



Mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement

Shu Zhou

► To cite this version:

Shu Zhou. Mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement. Neurobiologie. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT : 2015STRAJ062 . tel-01377244

HAL Id: tel-01377244

<https://theses.hal.science/tel-01377244>

Submitted on 6 Oct 2016

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.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

*Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives UMR 7364
Equipe Neurophysiologie et Neuropsychologie du Vieillissement Normal et
Pathologique,*

Thèse

présentée par

Shu ZHOU

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Sciences du Vivant / Neurosciences

soutenue le : **23 octobre 2015**

Mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement

THÈSE dirigée par :
DUFOUR André

Professeur, Université de Strasbourg, CNRS

RAPPORTEURS :
MOURAUX André
ANTON Fernand

Professeur, Université de Louvain
Professeur, Université du Luxembourg

AUTRES MEMBRES DU JURY :
MENSAH-NYAGAN Ayikoe Guy

Professeur, Université de Strasbourg, INSERM

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier vivement mon directeur de thèse, le professeur André Dufour. Je le remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, de m'avoir guidée, encouragée et conseillée durant ces trois années. J'admire beaucoup sa clairvoyance scientifique et ses compétences multiples sur le plan de recherche. Je lui suis infiniment reconnaissante de m'avoir toujours soutenue dans les moments de doutes et d'avoir développé ma passion pour la recherche. Je le remercie également pour la compréhension et la patience dont il a fait preuve en dirigeant ma thèse.

Je suis sincèrement reconnaissante au Pr André Mouraux, au Pr Fernand Anton, au Pr Guy Mensah-Nyagan et au Pr André Muller de l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de cette recherche en me faisant l'honneur de leur présence dans le jury. Je remercie particulièrement le professeur Muller, qui m'a acceptée en stage son service à l'hôpital universitaire. Cette expérience m'a inspirée et motivée dans la recherche sur la douleur.

Je remercie China scholarship council, qui a permis la réalisation de ce travail par son soutien financier.

Mes sincères remerciements vont aussi à Olivier Després pour sa gentillesse, sa disponibilité, son humour, ainsi que pour ses précieux conseils sur le plan scientifique et pour son écoute.

Je suis très reconnaissante à mes chers collègues de laboratoire, qui m'ont aidée, encouragée et accompagnée durant ces trois années. Je pense particulièrement à Ségolène, Jenny, Delphine, Thierry, Frédéric, Charlotte et Cloé. Ils m'ont accueillie chaleureusement et m'ont fait partager des moments qui me laisseront des souvenirs heureux du laboratoire. Un immense merci à Mirela, Louise, Mélanie, Julien, Kristin, Hanae, Anaïs, Olivier et Adeline, pour leur aide fructueuse.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux volontaires qui ont participé à nos études, et avec qui ce fut toujours un plaisir de travailler.

J'adresse également mes chaleureux remerciements à mes chers amis : Claude et Hélène Baudoin, Carole, Benoît, Maurice, Renée, Danielle, Wilma et Nienke. Grâce à eux, j'ai

découvert le charme de la vie en France. Je tiens à remercier M. et Mme Baudoin, avec lesquels je me suis sentie en famille.

Enfin, les mots les plus simples étant les plus forts... J'adresse toute mon affection à mes parents et à mon compagnon Ge Zhu. Malgré l'éloignement, ils ont toujours été présents quand j'avais besoin d'eux.

A mes grands-parents.

RÉSUMÉ

La douleur chronique est un problème majeur de santé mondiale pour lequel la population âgée montre une vulnérabilité toute particulière. De nombreuses études ont montré une modification de la perception de la douleur au cours du vieillissement. En clinique, le vieillissement émousse la perception de la douleur aiguë mais augmente la prévalence de la douleur chronique. Les études expérimentales sur la douleur phasique ont démontré une augmentation des seuils de douleur chez les seniors, provoquée principalement par une diminution de la densité et des dysfonctionnements des fibres nociceptives myélinisées (i.e. fibres A δ). Cependant, cette moindre sensibilité à la douleur aiguë ne peut pas expliquer une diminution de la tolérance à la douleur et une augmentation de la prévalence de la douleur chronique au cours du vieillissement.

La douleur est une expérience consciente, une interprétation de l'afférence nociceptive influencée par des facteurs cognitifs, par les affects, par la pathologie, et par des facteurs génétiques. En effet, la perception de la douleur à partir de signaux nociceptifs se produit et est modifiée dans le système nerveux central. Un déficit de modulation de la douleur par le système nerveux central pourrait être à l'origine du développement de douleurs chroniques. Il a été montré que la modulation de la douleur joue un rôle essentiel dans la tolérance à la douleur. Nous supposons que le dysfonctionnement de la modulation de la douleur au cours du vieillissement normal pourrait expliquer la tolérance réduite à la douleur et les risques élevés de développer la douleur chronique chez les seniors. Actuellement, le mécanisme sous-jacent à ces déclins fonctionnels est encore loin de faire consensus. Étant donné que le vieillissement provoque des altérations cérébrales importantes, notamment dans les réseaux frontaux, nous émettons l'hypothèse que les modifications liées à l'âge des réseaux frontaux entraînent, au moins partiellement, le déclin fonctionnel de la modulation de la douleur.

Dans ce travail de thèse, nous proposons d'étudier les effets du vieillissement sur la perception et la modulation de la douleur. L'objectif est d'identifier les mécanismes centraux, notamment les fonctions des réseaux frontaux sous-tendant ces effets. Nous avons utilisé la douleur tonique thermique comme modèle de douleur. Nous avons couplé la technique d'électro-encéphalographie (i.e. potentiels évoqués, analyse spectrale et localisation de sources d'activations) aux mesures comportementales, afin d'analyser les mécanismes neuronaux sous-tendant les processus cognitifs ou perceptifs.

Dans un premier temps, nous avons évalué le lien entre la fonction d'inhibition - une des fonctions exécutives sous-tendues par le cortex frontal et la tolérance à la douleur tonique chez les sujets âgés. La fonction d'inhibition, quant à elle, a été évaluée sur le plan cognitif (le test de Stroop) et moteur (le test Go/No-go). Les résultats ont confirmé que les seniors qui ont une bonne préservation des fonctions d'inhibition résistent mieux à une douleur prolongée que ceux qui ont des fonctions inhibitrices déficitaires. Précisément, l'inhibition cognitive évaluée par le test de Stroop montre une corrélation positive significative avec l'intensité de la douleur ressentie. De même, les activités cérébrales provoquées par des stimuli « No-go » (i.e. réponse à inhiber) montrent une corrélation significative avec le temps d'exposition maximal (TE) au stimulus douloureux.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les effets de l'âge sur la modulation « top-down » induite par la distraction : les sujets devaient effectuer une tâche cognitive (i.e. détection de son) tout en étant exposés à un stimulus douloureux de manière prolongée. Nous avons également évalué le lien entre deux fonctions exécutives (i.e. l'inhibition et la mémoire de travail) et l'effet de distraction sur la douleur. Nos résultats ont montré qu'au lieu de diminuer la douleur, la modulation cognitive induite par la distraction a augmenté l'intensité de la douleur perçue chez les seniors. En revanche, les sujets jeunes n'ont pas exprimé plus de douleur dans la condition de distraction par rapport à celle sans la distraction. L'analyse corrélationnelle a révélé que cette différence entre les deux groupes était due à des ressources attentionnelles limitées et à une réduction du fonctionnement des réseaux frontaux chez les sujets âgés. De plus, alors que chez les sujets jeunes les activations cérébrales des processus de contrôle cognitif précoce étaient corrélées à l'intensité de la douleur perçue pendant la distraction, chez les sujets âgés on observe une corrélation positive entre les activations des processus tardifs (e.g. contrôle cognitif tardif et allocation de l'attention) et la douleur perçue pendant la distraction. Ceci suggère que les seniors qui ont une bonne préservation des fonctions frontales bénéficient plus d'une modulation cognitive que ceux qui ont des fonctions frontales altérées.

L'objectif de la troisième expérience était de déterminer le lien causal entre les modifications des fonctions frontales et un moindre fonctionnement de la modulation de la douleur. Nous avons sélectionné deux groupes de personnes âgées se distinguant par des performances respectivement élevées et faibles à un bilan neuropsychologique

complet. En nous focalisant sur les tests des fonctions exécutives sollicitant spécifiquement les réseaux frontaux (e.g. inhibition, mémoire de travail, flexibilité mentale, attention sélective, initiation, etc.), nous avons comparé les comportements ainsi que les activités cérébrales lors du test de tolérance à la douleur entre ces deux groupes de sujets âgés et un groupe de sujets jeunes. Les résultats ont montré que le temps d'exposition à la douleur diffère significativement entre les trois groupes. Les sujets jeunes ont toléré la douleur plus longtemps que les sujets âgés. Mais de manière plus remarquable, nous avons observé une meilleure résistance à la douleur chez les seniors qui avaient de hautes performances aux tests neuropsychologiques que chez ceux ayant eu de faibles performances.

Enfin, afin d'étudier le rôle de la fonction émotionnelle dans la perception et la modulation de la douleur, nous avons effectué une étude corrélationnelle entre les capacités de reconnaissance des émotions (joie, colère, peur...) et la tolérance à la douleur. Nos résultats ont montré que chez les sujets âgés, le désagrément exprimé face à la douleur était positivement corrélé aux performances de reconnaissance des émotions. L'intensité de la douleur ressentie était positivement corrélée à l'intensité de l'émotion perçue dans les expressions faciales d'autrui. Ces résultats suggèrent que des altérations de la perception de la douleur pourraient également être liées à un déclin des fonctions émotionnelles avec le vieillissement.

