphorylation de la protéine ERK [13] et que les données comportementales sont en faveur d'une implication du CeA

dans les conséquences affectives de la douleur inflammatoire somatique (voir plus bas). Enfin, d'autres modèles de douleurs persistantes, tels que l'injection intra-articulaire de kaolin-carragénine dans le genou ou la ligature du nerf sciatique [8,9], produisent de profondes modifications plastiques de l'activité électrique des neurones du CeA (voir plus bas).

Les données d'imagerie cérébrale obtenues chez l'homme confirment une implication de l'amygdale dans les processus de douleur, la résolution spatiale étant néanmoins insuffisante pour atteindre le niveau d'analyse des différents noyaux du complexe. De manière globale, si certaines études anciennes n'ont pas permis de détecter de modifications de signal dans l'amygdale, d'autres travaux plus récents font état d'activations et de désactivations unilatérales et bilatérales de l'amygdale. Ces changements sont observés lors de stimulations nociceptives thermiques au laser [14,15], ou de distensions colorectales [16]. Si la réactivité de l'amygdale est généralement corrélée à l'intensité des stimulations nociceptives, deux études ont mis en évidence l'importance des facteurs attentionnels et émotionnels. Dans la première [14], trois stimulations thermiques d'intensités croissantes provoquent une activation de l'amygdale d'autant plus importante que le stimulus est perçu comme douloureux. Cependant, un stimulus *non perceptible* provoque une activation similaire à celle évoquée par un stimulus douloureux, ce qui pourrait être indicateur d'un état d'anxiété ou d'expectation d'un événement aversif. Par ailleurs, dans une seconde étude [15], les sujets sont informés qu'ils vont recevoir une stimulation douloureuse (froide) qui durera soit une minute, soit deux minutes. La mesure de l'activité cérébrale par tomographie par émission de positons pendant la première minute de stimulation montre que l'anticipation de l'augmentation de la durée de la douleur provoque une désactivation de l'amygdale.

Cela suggère donc que l'impact des stimulations nociceptives sur l'amygdale n'est pas seulement dépendant des qualités intrinsèques du stimulus, mais également du contexte général dans lequel il est perçu.

Le CeA influence les centres nociceptifs

Ayant établi que le CeA reçoit et intègre virtuellement tout type d'informations nociceptives, il convient d'examiner de quelle manière cette structure peut influencer les principaux centres nerveux de la douleur.

Le CeA projette massivement aux autres composantes de l'amygdale étendue centrale, à l'hypothalamus latéral et au tronc cérébral [2]. Les données anatomiques suggèrent que les projections intrinsèques et extrinsèques à l'amygdale étendue centrale sont issues de populations distinctes [3]. Les études de reconstructions axonales unitaires de notre laboratoire [17] montrent en effet que les petits neurones épineux du CeLC et du CeL projettent surtout au BSTL et à la substance innominée dorsale, tandis que les neurones de projection concentrés dans le CeM envoient leurs axones vers le tronc cérébral dans lequel ils innervent de multiples structures par des branches collatérales (Fig. 3). De

manière intéressante, des expériences de double traçage anatomique indiquent que les afférences du PB contactent préférentiellement dans le CeA et le BSTL les neurones projetant à l'intérieur de l'amygdale étendue centrale. Cette organisation suggère que les informations nociceptives sont intégrées par un réseau d'interneurones intrinsèques au CeA et à l'amygdale étendue centrale avant d'être délivrées aux neurones de projection qui influencent les centres intégrateurs et effecteurs du tronc cérébral. Parmi ces centres, plusieurs sont clairement impliqués dans les contrôles descendants nociceptifs. La PAG, qui est un élément principal des contrôles descendants en influençant la formation réticulée ventromédiane, reçoit une importante innervation du CeA, basée en partie sur une neurotransmission opioïdérique [18]. Le PB, qui participe également aux contrôles descendants, reçoit une dense projection du CeA [2]. À côté de cette projection vers les centres intégrateurs, le CeA projette également à la formation réticulée ventromédiane [19], au noyau réticulaire dorsal [20] et aux centres monoaminergiques tels que la substance noire et l'aire ventrale tegmentale (dopamine), le locus *coeruleus* (noradrénaline) et les noyaux du raphé (sérotonine) [19,21]. Ces structures sont connues pour influencer négativement ou positivement le message nociceptif. De plus, les centres monoaminergiques, en projetant vers le cerveau antérieur modulent l'activité des régions striatales et corticales et peuvent donc influencer les aspects affectifs, motivationnels et émotionnels de la douleur. Finalement, au sein même de l'amygdale étendue centrale, la substance innominée dorsale qui reçoit une forte projection du CeA, en particulier du CeLC, contient des neurones cholinergiques qui innervent le cortex préfrontal et insulaire [2,6].

Ainsi, il est clairement établi que le CeA possède les connexions lui permettant de moduler les aspects sensoriels de la douleur ainsi que d'influencer ses composantes affectives, émotionnelles et cognitives.

Amygdale, douleurs aiguës et hypoalgésie

Le rôle potentiel de l'amygdale dans la modulation de la douleur a été suggéré depuis longtemps. Il est rapidement apparu que les effets anti- et pronociceptif observés étaient dépendants :

- du type de douleur considéré (aiguë, inflammatoire, chronique) ;
- des variables mesurées (seuil ou latence des reflexes de retrait, vocalisations, état affectif) ;
- de l'état émotionnel des sujets (stress, peur, anxiété, expectation...) (Tableau 1).

La mesure des seuils ou des latences de retrait dans les tests classiques de nociception aiguë est utilisée pour mettre en évidence une hypoalgésie ou une hyperalgésie. Ces tests sont le *tail-flick* (retrait de la queue après un stimulus thermique), *flinch test* (retrait de la patte après une stimulation électrique), la plaque chaude (léchage de la patte ou saut après stimulation thermique) ou le test de Randall-Selitto (mesure de la pression mécanique de la patte provoquant un retrait ou une vocalisation). Dans ces conditions, la lésion bilatérale ou l'inactivation chimique de l'amygdale ne provoque aucun effet anti- ou pronociceptif chez des animaux

Tableau 1 Rôles du CeA et changements fonctionnels observés dans les différents modèles animaux de douleur.

Type de modèle	Rôles démontrés du CeA	Changement observés dans le CeA
Douleur aiguë (basal) Douleur aiguë (+ stress, peur)	Aucun Favorise hypoalgésie Favorise vocalisations	Active systèmes opioïdiques et noradrénergiques
Formaline intraplantaire	Aucun effet sur comportements nociceptifs spontanés Favorise hyperalgésie mécanique Favorise aversion de place	Augmente activation ERK
Acide acétique intrapéritonéal	Aucun effet sur comportements nociceptifs spontanés Favorise aversion de place	Augmente cFos
Cystite (cyclophosphamide)		Augmente cFos Augmente expression CRF
Distension colrectale		Augmente cFos, potentialisé par anxiété
Inflammation colonique	Favorise hypersensibilité viscérale	Sensibilise transmission glutamate
Monoarthrite genou par kaolin-carragénine	Favorise hyperalgésie mécanique Favorise vocalisations Favorise anxiété	Sensibilise transmission glutamate Plasticité pré- et postsynaptique
Neuropathie par ligature du nerf sciatique	Favorise hyperalgésie mécanique Favorise comportement d'évitement Favorise anxiété	Sensibilise transmission glutamate Augmente expression CRF Diminue liaison récepteurs mu et delta Augmente liaison récepteurs kappa

exempts de toute autre manipulation [22–24]. En revanche, les injections dans le CeA de neuropeptides tels que le CRF ou le CGRP [25,26], ou d'agonistes noradrénergiques ou cholinergiques [27,28] provoquent systématiquement un effet antinociceptif (Tableau 1). De plus, l'amygdale est impliquée dans les effets antinociceptifs induits par la morphine et les cannabinoïdes injectés par voie systémique. Suite à ces traitements, la lésion ou l'inactivation du CeA réduit drastiquement l'hypoalgésie mesurée par le *tail flick* [24,29]. Enfin, l'effet antinociceptif de l'injection de morphine ou de bêta-endorphine directement dans le CeA provoque une hypoalgésie dépendante de la transmission opioïdique dans la voie amygdale-PAG [18].