TABLE DES MATIÈRES

1.1 DÉFINITION ET CATÉGORISATION	12
1.1.1 Types de douleurs.....	13
1.1.2 Modèles de douleurs	18
1.2 MÉCANISMES CENTRAUX DE LA PERCEPTION ET DE LA MODULATION DE LA DOULEUR.....	21
1.2.1 Représentation cérébrale de la perception de la douleur	24
1.2.2 Circuit neuronal de la modulation de la douleur.....	28
1.3 MODIFICATIONS DES RÉSEAUX FRONTAUX LIÉES AU VIEILLISSEMENT.....	37
1.3.1 Modifications structurales	37
1.3.2 Modifications fonctionnelles	38
1.4 VIEILLISSEMENT ET DOULEUR.....	44
1.4.1 Modification de la perception de la douleur : observations cliniques.....	44
1.4.2 Modification de la perception de la douleur : approche expérimentale.....	46
1.4.3 Modification de la modulation de la douleur	48
1.5 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	52
1.6 PARTICIPANTS.....	55

1.7LES MODELES DE DOULEUR TONIQUE.....	56
1.7.1Douleur tonique provoquée par le froid.....	57
1.7.2Douleur tonique provoquée par la chaleur.....	58
1.8LES ÉVALUATIONS DES FONCTIONS COGNITIVES ET ÉMOTIONNELLES.....	58
1.9ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE.....	59
1.10ANALYSES STATISTIQUES.....	62
2.1EFFET DE L'ÂGE SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR : LIEN AVEC LES FONCTIONS EXÉCUTIVES.....	65
2.1.1Expérience 1 : Tolérance à la douleur et capacités d'inhibition.....	65
2.1.2Expérience 2 : Distraction durant une stimulation douloureuse et les fonctions exécutives.....	76
3.1.3 Expérience 3 : Tolérance à la douleur et fonctions exécutives	91
3.2 EFFET DE L'ÂGE SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR : LIEN AVEC LES FONCTIONS ÉMOTIONNELLES.....	104
3.2.1 Expérience 4 : Tolérance à la douleur et reconnaissance des émotions.....	104
Effet de l'âge sur la tolérance à la douleur	112
Effet de l'âge sur la modulation de la douleur.....	117
Résistance à la douleur et douleur perçue	119
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	122
3.BIBLIOGRAPHIE.....	124

1. INTRODUCTION

1.1 DÉFINITION ET CATÉGORISATION

La douleur est une expérience sensorielle comme les autres perceptions (e.g. la vision, le toucher, l'odorat, l'audition), qui relèvent d'un processus de recueil et de traitement du stimulus au travers d'éléments comme la qualité, l'intensité, la durée et la localisation. La distinction se fait en fonction de la nature du stimulus. Quand le stimulus menace l'intégrité du corps et active des récepteurs sensoriels spécifiques, nous réagissons par des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est de supprimer ce stimulus et d'en limiter les conséquences. Ce système d'alarme qui protège l'organisme est défini par le terme « *nociception* », proposé par Sherrington au début du XX^e siècle ([Sherrington, 1906](#)). Le terme nociception est souvent assimilé au terme de douleur, mais les deux ne sont pas identiques. Henry Beecher, un anesthésiste qui a servi dans les forces armées pendant la Seconde Guerre mondiale, a rapporté que les trois quarts des soldats gravement blessés au champ de bataille ne se plaignaient pas de douleurs. D'un côté, ces observations ont mis en évidence que la douleur est plus qu'une expérience sensorielle discriminative d'un stimulus nociceptif. D'un autre côté, elles ont mené au point de vue qu'à côté du mécanisme générateur d'une lésion tissulaire, existent d'autres mécanismes générateurs de douleurs. Par exemple, chez ces soldats, « de fortes émotions » qui peuvent bloquer la douleur ([Beecher, 1946](#)).

La douleur est donc une expérience consciente, une interprétation de l'entrée nociceptive influencée par des souvenirs, affectifs, pathologiques, des facteurs génétiques et cognitifs. La définition de la douleur d'un point de vue plus actuel, proposée par l'Association Internationale pour l'étude de la douleur (en anglais International Association for the Study of Pain, IASP), est que : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire potentielle ou réelle, ou décrite en les termes d'une telle lésion » ([Merskey and Bogduk, 1994](#)).

En analysant cette définition, on distingue trois dimensions intervenant dans la perception de la douleur :

(1) la composante sensori-discriminative, qui correspond aux mécanismes neurophysiologiques de la nociception. Ils assurent la détection du stimulus, sa nature

(brûlure, décharges électriques, torsion, etc.), sa durée, son évolution, son intensité, et l'analyse de ses caractères spatiaux ;

(2) la composante affectivo-émotionnelle, qui exprime la connotation désagréable, pénible, rattachée à la perception douloureuse ; qui permet d'attribuer à cette stimulation son caractère désagréable.

(3) la composante cognitive référant à l'ensemble des processus mentaux qui accompagnent et donnent du sens à une perception en adaptant les réactions comportementales comme les processus d'attention, d'anticipation et de diversion, les interprétations et valeurs attribuées à la douleur, avec les phénomènes de mémoire d'expériences douloureuses, antérieures, personnelles, et qui sont décisives pour le comportement à adopter. Des facteurs socio-économiques (e.g. le soutien social, l'acceptation, l'incitation, l'éducation, la profession et la qualité de vie) peuvent également influencer cette composante de la perception douloureuse.

1.1.1 Types de douleurs

Lorsqu'on évoque le concept de douleur, des catégorisations peuvent être faites à différents niveaux.

En terme de localisation, on distingue la douleur somatique de la douleur viscérale. L'origine de la douleur somatique se situe au niveau des couches superficielles de la peau (épiderme) ou dans les tissus profonds tels que les tendons ou les muscles. Lorsque la douleur émane des organes internes, elle est qualifiée de douleur viscérale. Les viscères disposent de nocicepteurs mécaniques, sensibles à la distension, et de nocicepteurs chimiques. Par contre, certains types de nocicepteurs paraissent être totalement absents des viscères. Par exemple, l'incision d'un viscère ou une brûlure appliquée sur un viscère ne provoque pas de douleur ([Bernard, 2009](#)).

Au niveau de l'étiologie, une distinction peut être faite entre la douleur neuropathique, la douleur nociceptive et la douleur fonctionnelle. La douleur neuropathique est définie comme une douleur provoquée par une lésion ou une maladie du système nerveux somato-sensoriel. La douleur nociceptive se définit comme une douleur résultant de lésions au niveau du tissu non neuronal et de l'activation des nocicepteurs. La douleur fonctionnelle consiste en une douleur ressentie en l'absence de lésions neuropathiques

ou tissulaires. Les mécanismes physio-pathologiques de ces douleurs ne sont pas clairement définis. Ces manifestations douloureuses sont souvent liées à la somatisation des problèmes psychologiques, psychiques ou sociaux de l'individu et donc susceptibles d'être dus à un dysfonctionnement « psychogène » du système nerveux somato-sensoriel. Néanmoins, il est fréquent que plus d'un mécanisme physiopathologique soit à l'origine de la douleur.

Dans cette thèse, on distingue particulièrement la douleur dans une dimension temporelle : la douleur aiguë et la douleur chronique. Cette distinction est fondée sur deux mécanismes différents de la douleur.

1.1.1.1 Douleur aiguë

La douleur aiguë est habituellement transitoire et disparaît dès lors que la cause de cette douleur est supprimée. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme, telle une lésion tissulaire ou nerveuse, dans la vie quotidienne ou lors d'interventions médicales. Elle peut être considérée comme un signal d'alarme, essentiel au système de défense de notre corps. Le traitement de douleur aiguë se concentre sur la cause (i.e. la réparation des lésions).

1.1.1.2 Douleur chronique

D'après la définition d'IASP, la douleur chronique est « une douleur d'une durée supérieure à 3 mois, ou au-delà du délai prévu de guérison suite à une blessure ou une maladie » ([Committee on Advancing Pain Research, 2011](#)). Bien que la douleur aiguë puisse raisonnablement être considérée comme un symptôme de maladie ou d'une blessure, la douleur chronique doit être considérée comme une maladie, dans la mesure où elle n'a aucune fonction de protection ou d'alarme et où elle est dans la majorité des cas non-attribuable à des causes spécifiques. Le traitement de la douleur chronique, quant à lui, se concentre en plus sur les effets, notamment maximiser les fonctions physiologiques et gérer les problèmes psycho-socio-économiques. Nous nous

intéresserons particulièrement à la douleur chronique car elle est à ce jour un problème majeur de santé publique, avec une physiopathologie sous-jacente encore indéterminée.

a. Epidémiologie

Les études ont démontré que 20% des adultes de la population mondiale souffrent de douleurs, et chaque année 10% des adultes sont nouvellement diagnostiqués comme souffrant de douleur chronique ([Goldberg and McGee, 2011](#)). Les prévalences de la douleur chronique en Asie, en Afrique, et dans les Amériques varient entre 10 et 25% ([Goldberg and McGee, 2011](#)). En Europe la prévalence de douleurs chroniques atteint 19% ([Reid et al., 2011](#)).

Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette variabilité tels que le sexe ou les conditions sociales (e.g. le chômage, un niveau socio-économique inférieur, un faible niveau d'éducation, un emploi exigeant un effort physique élevé) ([Azevedo et al., 2012](#); [Blyth et al., 2001](#); [Reid et al., 2011](#)).

b. Mécanismes sous-jacents

La meilleure façon d'appréhender la douleur chronique est de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la transition entre la douleur dite aiguë à la douleur chronique, afin d'empêcher le développement de cette dernière.

On distingue deux mécanismes de transition entre douleur aiguë et chronique : i) une amplification des informations nociceptives (*sensibilisation / facilitation*) et ii) un déficit dans le contrôle rétroactif antalgique endogène (*inhibition*). Ainsi la transition entre douleur aiguë et douleur chronique relève d'un dysfonctionnement de la *modulation de la douleur*. Il a été proposé que l'équilibre entre facilitation et inhibition détermine le « phénotype » de douleur d'un individu. Si un individu exprime une facilitation moindre et/ou une inhibition supérieure, il va se situer sur le versant « anti-nociceptif ». Inversement, un individu « pro-nociceptif » exprime une facilitation supérieure et/ou une inhibition moindre. Plus un individu se situe sur le versant « pro-nociceptif », plus il risque de ressentir une douleur élevée, et finalement, développer une douleur chronique (Figure 1).

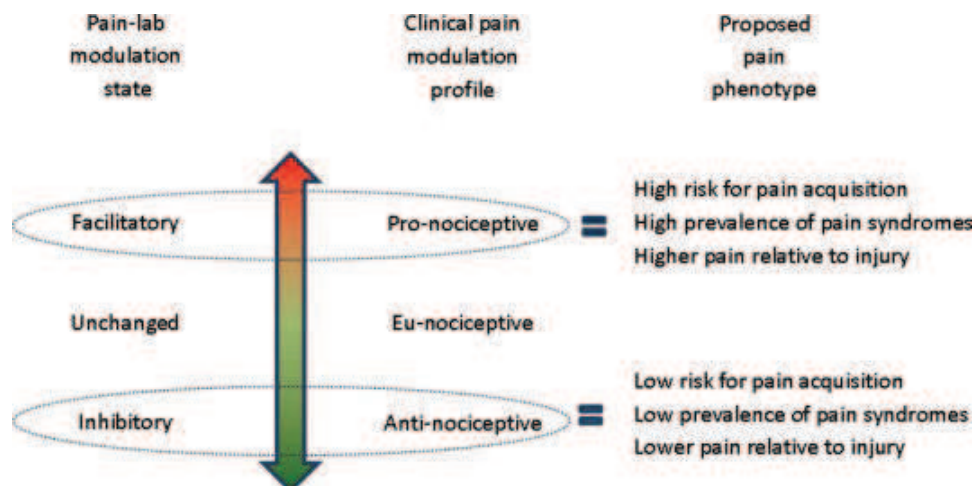


Figure 1. Profil de modulation et phénotypes de douleur.

(Extrait de : *Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and anti-nociception*, PAIN, 2014)

Ces altérations de la modulation de la douleur peuvent se dérouler à différents niveaux dans la voie de transmission de la douleur.

Mécanisme génétique

Le fonctionnement des voies afférentes nociceptives est régi par de multiples récepteurs, canaux ioniques et neurotransmetteurs. L'altération de la conduction ionique de ces canaux résidant au niveau des neurones sensoriels périphérique peut produire un courant amplifié en réponse à des faibles dépolarisations des potentiels d'action provoquée par un stimulus non-nociceptif, rendant les neurones hyperexcitables. Par exemple, la mutation d'un canal ionique sodique - Na(v)1.7, s'exprimant dans les cellules des ganglions de la racine dorsale et les neurones sympathiques, a été décrit comme la cause des perturbations dans la sensation de douleur. Cette mutation est particulièrement impliquée dans le cas d'un syndrome douloureux épisodique des extrémités et d'érythromélgie ([Bennett and Woods, 2014](#); [Dabby, 2012](#)). La neuropathie des petites fibres ainsi que la douleur chronique non paroxysmale sont également associées à la mutation de Na(v)1.7 ([Dabby, 2012](#)) et ainsi un autre canal sodiques voltage-dépendants Na(v)1.8 ([Bennett and Woods, 2014](#)). Ces canalopathies génétiques augmentent gravement les informations afférentes nociceptives, rendant les patients « pro-nociceptifs ».

Mécanisme immunologique

Les cellules immunitaires sont activées par la douleur à plusieurs niveaux anatomiques. Dans un premier temps, les réponses immunitaires dans les tissus périphériques qui subissent l'inflammation peuvent sensibiliser les nocicepteurs périphériques. Ensuite les cellules immunitaires sont aussi activées dans les nerfs périphériques, la moelle épinière et le cerveau ([Marchand et al., 2005](#)). Par des stimuli nociceptifs puissants ou persistants, les cellules microgliales sont activées et réagissent en libérant des cytokines. Ces cytokines, avec les autres substances inflammatoires libérées dans la circulation sanguine qui traversent la barrière hémato-encéphalique, déclenchent des réactions en cascade au niveau des réseaux d'astrocytes dans le système nerveux central. Les astrocytes activés jouent un rôle important dans la plasticité neuronale, surtout ceux situés dans la corne dorsale ([Guillot et al., 2012](#); [Lundborg et al., 2010](#)). Ces réponses immunitaires sont décrites comme résultant d'une sensibilisation centrale. Une atténuation de ces activations immunitaires pourrait être envisagée comme approche thérapeutique servant non seulement à la réduction des symptômes douloureux, mais aussi à la prévention du développement de la douleur chronique ([Schomberg and Olson, 2012](#)).

Mécanisme cérébral

De nombreuses études chez l'homme et l'animal ont mis en évidence que la douleur chronique est associée à la réorganisation du système nerveux central dont de nombreuses modifications neuronales et gliales responsables de la persistance de la douleur ([Basbaum et al., 2009](#)). En outre, des études d'imagerie cérébrale humaine indiquent que les patients souffrant de douleurs chroniques présentent des altérations morphologiques et des activités cérébrales différentes ([Apkarian et al., 2011](#)). En générale, ces réorganisations cérébrales sont vues comme un détournement des régions cérébrales engagées dans le traitement sensoriel de la douleur vers les régions codant l'aspect affectif et cognitif de la douleur. Ces activations prolongées dans les régions fronto-lobiques pourraient renforcer les processus corticaux de l'apprentissage et de la mémoire de la douleur ([Flor et al., 2002](#)). En outre, l'évaluation renforcée de la douleur va diminuer à son tour le traitement nociceptif dans la voie de la modulation

descendante, fournissant une autre source de sensibilisation centrale ([Yarnitsky et al., 2014](#)). Il a été démontré un retour partiel à la normale de la morphologie et du fonctionnement cérébral avec des traitements qui réduisent la charge de la douleur chronique ([Graversen et al., 2012](#); [Gwilym et al., 2010](#)). Ces investigations suggèrent un lien fort entre la réorganisation cérébrale et le développement de la douleur chronique.

Cependant, ces études ne révèlent pas si ce lien est causal. Toutefois, des études longitudinales ont montré que l'intégrité structurelle et la connectivité fonctionnelle renforcées entre le noyau accumbens (NA) et le cortex préfrontal (CPF) prédisent la chronicité de la douleur chez les patients souffrant de douleurs lombaires ([Baliki et al., 2012](#); [Mansour et al., 2013](#)). En plus, il a été montré que l'efficacité de modulation de la douleur, qui est effectuée par les structures supra-spinal et sous contrôle du cortex (voir section 1.2), pourrait permettre de prédire la chronicité de la douleur chez les patients qui souffrent de douleur post-opératoire ([Yarnitsky et al., 2014](#)).

1.1.2 Modèles de douleurs

Afin d'étudier les mécanismes sous-jacents de la perception de la douleur, les chercheurs ont élaboré différentes modalités pour induire une douleur en situation expérimentale (i.e. modèles de douleur). Ces modèles provoquent des stimuli nociceptifs artificiels, quantifiés, qui activent des récepteurs nociceptifs sans réaliser de lésions organiques après retrait des stimuli. La durée de ce type de douleur est très brève, allant de quelques millisecondes à une dizaine de minutes. Nous admettons que la douleur expérimentale ne sert pas à simuler véritablement la douleur clinique que les patients peuvent expérimenter. Pourtant, ces modèles de douleur nous permettent d'étudier la complexité de la perception et de la modulation de la douleur chez les volontaires sains et dans des cas pathologiques (chez les patients souffrant d'une douleur clinique).

Pour provoquer une douleur expérimentale, différents stimuli nociceptifs sont appliqués. Ils peuvent concerner des modalités différentes (thermique, mécanique, électrique, chimique, ischémique, etc.) et activer spécifiquement ou non des récepteur(s) nociceptif(s). Par exemple, une stimulation thermique intense (e.g. laser) appliquée sur la peau velue entraîne successivement une activation de différentes fibres nociceptives. La première sensation perçue est associée aux fibres A δ . Elle correspond à une douleur très brève (piqûre) et bien localisée. La sensation associée à l'activation des fibres C est

perçue dans un second temps. Il s'agit d'une douleur plus diffuse et sourde, perçue comme une brûlure plus durable ([de Tommaso et al., 2011](#); [Julius and Basbaum, 2001](#)). Des stimuli mécaniques et des stimuli électriques peuvent activer simultanément des fibres nociceptives et des fibres non-nociceptives (fibres A β). Des stimuli chimiques (e.g. de la capsaïcine sur la peau, du dioxyde de carbone gazeux sur la muqueuse nasale) peuvent également activer des récepteurs nociceptifs ([Baumgartner et al., 2012](#)).

Au lieu de différencier des modèles de douleur expérimentale en fonctions de stimuli, nous les distinguerons en fonctions de la durée de douleur qu'ils induisent (i.e. la douleur phasique et la douleur tonique), correspondant respectivement à la douleur aiguë et chronique qui sollicitent des mécanismes différents.

1.1.2.1 Douleur phasique

Les douleurs phasiques sont induites par des stimuli nociceptifs d'une durée très courte, de quelques dizaines à quelques centaines de millisecondes. Les modèles de douleur phasique permettent d'étudier la perception de la douleur aiguë. La détermination des seuils de perception (ou "seuils absolus") est utilisée pour estimer la douleur perçue. Il y a deux types de seuils : le seuil de douleur et le seuil de tolérance à la douleur. Le seuil de douleur correspond à la plus faible intensité de stimulation provoquant une sensation douloureuse, qui représente la *sensibilité* de la douleur. Le seuil de tolérance à la douleur a été décrit comme correspondant à l'intensité du stimulus à partir de laquelle la douleur induite est jugée intolérable/insupportable par le sujet.

1.1.2.2 Douleur tonique

Les douleurs toniques sont induites par un stimulus nociceptif continu, pendant une durée de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes. Les modèles de douleur tonique peuvent également servir à étudier comment on perçoit la douleur, mais dans un fonctionnement plus complexe. Quand la source de la douleur ne peut pas être évitée, le système nerveux central et périphérique met en place des mécanismes pour supporter la douleur et active pour cela le contrôle inhibiteur endogène (voir 1.2.2). De plus, ces modèles sont considérés comme plus sensibles aux facteurs psychologiques (e.g. anxiété, pensées catastrophiques, etc) et cognitives (e.g. attention, motivation, suggestion, etc) que les modèles de douleur phasique ([Naert et al., 2008](#)). Donc les

modèles de douleur tonique nous permettent d'étudier non seulement comment un sujet perçoit la douleur (e.g., seuil de douleur), mais aussi comment il affronte la douleur (e.g., résistance). Ces modèles se rapprochent donc plus de situations écologiques d'expériences douloureuses.

Les indicateurs permettant de mesurer la douleur phasique et tonique sont identiques, aussi bien sur le plan des évaluations subjectives sur la composante sensori-discriminative (l'intensité) et affectivo-émotionnelle (le désagrément) de la douleur que sur le plan des évaluations objectives (e.g. les réponses physiologiques, électrophysiologiques, hémodynamiques cérébrales, électromagnétiques, etc). Dans le cas d'une douleur tonique, on peut aussi mesurer le comportement de tolérance à la douleur (e.g. durée d'exposition maximale).