Ces données montrent donc que si le CeA n'intervient pas dans la modulation du niveau basal de douleurs lors de stimulations aiguës, il possède les connexions et la machinerie neurochimique à même de provoquer un effet hypoalgésique dans des conditions données.

Les situations de stress (contention, bruit) et de peur, en particulier le modèle expérimental de peur conditionnée, provoquent une hypoalgésie, mesurable avec les tests du *tail flick* ou de la plaque chaude. De nombreux travaux ont montré que la lésion ou l'inactivation bilatérale du CeA diminue ou abolit cette hypoalgésie expérimentale [23,30,31]. Chez l'homme, des études utilisant des protocoles expé-

rimementaux directement calqués sur ceux utilisés chez les rongeurs montrent que des stimuli stressants, douloureux (chocs électriques) ou non (bruits inattendus), et des stimuli anodins, préalablement associés à des chocs électriques (peur conditionnée), provoquent une hypoalgésie dans un test de retrait du doigt d'une source de chaleur radiante [32]. En revanche, l'état d'anxiété causée par l'attente de chocs électriques prévus, mais n'arrivant pas, provoque à l'inverse un effet hyperalgésique [32]. Bien que le rôle de l'amygdale dans ces effets n'ait pas encore été montré chez l'homme, les résultats obtenus chez les rongeurs sont cohérents avec les fonctions clairement établies de l'amygdale dans les réponses émotionnelles aux différentes situations aversives [1].

Ces données établissent l'implication de l'amygdale dans un processus adaptatif qui conduit à diminuer la sensation de douleur afin d'inhiber des réflexes qui s'opposeraient aux réactions de survie. Le rôle de l'amygdale n'est cependant pas uniquement antinociceptif. En effet, la lésion du CeA augmente le seuil de stimulations électriques de la queue provoquant des vocalisations [22]. De plus, une autre étude utilisant un protocole similaire a montré que la lésion du CeA bloque à la fois :

- l'hyperalgésie induite par les chocs électriques et la chaleur mesurée par une diminution du seuil et une augmentation de l'intensité des vocalisations ;
- et l'hypoalgésie induite par les chocs mesurée par le test de retrait de la queue [31].

De manière intéressante, la lésion du BSTL, une autre composante de l'amygdale étendue centrale, diminue également l'hyperalgésie mesurée par les vocalisations [31]. L'amygdale est donc susceptible de participer à des mécanismes d'hypoalgésie, mais aussi à des phénomènes d'amplification de la sensation et de l'expression de douleur.

Amygdale, douleurs prolongées, hyperalgésie et dimension affective

Les situations de douleurs persistantes telles que les douleurs inflammatoires et, a fortiori, les douleurs chroniques présentent un profil différent de celui des douleurs aiguës. Les modèles animaux, bien que ne pouvant reproduire l'intégralité des symptômes décrits chez l'homme, mettent en évidence des comportements nociceptifs spontanés, une sensibilisation sous la forme d'hyperalgésie et/ou d'allodynie, et des réactions émotionnelles et affectives aversives pouvant évoluer vers des états pathologiques d'anxiété et de dépression.

Le rôle du CeA dans les douleurs prolongées a été examiné en utilisant les modèles de d'injection intraplantaire de formaline (inflammatoire somatique), d'injection intrapéritonéale d'acide acétique (inflammatoire viscéral), de mono-arthrite du genou induite par injection de kaolin et carragénine (inflammatoire somatique) et de ligature/compression du nerf sciatique (neuropathique) (Tableau 1). De manière générale, les manipulations de l'activité du CeA (inactivation ou activation) ne modifient pas les comportements nociceptifs spontanés [13,33,34]. En revanche, les douleurs persistantes conduisent à une augmentation de l'activité neuronale et à une potentialisation de la transmission synaptique dans le CeA qui pourraient être impliquées dans la genèse et/ou le maintien de l'hypersensibilité induite dans ces modèles [8,9]. Ainsi, un inhibiteur de l'activation de la protéine kinase ERK dans le CeA diminue l'hyperalgésie mécanique, mais non thermique, dans le modèle de formaline intraplantaire, tandis que l'activation directe de ERK dans le CeA chez des animaux sains suffit à produire l'hyperalgésie mécanique [13]. Par ailleurs, les reflexes de retrait et les vocalisations qui sont augmentés par la mono-arthrite du genou, sont réduits par des injections intra-CeA d'antagonistes de certains récepteurs métabotropiques du glutamate, du CGRP ou du CRF [9]. Chez des rats neuropathiques, l'activation des récepteurs GABA A du CeA diminue également l'hypersensibilité mécanique [35]. Ces données suggèrent donc que des modifications de l'activité et de la neurochimie du CeA contribuent à l'exacerbation des réponses nociceptives lors de douleurs persistantes.