1.2 MÉCANISMES CENTRAUX DE LA PERCEPTION ET DE LA MODULATION DE LA DOULEUR

Les voies nociceptives comprennent l'ensemble des éléments du système nerveux qui ont pour fonctions de détecter, transmettre, analyser, contrôler les informations générées par une lésion tissulaire. Le message nociceptif part des nocicepteurs, chemine le long des fibres de faibles diamètre qui sont soit myélinisées (fibres A δ) soit non-myélinisées (fibres C), puis pénètre dans la corne dorsale de la moelle épinière (premier relai synaptique). Après croisement du plan médian à l'étage médullaire, les fibres nociceptives vont avoir un deuxième relai synaptique dans le noyau ventral postéro-latéral du thalamus. Les neurones du VPL présentent une organisation somatotopique et acheminent les potentiels d'action au cortex somatosensoriel et aux aires cérébrales associées (Figure 2).

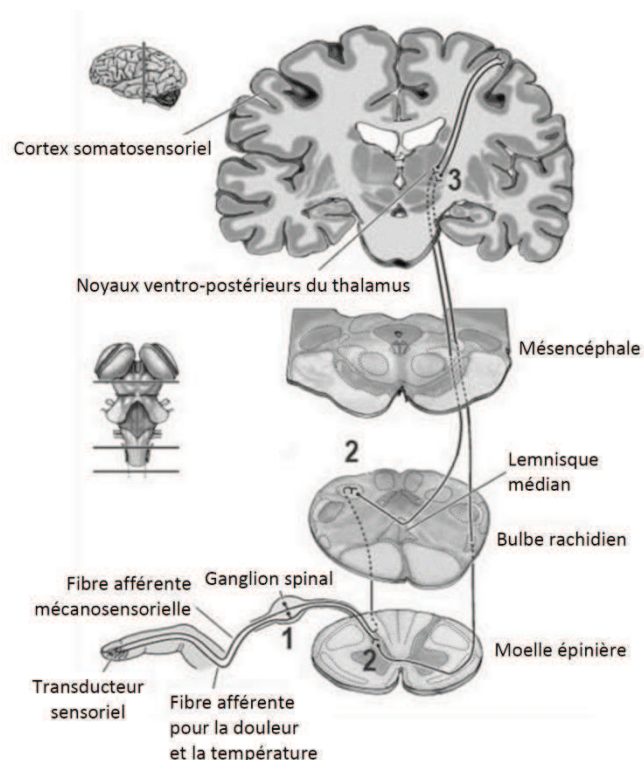


Figure 2. Les voies ascendantes de la douleur
(Extrait de : *Neuroscience, 3e édition, Purves, 2004*).

Le processus de transmission et d'intégration d'une afférence nociceptive vers le système nerveux central est nommé « *nociception* ». Cependant, l'intégration d'un stimulus nociceptif au niveau cérébral ne donne pas nécessairement lieu à une expérience douloureuse. La perception de la douleur à partir de signaux nociceptifs se

produit dans le système nerveux central. Elle résulte de l'activité des réseaux thalamo-corticaux, qui traitent les afférences des voies de la douleur (Figure 3). Étant donné que les fonctions et la réorganisation du système nerveux central jouent un rôle important dans le développement de la douleur chronique (voir 1.1.2.2), nous nous intéressons particulièrement aux mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur.

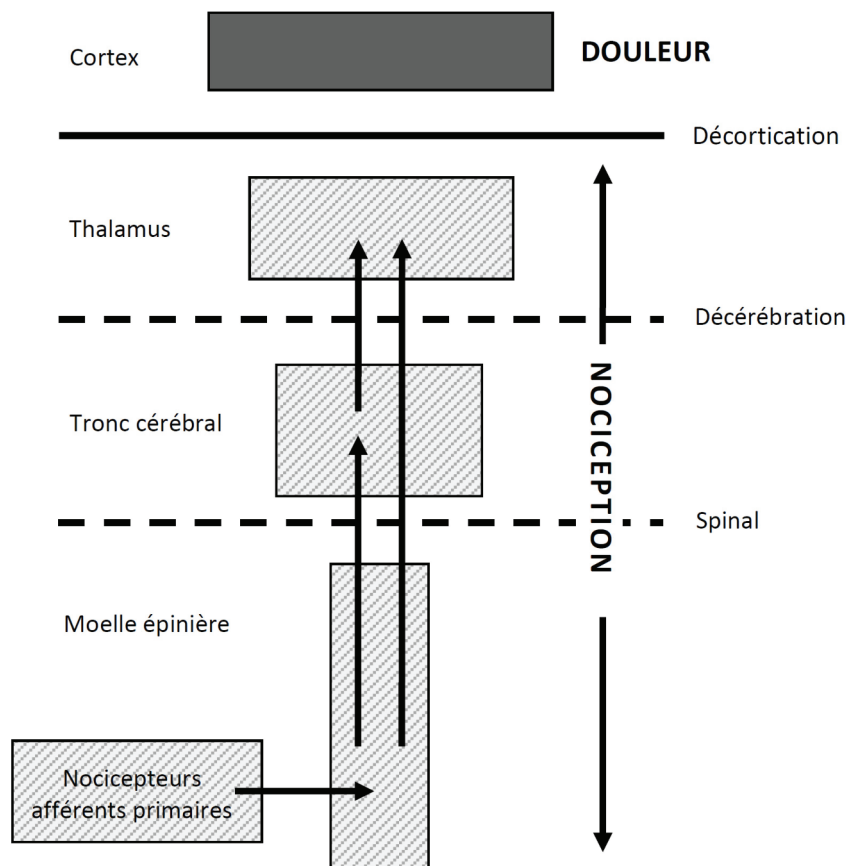
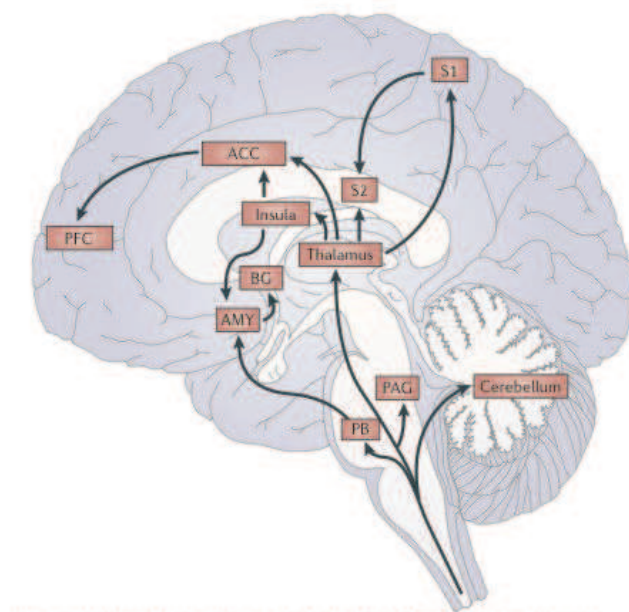


Figure 3. Distribution anatomique de la nociception et de la douleur.

(Extrait de : *Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council, 2009*)

Des études en imagerie ont pu identifier les aires cérébrales activées par des stimuli douloureux : le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), dans le cortex cingulaire antérieur (CCA), dans l'insula, dans le cortex préfrontal (CFP) et dans le thalamus. Le noyau accumbens, l'amygdale, le cortex pré-moteur, la substance grise périaqueducale et le cervelet sont aussi cités mais de façon non systématique ([Apkarian et al., 2005](#); [Tracey and Mantyh, 2007](#)). (Figure 4).



PFC : Cortex préfrontal, **ACC** : Cortex cingulaire antérieur, **AMY** : Amygdale, **S1**: Cortex somatosensoriel primaire, **S2**: Cortex somatosensoriel secondaire, **PAG** : Substance grise périaqueducale, **BG**: Ganglions de la base, **PB**: noyau parabrachial.

Figure 4. Réseaux corticaux et sous-corticaux activés par la douleur.
(Extrait de : *Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nat Rev Neurosci, 2013*)

Il a été observé que différentes régions dans ces réseaux sont plus ou moins actives en fonction de l'interaction précise des facteurs qui influencent la perception de la douleur (e.g. la cognition, l'émotion, les lésions, etc.). Donc la représentation cérébrale de la douleur ne doit pas être considérée comme une entité autonome, mais plutôt comme un substrat qui peut être modulé par une variété de régions cérébrales. C'est cette interaction qui détermine en grande partie l'expérience de la douleur ([Tracey and Mantyh, 2007](#)). Ainsi, dans la suite de cette section, nous parlerons d'abord des régions cérébrales qui sous-tendent la perception de la douleur, puis des circuits neuronaux impliqués dans sa modulation.

1.2.1 Représentation cérébrale de la perception de la douleur

Les régions cérébrales qui reçoivent des projections du thalamus sont considérées comme formant la "Pain Matrix" ([Melzack, 1999](#)), référant le CCA, l'insula et le S1 et S2. La question « Est-ce que les activations de la "Pain Matrix" représentent véritablement la douleur perçue ou seulement un stimulus nociceptif » a été largement discutée. D'un côté, des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou en tomographie par émission de positons (TEP) ont montré que l'amplitude des réponses neuronales des structures appartenant à la Pain Matrix peut prédire l'intensité de la douleur perçue. Ces résultats sont corroborés par des études électrophysiologiques (i.e., électroencéphalographie (EEG), magnétoencéphalographie (MEG)) qui ont montré que l'amplitude des potentiels et des champs magnétiques évoqués est corrélée à l'intensité de la stimulation et à l'intensité de la douleur perçue. D'un autre côté, il a été mis en évidence que chez des patients dans un état de conscience minimale ou dans un état végétatif, une stimulation douloureuse peut provoquer des activations de l'insula, du CCA, de S1 et de S2 ([Boly et al., 2008](#); [Kassubek et al., 2003](#)), indiquant que la réponse n'est pas le reflet de la perception consciente de la douleur. De plus, il a été montré que le CCA et l'insula peuvent également être activés par les stimuli non-nociceptifs ([Legrain et al., 2011](#)), suggérant une non-spécificité des régions cérébrales appartenant à la Pain Matrix pour la nociception. Par conséquent, il a été argumenté que la "Pain Matrix" ne peut être considérée comme un corrélât direct de la perception subjective d'une stimulation nociceptive ([Apkarian et al., 2011](#)).

Afin de mieux identifier le fonctionnement cérébral dans le processus de la douleur, nous classifions en deux catégories les activations cérébrales en réponse à une stimulation douloureuse :

- Les activités cérébrales corrélées aux caractéristiques des stimuli nociceptifs
- Les activités cérébrales corrélées aux perceptions subjectives de la douleur

1.2.1.1 Réponses cérébrales aux caractéristiques des stimuli nociceptifs

Les activités sous-tendues par la composante sensori-discriminative de la nociception sont associées aux caractéristiques des stimuli nociceptifs (i.e. intensité, localisation, etc.). Les aires cérébrales les plus concernées sont les cortex somato-sensoriels (S1 et S2) et l'insula.

Une activation de l'insula antérieure et du S2 a été observée dans la quasi-totalité des études sur la douleur. En effet, une activation de l'insula antérieure a été mesurée en réponse à différents types de stimulations, telle que l'application de stimuli thermiques nociceptifs ([Casey et al., 1994](#); [Minoshima et al., 1995](#)) ou l'injection sous-cutanée d'éthanol ([Hsieh et al., 1996](#)). De plus, l'insula et le S2 semblent être impliqués dans la discrimination de l'intensité de stimulation ([Coghill et al., 1999](#)). Il a effectivement été montré que l'activité de ces structures augmente avec l'intensité des stimuli chauds nociceptifs. Pour les activations de S1, les résultats des différentes études en imagerie fonctionnelle ne sont pas toujours concordants. En effet, certains auteurs montrent une augmentation du flux sanguin dans S1 suite à une stimulation nociceptive, alors que d'autres observent une absence de modification, voire une diminution du flux sanguin suite à l'application d'un stimulus nociceptif ([Apkarian et al., 1992](#); [Derbyshire et al., 1997](#); [Jones et al., 1991](#); [Peyron et al., 1999](#); [Xu et al., 1997](#)). Les discordances entre ces résultats peuvent être liées à la surface de la zone cutanée stimulée dans les différentes études. Plus la surface de stimulation est grande, plus l'activation de S1 est marquée. Dans ce sens, l'activation de S1 représente la caractéristique spatiale des stimuli nociceptifs. Une implication de S1 dans les aspects sensoriels du traitement de l'information nociceptive semble être confirmée par la mise en évidence d'une corrélation entre l'activité dans S1 et l'intensité de la stimulation douloureuse ([Duncan et al., 1994](#)). En effet, une étude utilisant la MEG a montré une activité gamma

(oscillations entre 60 et 95 Hz) dans le cortex S1 en réponse à des stimulations nociceptives. Les amplitudes de ces oscillations étaient corrélées à l'intensité du stimulus ([Gross et al., 2007](#)).

1.2.1.2 Les activités cérébrales corrélées aux perceptions subjectives de la douleur

Il a été mis en évidence que les stimuli nociceptifs ne sont ni nécessaires ni suffisants pour induire la douleur, bien qu'ils soient la cause la plus fréquente de la douleur. Les activités cérébrales qui sont associées à la perception subjective de la douleur dans l'aspect sensoriel (i.e. l'intensité de douleur perçue) et l'aspect affectif (i.e. le désagrément perçu) sont provoquées, dans la plupart du temps, par les afférences nociceptives mais peuvent également l'être par des stimulations cérébrales (intracrâniennes ou transcrâniennes) ([Tracey, 2011](#)).

a. Perception de la douleur à partir des afférences nociceptives

Des études en imagerie ont montré que le CCA et l'insula postérieure sont les régions spécifiquement associées à la perception subjective ([Apkarian et al., 2011](#); [Tracey, 2011](#)). Plus précisément, l'amplitude des activations de l'insula sont corrélées linéairement avec l'intensité perçue de la douleur (Baliki MN, 2009). Une perturbation de la perception de la douleur suite à une lésion de l'insula confirme l'implication de cette structure dans le circuit de la douleur. En effet, suite à une lésion insulaire on observe une augmentation des seuils de douleur ([Greenspan et al., 1999](#); [Greenspan and Winfield, 1992](#)). Il a été montré que le CCA est impliqué dans les réactions affectives et les processus cognitifs. Il ferait partie d'un réseau attentionnel de la douleur, mettant en jeu notamment le déplacement de l'attention vers le stimulus nociceptif (Aire de Brodmann 24) et l'attention soutenue ou l'attention volontairement dirigée vers le site de stimulation (Aire de Brodmann 32) ([Peyron et al., 1999](#)). De plus, il a été montré que l'activation du CPF réduit l'amplitude de la douleur perçue ou une hyperalgésie, suggérant que le CPF peut réguler l'intensité perçue de la douleur ([Lorenz et al., 2003](#); [Seifert et al., 2009](#)).

Les études électrophysiologiques ont permis d'étudier la perception de la douleur avec une grande précision du décours temporel des processus. Les composantes N2 et P2 de

potentiels évoqués par une stimulation laser (PEL) sont associés à la détection consciente des stimuli nociceptifs ([Lee et al., 2009](#)). Ces composantes semblent résulter de l'activité simultanée de plusieurs générateurs corticaux, y compris le CCA, l'insula et des régions du lobe frontal ([Crucchi et al., 2008](#)). Ceci suggère que l'information nociceptive est traitée en parallèle par ces régions. Les analyses des rythmes cérébraux montrent que les oscillations gamma (65-90 Hz) dans le cortex sensoriel primaire sont corrélés non seulement à l'intensité des stimuli, mais également à l'intensité de la douleur perçue ([Gross et al., 2007](#)). D'autres études, ont montré que la douleur induite par des stimuli phasiques produit une suppression de la bande alpha (8-14 Hz) et une augmentation de la bande gamma (30-100 Hz). Ces oscillations sont principalement mesurées sur les sites centraux, temporaux et frontaux des électrodes d'EEG. Les évaluations subjectives de la douleur sont corrélées avec ces modulations d'oscillations ([Gross et al., 2007](#); [Hu et al., 2013](#); [Huber et al., 2006](#); [Nir et al., 2012](#)). Une étude récente a montré qu'au cours d'une douleur tonique, le codage de l'intensité de la douleur perçue se dissocie de l'intensité du stimulus objectif. De plus, l'intensité perçue a été spécifiquement codée par des oscillations gamma enregistrées sur le cortex préfrontal médian, alors que l'intensité du stimulus objectif a été négativement liée aux oscillations bêta latéralisées à l'hémisphère contralatéral à la stimulation ([Schulz et al., 2015](#)). Ces résultats indiquent une dynamique entre les diverses aires cérébrales qui détermine la perception de la douleur à partir d'un stimulus nociceptif. Ils sont en accords avec les observations que la tolérance à la douleur est corrélée avec les performances dans les tâches cognitifs qui sollicitent le CPF et CAA ([Buhle and Wager, 2010](#); [Legrain et al., 2013](#); [Marouf et al., 2014](#); [Oosterman et al., 2010](#)).

b. Perception de la douleur sans afférences nociceptives

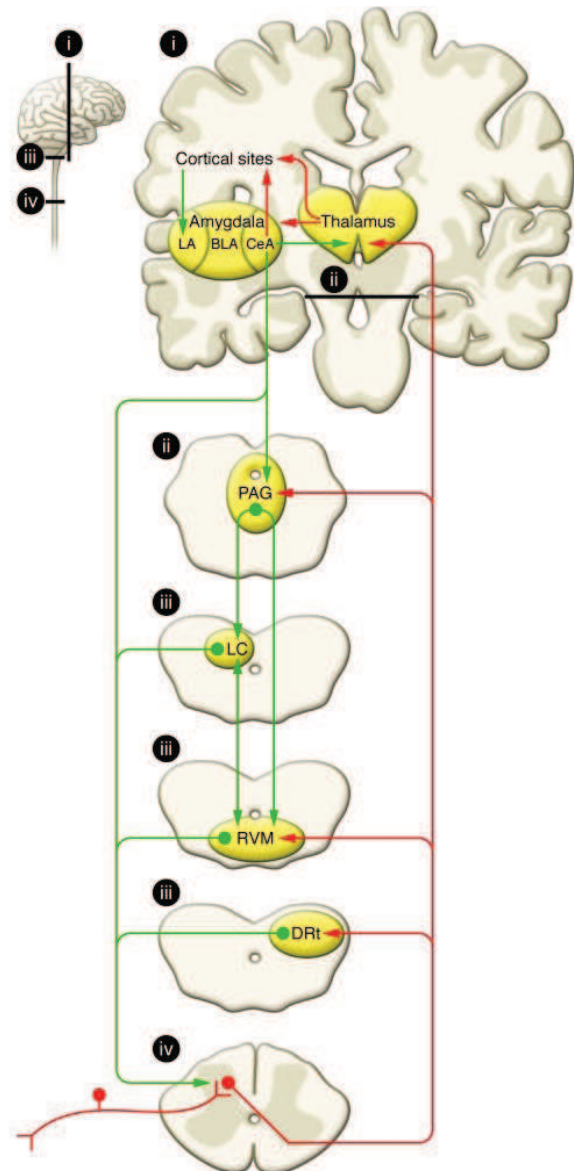
Une activation du CCA et du CPF a été observée quand la douleur est provoquée par hypnose ([Raij et al., 2005](#)), par le souvenir d'une expérience douloureuse ([Albanese et al., 2007](#)) ou par l'observation d'autrui recevant une stimulation douloureuse ([Singer et al., 2004](#)). Cependant, l'activation de l'insula n'est pas systématiquement observée dans les différentes études. En effet, l'insula est activé lorsqu'un individu se représente mentalement une expérience douloureuse ([Albanese et al., 2007](#)). Cependant, cette activation est atténuée ou absente sous hypnose et dans les situations d'empathie ([Raij](#)

[et al., 2005](#); [Singer et al., 2004](#)). Néanmoins, une activation directe par des électrodes intracrâniennes de la partie postérieure de l'insula peut générer une sensation douloureuse sans stimulation nociceptive ([Mazzola et al., 2009](#); [Ostrowsky et al., 2002](#)).

En résumé, l'insula postérieur et le CCA pourraient être les zones corticales principalement impliquées dans la perception douloureuse liée à une stimulation nociceptive. Mais pour la perception subjective de la douleur, diverses aires cérébrales supplémentaires sont recrutées selon les conditions expérimentales. Étant donné qu'une grande partie de ces zones (e.g. le CCA, le CPF, etc) sont également activées par des tâches non nociceptives ([Kurth et al., 2010](#); [Mouraux and Iannetti, 2009](#)), la représentation cérébrale de la douleur doit être considérée comme un réseau dynamique, qui correspond au caractère multidimensionnel de la douleur ([Apkarian et al., 2011](#); [Legrain et al., 2011](#); [Tracey, 2011](#)).