La dimension affective et émotionnelle, amplifiée dans ces modèles de douleurs, est également sous l'influence de l'amygdale. Dans les modèles de formaline intraplantaire et d'acide acétique intrapéritonéal, la lésion bilatérale du CeA, comme celle du BSTL, supprime l'aversion de place conditionnée, c'est-à-dire l'évitement du compartiment préalablement associé à la procédure d'injection, qui est un indice de l'état affectif/motivationnel [34,36].

De même, le comportement d'échappement/évitement est réduit par un agoniste du récepteur GABA A dans le CeA chez des rats neuropathiques [35].

Enfin, le CeA pourrait être un maillon de la chaîne reliant les douleurs persistantes aux états d'anxiété ou de dépression. Les modèles de mono-arthrite et de ligature du nerf sciatique provoquent une augmentation des indices d'anxiété corrélés à une activation du système du CRF dans le CeA. L'expression de ce neuropeptide, qui possède un rôle anxiogène bien établi, est augmentée dans le CeA dans le modèle neuropathique et l'injection intra-CeA d'un antagoniste du récepteur CRF R1 réduit les comportements anxieux produits par la monoarthrite du genou [9]. De manière inverse, la séparation maternelle néonatale, qui provoque un phénotype anxieux, augmente l'activation de la protéine cFos dans le CeA de rats soumis à des distensions colorectales [37].

Chez l'homme, des données d'imagerie cérébrale indiquant des changements d'activité dans l'amygdale chez des patients souffrant du syndrome du colon irritable [16], d'arthrite [38] ou de mononeuropathie [39] laissent supposer que l'amygdale puisse intervenir dans certains aspects affectifs liés à ces pathologies.

En résumé, l'amygdale, en particulier le CeA, a un rôle essentiellement antinociceptif dans des conditions de douleurs aiguës/phasiques associées aux situations de stress ou de peur et un rôle pronociceptif dans des conditions de douleurs persistantes/toniques qui concerne à la fois les aspects sensoriels et les aspects émotionnels et affectifs.

Mécanismes potentiels : de nombreux intervenants

Il convient également d'examiner les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels l'amygdale peut exercer cette influence bidirectionnelle sur la douleur.

Le PB fournit au CeA une projection glutamatergique et peptidergique donnant une information directe sur la qualité des stimulations nociceptives perçues, tandis que l'amygdale basolatérale amène au CeA, par des projections glutamatergiques, des informations polymodales présentant une valence affective [9]. L'influence du CeA sur ses cibles dépendra donc de la confrontation de ces deux informations, associées aux autres afférences concernant en particulier l'état du milieu intérieur. Le réseau interne du CeA et de l'amygdale étendue centrale étant basé sur une succession de neurones inhibiteurs GABAergiques, la sortie nette du système consistera donc soit en une inhibition, soit en une levée d'inhibition (désinhibition) des cibles. Les modifications des niveaux de douleur perçus semblent impliquer la projection du CeA aux centres des contrôles descendants de la douleur, en particulier la PAG et la formation réticulée ventromédiane [18], tandis que l'influence de l'amygdale sur les dimensions émotionnelles et affectives de la douleur s'inscrirait dans un réseau plus vaste impliquant des connexions indirectes avec des régions corticales telles que les cortex insulaire et cingulaire [6].

Il est à présent clairement établi que les douleurs persistantes provoquent des changements durables de l'activité du CeA [8,9].

Dans les modèles de douleurs arthritiques, viscérales et neuropathiques, des sous-populations de neurones nociceptifs du CeA présentent une excitabilité membranaire accrue, s'exprimant par une activité spontanée plus importante, ainsi qu'une potentialisation de la transmission synaptique.