1.2.2 Circuit neuronal de la modulation de la douleur

Le système de modulation de la douleur est un réseau anatomique bien caractérisé qui permet de réguler le traitement des stimuli nociceptifs, soit pour faciliter soit pour inhiber la perception de la douleur en fonction des circonstances (Figure 5).



DRt : noyau réticulaire dorsale, **MVR** : médullaire ventromédian rostrale
SGPA : la substance grise périaqueducule, **LC** : locus coeruleus

Figure 5. Circuit de la modulation de la douleur
(Extrait de: central modulation of pain. The Journal of Clinical Investigation, 2010)

Les projections ascendantes ciblent le noyau réticulaire dorsal (RD) au niveau médullaire. Elles ciblent le noyau médullaire ventromédian rostral (MVR), la substance grise périaqueducule (SGPA) au niveau du tronc cérébrale, et également le thalamus. Les projections à partir du thalamus ciblent les sites corticaux et l'amygdale. La modulation descendante de la douleur est opérée par la SGPA, qui communique avec le MVR et envoie des projections descendantes d'inhibition ou de facilitation de la douleur à la corne dorsale de la moelle. Le locus coeruleus (LC) noradrénergique reçoit des

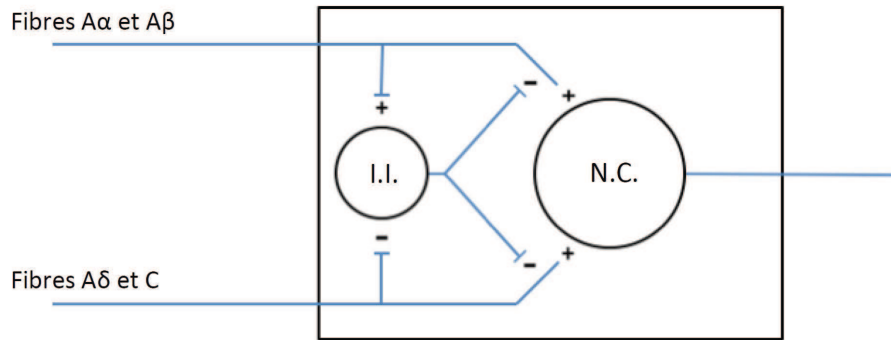
afférences de la SGPA, communique avec le MVR, et envoie des projections descendantes inhibitrices à la moelle épinière. Le noyau RD reçoit des afférences à partir des projections de la moelle épinière et communique avec la SGPA et le MVR ainsi que le thalamus et l'amygdale et renvoie des projections de modulateurs de la douleur à la moelle épinière ([Ossipov et al., 2010](#); [Tracey and Mantyh, 2007](#)). Les noyaux de cette voie descendante sont constitués de neurones sérotoninergiques et noradrénergiques et sont sous le contrôle du cortex([Gebhart, 2004](#)). Ce circuit descendant modulateur est sensible aux opioïdes et il est sollicité lors d'une expérience douloureuse. Il est également impliqué dans les mécanismes d'action des médicaments pour soulager la douleur, y compris les opiacés, les cannabinoïdes, les AINS, et les bloqueurs de la recapture de la sérotonine / noradrénaline ([Ossipov et al., 2010](#)).

Au niveau médullaire, un autre mécanisme de contrôle de la douleur connu sous le nom de "Théorie du Portillon" a été proposé par ([Melzack and Wall, 1965](#)). Une stimulation douloureuse entraîne au niveau médullaire, d'une part, l'excitation d'un neurone de convergence et, d'autre part, l'inhibition de l'activité spontanée d'interneurones inhibiteurs. Cette inhibition des interneurones inhibiteurs facilite le passage de l'influx nociceptif vers le neurone de convergence. D'après la Théorie du Portillon, la modulation (inhibition) de la douleur s'effectue par une activation concomitante ou supplémentaire des fibres A α et A β non-nociceptives, par frottement ou par vibration. Cette modulation intervient avant le contact excitateur des fibres A δ et C avec les neurones de convergence. Plus précisément, les afférences non-nociceptives des fibres A α et A β ont des projections axonales excitatrices vers les interneurones inhibiteurs et augmentent ainsi leur activité. L'augmentation de l'activité des interneurones inhibiteurs freine la propagation du signal par les fibres nociceptives A δ et C vers les neurones de convergence et donc vers le cerveau (Figure 6).

I.I. : Interneurone inhibiteur, N.C.: Neurone de convergence, + : excitation, - : inhibition.

Figure 6. Représentation schématique de la Théorie du Portillon d'après Melzack et Wall (1965).

Ce même circuit médullaire peut également sous-tendre une modulation excitatrice de la douleur. En effet, lorsque les stimulations nociceptives sont fréquentes et répétitives, on observe une augmentation progressive des potentiels d'actions des récepteurs



nociceptifs. Cette augmentation entraînant une augmentation de l'excitation des neurones de convergence et une réduction de l'inhibition des interneurons inhibiteurs. La conséquence est que le sujet décrit une augmentation de la douleur ressentie au cours des répétitions des stimuli nociceptifs. Ce phénomène est nommé « hyperalgésie ». En outre, l'augmentation de l'excitation des neurones nociceptifs de la corne postérieure produit aussi des réponses aux afférents non-nociceptifs, qui entraîne une douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore, appelée « allodynie » (Figure 7). Ces observations démontrent l'existence de modulations inhibitrices et excitatrices sous-tendues par les structures médullaires ([Woolf, 2011](#)).

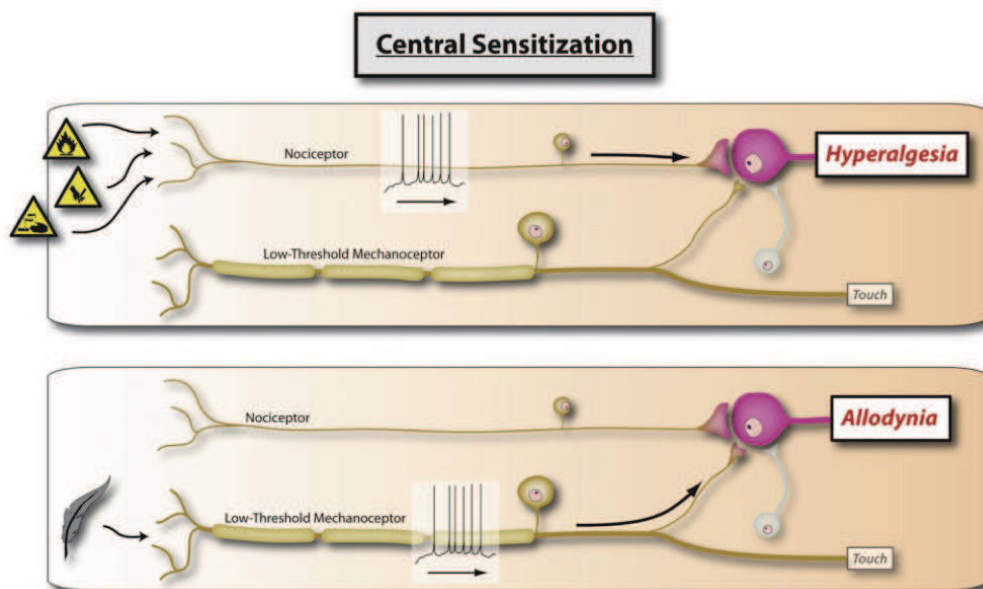


Figure 7. Sensibilisation centrale au niveau médullaire

(Extrait de: *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain*. PAIN, 2011)

Les approches expérimentales pour évaluer la modulation de la douleur sont de deux types :

- les paradigmes bottom-up : stimuli répétitifs locaux, stimulus secondaire éloigné
- les paradigmes top-down : distraction, suggestion, empathie, placebo, etc...

1.2.2.1 Modulation « bottom-up »

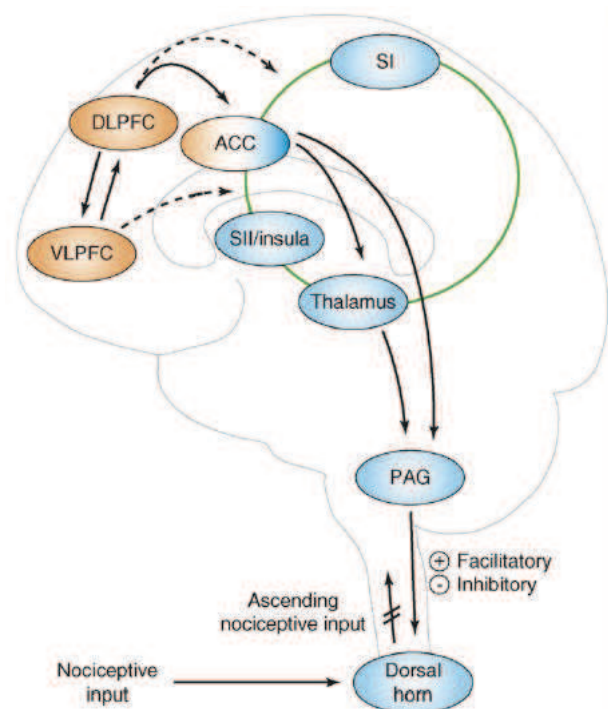
Le protocole couramment utilisé est le " Contrôle Inhibiteur Diffus déclenché par des stimuli nocifs " (CIDN). Dans ce protocole, deux stimuli douloureux sont délivrés à une certaine distance (e.g. un stimuli sur la main gauche et l'autre sur la main droite) et l'interaction génère, dans la plupart des cas, l'inhibition de la douleur perçue. Autrement dit, c'est un effet antalgique de « douleur inhibée par la douleur ». Souvent, une douleur tonique est utilisée pour générer cet effet antalgique et on provoque une seconde douleur (souvent phasique) pour mesurer cet effet ([Pud et al., 2009](#)). Les études électro-physiologiques et anatomiques ont mis en évidence que les neurones des noyaux du circuit MVR-SGPA au niveau de la moelle caudale sont activés. De plus, leurs projections descendantes se terminent dans la corne dorsale à tous les niveaux de la moelle épinière. Donc le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite pas seulement à la zone stimulée. Les études en imagerie fonctionnelle ont montré que le CIDN est sous le contrôle du cortex cérébral, particulièrement les régions frontales ([Moont et al., 2011](#)). En effet, des connectivités fonctionnelles ont été identifiées entre le cortex préfrontal orbital, le CCA périgénual, la SGPA et le thalamus postérieur ([Kong et al., 2010](#); [Valet et al., 2004](#)). Celles-ci suggèrent que ces zones corticales sont impliquées dans le CIDN et modulent les activations des structures sous-corticales (e.g. la SGPA).