Cette plasticité synaptique, qui peut être mise en évidence à la fois à la synapse PB-CeA et à la synapse amygdale basolatérale-CeA conduit donc à une transmission nociceptive augmentée. Ces modifications s'établissent toutefois avec une certaine spécificité. En effet, dans le modèle arthritique, la population de neurones multirécepteurs, qui répondent préférentiellement aux stimulations nociceptives, présente une augmentation de son activité basale et des réponses aux stimulations nociceptives mécaniques, mais pas thermiques. Une seconde population de neurones, normalement insensibles aux stimulations somatosensorielles, développe des réponses aux stimulations nociceptives mécaniques, mais pas thermiques. En revanche, l'arthrite ne modifie ni l'activité basale, ni les réponses de la population des neurones nociceptifs-spécifiques. Par ailleurs, si le modèle de douleur arthritique induit une potentialisation des synapses venant du PB et de l'amygdale basolatérale, le modèle viscéral

d'inflammation colonique ne potentialise que la synapse PB-CeA [8,9].

Les mécanismes neurochimiques et moléculaires à l'origine de la sensibilisation du CeA commencent seulement à être élucidés et impliquent en particulier des modifications de la transmission glutamatergique aux niveaux pré- et post-synaptiques [8,9] (Fig. 4). Après l'induction de l'arthrite expérimentale, l'expression présynaptique de certains récepteurs métabotropiques du glutamate est augmentée (récepteurs mGluR du groupe I), ce qui potentialise la transmission synaptique, tandis que l'activation de récepteurs présynaptiques mGluR des groupes II et III diminue la transmission synaptique. Les récepteurs ionotropiques de type NMDA sont impliqués, quant à eux, dans une sensibilisation post-synaptique des neurones dans le modèle arthritique, alors qu'une plasticité synaptique indépendante des récepteurs NMDA s'établit dans un modèle neuropathique [9]. Enfin, des récepteurs de neuropeptides (CRF, CGRP) contribuent à ces phénomènes de plasticité en favorisant la phosphorylation du récepteur NMDA, par l'intermédiaires des kinases de type PKA et ERK, mais pas PKC [9]. L'ensemble de ces mécanismes résulte donc à la fois en une transmission nociceptive accrue et une sensibilisation des neurones du CeA. L'implication du CRF est ici particulièrement révélatrice puisque ce neuropeptide est un intervenant clé dans les réponses au stress et les situations

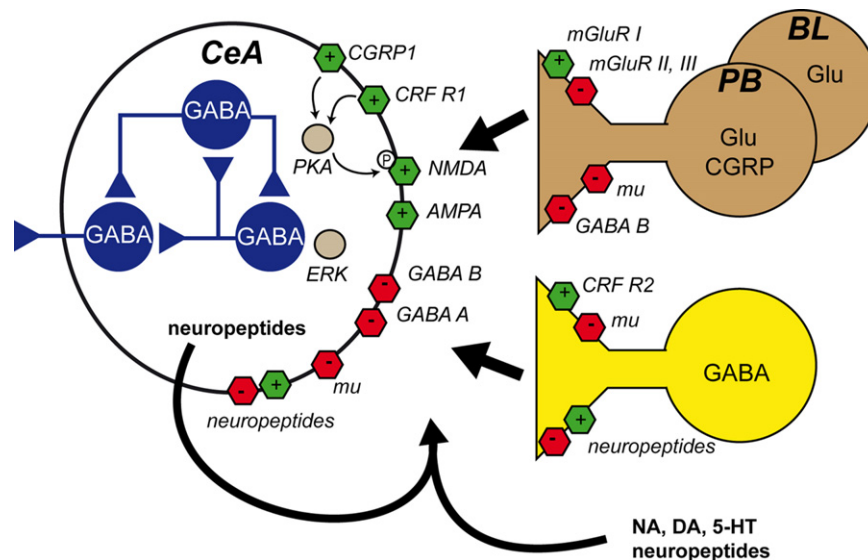


Figure 4. Mécanismes potentiels de la neurotransmission nociceptive dans le CeA dans la douleur arthritique. Le CeA reçoit des informations nociceptives par des neurones glutamatergiques (Glu) du noyau basolatéral de l'amygdale (BL) et le noyau parabrachial (PB). Il reçoit également une innervation GABAergique et peptidergique d'origine intrinsèque et extrinsèque. Ces divers neuromédiateurs agissent sur des récepteurs activateurs (en vert) et inhibiteurs (en rouge) situés aux niveaux pré- et post-synaptiques. Dans le modèle de monoarthrite du genou [8], plusieurs mécanismes participent à une neurotransmission accrue. Au niveau présynaptique, les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) du groupe I, augmentent la libération de glutamate, tandis que les récepteurs mGluR des groupes II et III la diminuent. Au niveau post-synaptique, les récepteurs ionotropiques de types NMDA et AMPA ont une activité également accrue. Le CGRP provenant du PB et le CRF, possiblement d'origine intrinsèque au CeA, activent leurs récepteurs respectifs CGRP1 et CRF R1, situés sur les neurones du CeA. Ces récepteurs activent alors la protéine kinase PKA et augmentent la phosphorylation du récepteur NMDA. Enfin, la protéine kinase ERK, dont l'activité est augmentée par des mécanismes encore inconnus, participe également à la sensibilisation des neurones du CeA. Le CRF peut aussi diminuer l'activité du CeA, par ses récepteurs CRF R2 qui augmentent présynaptiquement la libération de GABA. Celui-ci inhibe alors directement les neurones du CeA par des récepteurs GABA A et GABA B post-synaptiques et diminue la libération de glutamate par des récepteurs GABA B présynaptiques. D'autres systèmes de neurotransmission pourraient être impliqués : systèmes noradrénergiques (NA) dopaminergiques (DA) et sérotoninergiques (5-HT), ainsi que plusieurs autres neuropeptides parmi lesquels les peptides opioïdes qui peuvent moduler le réseau par des récepteurs de type mu pré- et post-synaptiques. L'ensemble de ces mécanismes conduit à la modulation du réseau interne du CeA, basé sur des interactions GABAergiques (en bleu) et du message de sortie du noyau, également GABAergique.

d'anxiété. Par ailleurs, il est à noter que si le CGRP et le CRF dans le CeA ont une influence pronociceptive dans le modèle arthritique, ces mêmes neuropeptides peuvent provoquer un effet antinociceptif dans les tests de nociception aiguë lorsqu'ils sont injectés dans le CeA d'animaux sains [25,26]. Cette réversion d'effet, qui implique vraisemblablement des modifications qualitatives et quantitatives de récepteurs pourrait également exister pour d'autres neuropeptides présents dans le CeA tels que l'ocytocine ou la neurotensine. Enfin, le rôle exact des peptides opioïdes dans le CeA reste à éclaircir. Le CeA contient les trois types de récepteurs des opioïdes (mu, delta, kappa) ainsi que leurs principaux ligands endogènes (endomorphines, endorphines, enképhalines, dynorphines). Ce système est un élément clé du fonctionnement du CeA par la contribution des enképhalines au dialogue interne de l'amygdale étendue centrale et par celle des autres peptides opioïdes dans les projections extrinsèques de la structure [3]. L'hypothèse de l'implication du système opioïdérique de l'amygdale dans la douleur est étayée par de nombreuses données, telles que les effets antinociceptifs de la morphine dans le CeA, la synergie existant entre les effets des ligands des récepteurs des opioïdes co-injectés dans le CeA et la PAG [18] et les changements de liaison des récepteurs mu, delta et kappa dans le CeA de souris neuropathiques [40]. Cependant, l'architecture du circuit sous-tendant ces effets, les contributions individuelles des différents peptides/récepteurs et les changements fonctionnels pouvant toucher le système opioïdérique du CeA dans les douleurs persistantes ne sont pas encore bien compris. Les récepteurs mu, par exemple, qui peuvent être rapidement internalisés après stimulation et influencent la disponibilité des autres récepteurs, sont présents dans le CeA au niveau présynaptique où ils peuvent influencer la libération de glutamate et de GABA et au niveau post-synaptique sur des interneurones et sur des neurones de projection (Fig. 4). Ils sont donc en position pour activer et inhiber chaque élément du CeA. Il reste également à comprendre de quelles manières ce système opioïdérique interagit avec les autres systèmes de neurotransmission.