Un autre protocole « bottom-up » pour moduler la douleur est la sommation temporelle de stimuli répétitifs (SR), dans lequel les évaluations subjectives de la douleur sont obtenues au cours et après une série de stimuli phasiques identiques. Consécutivement à l'excitation des neurones au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière provoquée par les SR, on observe une augmentation progressive de la douleur perçue ([Yarnitsky et al., 2014](#)). Cette augmentation de la douleur perçue peut traduire une sensibilisation à la douleur principalement sous-tendue par des structures médullaires.

Des déficits de la modulation « bottom-up » de la douleur ont été observés chez les patients souffrant de douleurs chroniques. L'inefficacité de CIDN a été montrée chez des patients souffrants de la fibromyalgie, du syndrome du côlon irritable, de migraine, de maux de tête de tension, de troubles temporo-mandibulaire, d'arthrose et de douleurs musculaires. Avec le paradigme SR, la douleur perçue augmente chez des patients souffrant de fibromyalgie, d'arthrose, de migraine et des troubles temporo-mandibulaires. Des déficits de CIDN et de SR ont également été signalés chez des patients souffrant de douleur chronique (e.g., arthrose, algie vasculaire, douleur post mastectomie chronique) ([Yarnitsky et al., 2014](#)).

1.2.2.2 Modulation « top-down»

Les études d'imagerie ont montré l'implication des régions frontales et du tronc cérébral dans la modulation « top-down» de la douleur. Les régions frontales-limbiques sont liées au tronc cérébral et, par conséquent, ont un contrôle inhibiteur indirect sur les neurones de la moelle épinière (Figure 8).



Régions oranges: régions principales de modulation « top-down»
Régions bleus dans le cycle vert: régions principales de perception

Figure 8. Modulation « top-down» de la douleur

(Extrait de: *Neurocognitive aspects of pain perception. Trends in cognitive science, 2008*)

a. Modulation cognitive

La distraction est une modulation cognitive largement utilisée dans les études sur la douleur expérimentale. Lorsque les sujets détournent intentionnellement leur attention sur des stimuli douloureux, on observe une activation du cortex pariétal supérieur (BA7), une structure qui fait partie du système d'orientation de l'attention. Une partie de BA7 projette vers le cortex S1, S2 et vers l'insula, formant un circuit corticocortical entrant en jeu dans la modulation attentionnelle de la douleur. L'insula, qui projette vers

l'amygdale et le circuit CCA – frontal – SGPA, active la voie inhibitrice descendante. Un second réseau attentionnel répondant à des stimuli saillants (e.g. la douleur attire plus l'attention) a été identifié. Il implique le cortex temporo-pariétale et le cortex frontal inférieur ([Bushnell et al., 2013](#)).

Il a été montré que l'efficacité de la distraction est déterminée par une allocation de l'attention plus ou moins importante à la douleur ou à l'élément distracteur. Ainsi, une tâche distractive simple qui demande peu de ressources attentionnelles aura peu d'effet d'atténuation de la douleur. En revanche, une tâche distractive qui nécessite d'avantage d'attention peut réduire efficacement l'intensité perçue des stimuli nociceptifs phasiques dès lors qu'ils sont de faible intensité ([Buhle and Wager, 2010](#)). En effet, la modulation cognitive de la douleur provoquée par la distraction nécessite des fonctions exécutives qui sont sous-tendues par les réseaux frontaux. Par exemple, la mémoire de travail est connue pour orienter l'attention d'un sujet vers le but de la tâche distractive ([Buhle and Wager, 2010](#); [Legrain et al., 2013](#)). Une altération de la mémoire de travail pourrait limiter la capacité du sujet à orienter des ressources attentionnelles vers le distracteur, ce qui intensifierait la douleur ressentie. L'inhibition se définit comme un contrôle volontaire du processus mental ou de la réponse motrice qui est sans rapport avec le but de la tâche. Dans une situation où une tâche distractive entre en compétition avec une stimulation douloureuse, le sujet aura besoin d'inhiber le réflexe moteur d'évitement de la douleur pour accomplir la tâche ([Verhoeven et al., 2011](#)).

b. Modulation émotionnelle

Des études en neuroimagerie ont évalué les effets des états émotionnels sur le traitement de la douleur. D'une part, il a été montré que des états émotionnels négatifs, induits par des visages à expressions négatives, par de la musique ou des odeurs désagréables, augmentent la douleur perçue. Dans ces études, des activations sont principalement observées dans le CCA, ce qui pourrait s'expliquer par le rôle important que joue cette structure dans la composante affective de la douleur ([Rainville et al., 2005](#); [Villemure and Bushnell, 2009](#)). L'anxiété due à l'anticipation de la douleur peut également amplifier la douleur perçue. Des activations du CPF, de l'insula et de l'amygdale semblent impliquées dans ce processus ([Ploghaus et al., 2001](#); [Porro et al., 2003](#)). D'autre part, il a également été montré que les placebos et les émotions positives

permettent de réduire la perception de la douleur grâce un circuit qui leur est commun : le circuit fronto-CCA-SGPA ([Buchel et al., 2014](#); [Colloca and Benedetti, 2005](#)). De plus, il a été mis en évidence que la naloxone – un antagoniste des récepteurs [opiacés](#) - réduit les effets antalgiques des placebos chez les humains ([Eippert et al., 2009](#)), suggérant que les voies descendantes modulatrices sont impliquées dans l'analgésie placebo.

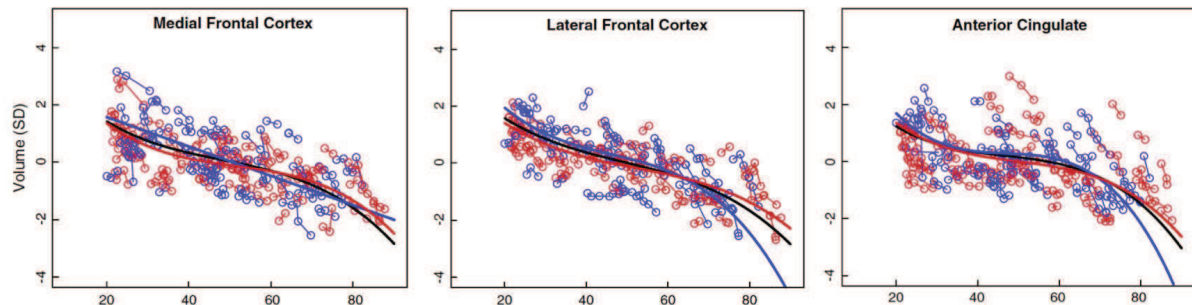
1.3 MODIFICATIONS DES RÉSEAUX FRONTAUX LIÉES AU VIEILLISSEMENT

Le vieillissement cognitif normal désigne un déclin des fonctions cognitives mais des performances cognitives qui restent dans une norme établie par rapport à l'âge et au niveau culturel des individus. Ce déclin serait dû à des altérations cérébrales apparaissant avec l'âge, y compris des diminutions du volume cérébral ([Raz et al., 1998](#); [Resnick et al., 2003](#)), ainsi que des augmentations des lésions de la substance blanche ([Charlton et al., 2006](#)). Il a été montré que ces altérations cérébrales présentaient toutefois d'importantes variations régionales. Une atteinte des cortex pariétal, temporal inférieur et temporal médian est généralement observée. Néanmoins, le lobe frontal semble être la structure la plus vulnérable au vieillissement, puisqu'elle présente des altérations aussi bien sur le plan structural que fonctionnel ([Pfefferbaum et al., 2013](#); [Rajah and D'Esposito, 2005](#); [Raz et al., 1998](#); [Raz et al., 2007](#); [Willis et al., 2002](#)). Étant donné que les régions frontales (i.e. CPF, CAA, COF) sont aussi impliquées dans la perception et la modulation de la douleur, nous nous intéresserons particulièrement aux modifications qui surviennent dans les réseaux frontaux au cours du vieillissement.

1.3.1 Modifications structurales

Des études à mesures morphométriques post-mortem ont observé que le volume du cortex frontal était réduit de 10% chez les sujets ayant atteint 80 ans, par rapport aux personnes âgées de 20 ans à 40 ans. Chez ces mêmes personnes, les régions temporales, pariétales et occipitales ne présentaient qu'une atrophie de l'ordre de 1% ([Haug and Eggers, 1991](#)). Ces résultats ont été confirmés par des études en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) structurale. Plus précisément, il a été observé que les cortex préfrontal dorsolatéral et orbitofrontal présentaient l'atrophie la plus marquée avec l'âge ([Bartzokis et al., 2001](#); [Jernigan et al., 2001](#); [Raz et al., 1997](#)). La diminution volumétrique de ces structures est estimée à environ 5% par décennie ([Raz et al., 1997](#); [Raz et al., 2007](#)). La perte de matière grise liée à l'âge touche également d'autres structures, telles que les cortex pariétaux supérieurs et le cortex cingulaire ([Raz et al., 2007](#)). Ces données issues d'études transversales ont été confirmées par plusieurs études longitudinales ([Pfefferbaum et al., 2013](#); [Resnick et al., 2003](#)) montrant que l'atrophie du cortex frontal (surtout la partie latérale) est plus marquée. Elle débute dès

l'âge de 30 ans et évolue de manière linéaire au cours de la vie, et indépendamment du genre (Figure 9).



Les données ont été obtenues chez 41 hommes (cercles bleus) âgés de 22 à 80 ans, et chez 41 femmes (cercles rouges) âgées de 20 à 85 ans. Les courbes noires représentent l'évolution du volume de chaque structure en fonction de l'âge, et indépendamment du genre des participants. Le volume cérébral est exprimé en score z.

Figure 9. Les diminutions de volume des aires frontales en fonction de l'âge.

(Extrait de : *Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. Neuroimage, 2013*).