Conclusion

Les données de la littérature que nous avons présentées ici montrent que l'amygdale, et plus spécifiquement le CeA, contribue aux processus de douleur, en particulier dans les dimensions affectives et émotionnelles. Ses relations anatomiques et fonctionnelles avec les systèmes ascendants de la douleur, les systèmes descendants de contrôle facilitateurs et inhibiteurs et les centres affectif et cognitifs placent le CeA au sein de la matrice de la douleur. Les réactions aux douleurs aiguës ne requièrent l'implication du CeA que lorsque ces douleurs se manifestent dans un contexte émotionnel particulier qui nécessite une adaptation. En revanche, les douleurs persistantes modifient l'activité du CeA qui peut alors moduler l'expérience de la douleur et influencer profondément les états affectifs, émotionnels et motivationnels. À l'inverse, ces états peuvent modifier le fonctionnement de l'amygdale et moduler son impact sur la douleur.

Dans une publication de 1982, Bernard Calvino écrivait que «de nouvelles études sont nécessaires pour considé-

rer le rôle (de l'amygdale dans la douleur) en utilisant des tests plus adéquats ou des modèles de douleur chronique plus proches des pathologies» [22].

Au cours de la décennie passée, la mise en place de modèles animaux de douleurs persistantes bien caractérisés a permis d'envisager les mécanismes cellulaires et moléculaires liant les composantes sensori-discriminatives et affectives-émotionnelles de la douleur dans les centres supra-spinaux, dont l'amygdale.

La contribution du CeA, ainsi que celle des autres composantes de l'amygdale étendue centrale, à la matrice de la douleur doit être explorée plus en avant afin de dégager de nouvelles pistes dans la compréhension des pathologies associées aux douleurs chroniques et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Remerciements

Je tiens à remercier Marie-José Freund-Mercier pour la relecture du manuscrit, ainsi que le CNRS et l'université de Strasbourg pour leur soutien financier dans le cadre de nos recherches sur l'amygdale dans la douleur.

Références

- [1] LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155–84.
- [2] Alheid GF, de Olmos JS, Beltramino CA. Amygdala and extended amygdala. In: Paxinos G, editor. *The Rat Nervous System*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 1995. p. 495–578.
- [3] Cassell MD, Freedman LJ, Shi C. The intrinsic organization of the central extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:217–41.
- [4] McDonald AJ, Shammah-Lagnado SJ, Shi C, Davis M. Cortical afferents to the extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:309–38.
- [5] Shi C, Davis M. Pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: lesion studies. *J Neurosci* 1999;19(1):420–30.
- [6] Gauriau C, Bernard JF. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol* 2002;87(2):251–8.
- [7] Sarhan M, Freund-Mercier MJ, Veinante P. Branching patterns of parabrachial neurons projecting to the central extended amygdala: single axonal reconstructions. *J Comp Neurol* 2005;491:418–442.
- [8] Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10(3):221–34.
- [9] Neugebauer V, Galhardo V, Maione S, Mackey SC. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev* 2009;60(1):226–42.
- [10] Nakagawa T, Katsuya A, Tanimoto S, Yamamoto J, Yamachi Y, Minami M, et al. Differential patterns of c-fos mRNA expression in the amygdaloid nuclei induced by chemical somatic and visceral noxious stimuli in rats. *Neurosci Lett* 2003;344(3):197–200.
- [11] Traub RJ, Silva E, Gebhart GF, Solodkin A. Noxious colorectal distention induced-c-Fos protein in limbic brain structures in the rat. *Neurosci Lett* 1996;215(3):165–8.
- [12] Bon K, Lanteri-Minet M, Michiels JF, Menetrey D. Cyclophosphamide cystitis as a model of visceral pain in rats: a c-fos and

- Krox-24 study at telencephalic levels, with a note on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP). *Exp Brain Res* 1998;122(2):165–74.
- [13] Carrasquillo Y, Gereau RW. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception. *J Neurosci* 2007;27(7):1543–51.
- [14] Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002;125(Pt 6):1326–36.
- [15] Petrovic P, Carlsson K, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Context-dependent deactivation of the amygdala during pain. *J Cogn Neurosci* 2004;16(7):1289–301.
- [16] Bonaz B, Baciu M, Papillon E, Bost R, Guedda N, Le Bas JF, et al. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):654–61.
- [17] Veinante P, Freund-Mercier MJ. Branching patterns of central amygdaloid nucleus efferents in the rat: single-axon reconstructions. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:552–3.
- [18] Pavlovic ZW, Bodnar RJ. Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. *Brain Res* 1998;779(1–2):158–69.
- [19] Hermann DM, Luppi PH, Peyron C, Hinckel P, Jouvet M. Afferent projections to the rat nuclei raphe magnus, raphe pallidus and reticularis gigantocellularis pars alpha demonstrated by iontophoretic application of cholera toxin (subunit b). *J Chem Neuroanat* 1997;13(1):1–21.
- [20] Almeida A, Cobos A, Tavares I, Lima D. Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci* 2002;16(1):81–95.
- [21] Wallace DM, Magnuson DJ, Gray TS. Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell group in the rat. *Brain Res Bull* 1992;28:447–454.
- [22] Calvino B, Levesque G, Besson JM. Possible involvement of the amygdaloid complex in morphine analgesia as studied by electrolytic lesions in rats. *Brain Res* 1982;233(1):221–6.
- [23] Helmstetter FJ, Bellgowan PS. Lesions of the amygdala block conditional hypoalgesia on the tail flick test. *Brain Res* 1993;612:253–7.
- [24] Manning BH, Mayer DJ. The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the rat tail-flick test. *J Neurosci* 1995;15:8199–213.
- [25] Cui XY, Lundeberg T, Yu LC. Role of corticotropin-releasing factor and its receptor in nociceptive modulation in the central nucleus of amygdala in rats. *Brain Res* 2004;995(1):23–8.
- [26] Xu W, Lundeberg T, Wang YT, Li Y, Yu LC. Antinociceptive effect of calcitonin gene-related peptide in the central nucleus of amygdala: activating opioid receptors through amygdala-periaqueductal gray pathway. *Neuroscience* 2003;118(4):1015–22.
- [27] Ahn DK, Kim YS, Park JS. Central-amygdaloid carbachol suppressed nociceptive jaw opening reflex in freely moving rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23(4):685–95.
- [28] Ortiz JP, Heinricher MM, Selden NR. Noradrenergic agonist administration into the central nucleus of the amygdala increases the tail-flick latency in lightly anesthetized rats. *Neuroscience* 2007;148(3):737–43.
- [29] Manning BH, Martin WJ, Meng ID. The rodent amygdala contributes to the production of cannabinoid-induced antinociception. *Neuroscience* 2003;120(4):1157–70.
- [30] Bellgowan PS, Helmstetter FJ. Neural systems for the expression of hypoalgesia during nonassociative fear. *Behav Neurosci* 1996;110(4):727–36.
- [31] Crown ED, King TE, Meagher MW, Grau JW. Shock-induced hyperalgesia: III. Role of the bed nucleus of the stria terminalis and amygdaloid nuclei. *Behav Neurosci* 2000;114(3):561–73.
- [32] Rhudy JL, Meagher MW. Negative affect: effects on an evaluative measure of human pain. *Pain* 2003;104(3):617–26.
- [33] Manning BH, Mayer DJ. The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the formalin test. *Pain* 1995;63:141–52.
- [34] Tanimoto S, Nakagawa T, Yamauchi Y, Minami M, Satoh M. Differential contributions of the basolateral and central nuclei of the amygdala in the negative affective component of chemical somatic and visceral pains in rats. *Eur J Neurosci* 2003;18(8):2343–50.
- [35] Pedersen LH, Scheel-Kruger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain* 2007;127(1–2):17–26.
- [36] Deyama S, Nakagawa T, Kaneko S, Uehara T, Minami M. Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of visceral and somatic pain in rats. *Behav Brain Res* 2007;176(2):367–71.
- [37] Chung EK, Zhang X, Li Z, Zhang H, Xu H, Bian Z. Neonatal maternal separation enhances central sensitivity to noxious colorectal distention in rat. *Brain Res* 2007;1153:68–77.
- [38] Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1345–54.
- [39] Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM, Hansson P. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999;83(3):459–70.
- [40] Narita M, Kaneko C, Miyoshi K, Nagumo Y, Kuzumaki N, Nakajima M, et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(4):739–50.