1.3.2 Modifications fonctionnelles

L'évaluation neuropsychologique détaillée d'individus âgés montre des déficits affectant des domaines variés de la cognition. Des difficultés affectant les fonctions exécutives sont fréquemment observées chez les personnes âgées ([Park, 2000](#); [Verhaeghen and Cerella, 2002](#); [Verhaeghen et al., 2002](#)). Les fonctions émotionnelles (i.e. reconnaissance de l'émotion, empathie) sont également altérées au cours du vieillissement ([Kemp et al., 2012](#); [Ruffman et al., 2008](#)). Or, ces fonctions sont sous-tendues par les lobes frontaux et des réseaux associés.

1.3.2.1 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives désignent diverses opérations cognitives permettant de formuler des solutions à un problème donné. Le but est de permettre le contrôle et la régulation des actions quotidiennes ([Shallice, 1988](#)). Elles incluent notamment trois fonctions spécifiques :

Les capacités de mise à jour servent à réviser les items conservés en mémoire de travail en remplaçant l'information qui n'est plus pertinente par une information plus récente

et plus pertinente. En effet, elles sont largement sous-tendues par la mémoire de travail et leur réseau fonctionnel se chevauche avec celui de la capacité attentionnelle.

Les capacités d'inhibition offrent à un individu la possibilité de réfréner les comportements non pertinents ou inappropriés à une situation.

Les capacités de flexibilité mentale ont, quant à elles, pour fonction d'interrompre un comportement en cours, afin d'en initier un autre plus adapté.

Il a été montré que les fonctions d'attention, d'inhibition et de mémoire de travail sont impliquées dans la perception ou la modulation de la douleur (voir 1.2). Nous définissons ici ces trois fonctions frontales ainsi que leurs modifications liées au vieillissement.

a. Inhibition

En général, les fonctions d'inhibition peuvent se distinguer en deux sous-catégories. L'inhibition cognitive, qui se réfère à l'interruption d'un processus mental, alors que l'inhibition motrice se réfère à l'interruption d'une réponse motrice ou d'un comportement manifeste ([Bari and Robbins, 2013](#)). L'inhibition cognitive est classiquement évaluée par le test de Stroop ([Stroop 1935](#)). Cette tâche consiste à présenter visuellement des noms de couleurs, écrits dans une couleur d'encre différente (e.g. le mot « bleu » écrit en couleur rouge). Le participant doit nommer le plus rapidement possible la couleur dans laquelle les mots sont écrits, devant ainsi inhiber la lecture du nom de la couleur. Les activations cérébrales associées ont été observées dans différentes sous-régions du CPF ([Langenecker et al., 2004](#); [Zysset et al., 2007](#)) et du CCA ([Swick and Jovanovic, 2002](#)). Pour évaluer l'inhibition motrice, le test Go / No-go est le plus fréquemment utilisé. Dans ce test, les participants doivent répondre (e.g. en appuyant sur un bouton) aux stimuli « Go » le plus rapidement possible, et essayer de ne pas répondre aux stimuli « No-go ». Comparativement au test de Stroop, le test Go / No-go entraîne moins de conflit cognitif mais plus de conflit au niveau des réponses motrices. Il a été relié à des activations du cortex frontal médian et inférieur, de l'aire motrice pré-supplémentaire (pre-AMS) et du CCA ([Bokura et al., 2001](#); [Gonzalez-Rosa et al., 2013](#)).

L'efficacité des fonctions inhibitrices semble diminuer au cours du vieillissement. Plusieurs études ont montré que comparativement aux sujets jeunes, les seniors sont

plus sensibles à l'interférence de Stroop ([Spieler et al., 1996](#); [Zysset et al., 2007](#)). Dans le test de Go / No-go, les seniors sont plus lents pour les réponses « Go » mais les scores de précision sont comparables à ceux des sujets jeunes ([Lucci et al., 2013](#); [Vallesi et al., 2009](#)). Lorsque les tâches d'inhibition motrice sont plus difficiles, le déclin des performances inhibitrices lié à l'âge sont plus marquées ([Sebastian et al., 2013](#)). Les mesures électrophysiologiques ont montré que le composant qui représente le processus d'inhibition cognitive (No-go P3, voir détail dans la section Expérimentation 3.1) présente une latence plus tardive et une amplitude plus élevée sur les sites frontaux ([Lucci et al., 2013](#); [Vallesi et al., 2009](#)). Les études de neuroimagerie ont également suggéré un mécanisme de compensation chez les seniors. En effet, une meta-analyse sur 13 études en IRMf a montré que, pendant les tâches inhibitrices, les aires cérébrales activées sont identiques entre les seniors et les jeunes, mais les activations sont plus importantes chez les seniors. Les aires activées sont le gyrus frontal inférieur et le pre-AMS ([Turner and Spreng, 2012](#)). De plus, quand la demande dépasse la capacité d'inhibition des personnes âgées, une baisse de l'activation dans ce réseau d'inhibition est observée ([Sebastian et al., 2013](#)).

b. Attention

On distingue trois sous-systèmes attentionnels aux fonctions différentes et sous-tendus par des réseaux neuronaux distincts. L'attention orientée vers le but est un processus « top-down », où elle est impliquée pour une sélection cognitive des informations et pour gérer les ressources attentionnelles d'après un plan mental prévu. L'attention orientée vers le stimulus est entraînée par des stimuli de l'environnement, surtout quand ils sont saillants ou inattendus, donc c'est un processus « bottom-up » ([Corbetta and Shulman, 2002](#)). Il y a aussi l'attention maintenue, connue sous le nom de « vigilance », qui assure le maintien attentionnel au cours du temps, et permet de réagir aux stimulations de l'environnement ([Posner, 1994](#)).

Le vieillissement aurait peu d'effets sur la vigilance ([Berardi et al., 2001](#); [Posner et al., 1980](#)). Néanmoins, le déclin des deux premières capacités attentionnelles a été observé chez les seniors. En effet, comparés aux sujets jeunes, les sujets âgés ont plus de difficultés à filtrer les informations non-pertinentes et plus de difficultés à partager leur attention en situation de doubles tâches ([Beurskens and Bock, 2012](#); [Hahn et al., 2011](#);

[Healey et al., 2008](#); [Kane and Engle, 2000](#)). Ces diminutions des capacités attentionnelles avec l'âge s'observent également au niveau des activités cérébrales. Les études électrophysiologiques (e.g., ([Anderer et al., 1996](#); [Kugler et al., 1993](#)) ont, par exemple, mis en évidence une augmentation de la latence de pic et une diminution de l'amplitude du composant P300 qui était associé à la détection d'un stimulus cible ([Hansenne, 2000](#)). Cependant, l'activité cérébrale induite par la présence des stimuli distracteurs était supérieure chez les seniors comparativement aux sujets jeunes ([Wild-Wall and Falkenstein, 2010](#)).

c. Mémoire de travail

La mémoire de travail permet le maintien temporaire d'informations, leur manipulation mentale et leur mise à jour. Cette fonction est souvent évaluée par la tâche de « n-back » ([Kirchner, 1958](#)). Dans cette épreuve, des items (e.g. des chiffres) sont présentés successivement au participant, qui doit rappeler l'item présenté n essais auparavant. Par exemple, dans une tâche de 1-back, le participant doit rappeler l'avant dernier item de la série. Cette tâche nécessite le maintien de la série d'items en mémoire de travail, sa mise à jour à chaque essai et la sélection de l'item cible dans la liste. Il a été observé un déclin en mémoire de travail chez les sujets âgés ([Daffner et al., 2011](#); [Dobbs and Rule, 1989](#); [Smith et al., 2001](#)). Les sujets âgés ont généralement besoin de plus de ressources cognitives que les jeunes adultes pour effectuer les tâches de mémoire de travail. Par exemple, les études en IRMf ont démontré que les seniors pouvaient obtenir des performances équivalentes à celles des sujets jeunes dans la tâche de 1 -back, en recrutant des régions cérébrales supplémentaires : le CPF bilatéral, le cortex moteur supplémentaire et le lobule pariétal inférieur gauche ([Mattay et al., 2006](#); [Turner and Spreng, 2012](#)). Cependant, quand la charge en mémoire de travail était plus élevée, les seniors présentaient une performance inférieure aux sujets jeunes, et leurs activités cérébrales étaient également réduites par rapport aux jeunes ([Mattay et al., 2006](#)). Des résultats similaires ont été obtenus dans les études électrophysiologiques ([Daffner et al., 2011](#); [Saliassi et al., 2013](#)), montrant que chez les sujets âgés présentant de bonnes performances cognitives, l'activité cérébrale était plus importante que chez les seniors à faibles performances cognitives ([Daffner et al., 2011](#)).

En résumé, ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'une mise en place de mécanismes de compensation ([Reuter-Lorenz and Cappell, 2008](#)) et de ressources attentionnelles limitées ([Iachini et al., 2005](#)) au cours du vieillissement. Ainsi, les seniors recrutent plus de régions cérébrales ou activent davantage certaines régions pour compenser leur déclin fonctionnel. Ces mécanismes témoignent, d'une plasticité neuronale préservée au cours du vieillissement non pathologique. Cependant, cette capacité de compensation est limitée. Une fois que les ressources demandées dépassent les limites de leurs capacités, on observe une moindre performance et une diminution des activations cérébrales.

1.3.2.2 Emotion

Il a été clairement mis en évidence que les capacités de régulation des émotions demeurent stables au cours du vieillissement. Les personnes âgées montrent des activités plus importantes au niveau du cortex préfrontal lors des tâches de régulation des émotions par rapport aux jeunes adultes ([Nashiro et al., 2012](#); [Wieck and Kunzmann, 2015](#)). Cependant, les seniors montrent des difficultés particulières pour identifier des émotions. En effet, la reconnaissance des émotions est une composante essentielle de la cognition sociale et les personnes utilisent cette information pour guider leur comportement social. Le test fréquemment utilisé pour évaluer cette capacité est le test d'Ekman ([Ekman, 1976](#)). Dans ce test, des photos de visages sont présentées aux participants. Les participants doivent choisir l'émotion (i.e. joie, tristesse, dégoût, peur, surprise, colère ou neutre) qui décrit le mieux chaque visage. Les sujets jeunes et âgés ont les mêmes capacités d'identification pour les expressions positives, mais les sujets âgés ont significativement plus de difficultés pour identifier les expressions négatives et neutres. Précisément, les seniors montrent des difficultés particulières pour identifier la colère, la tristesse et la peur par rapport aux jeunes adultes ([Ruffman et al., 2008](#)). Ces difficultés chez les seniors ont été expliquées par des altérations cérébrales liées à l'âge. En effet, l'amygdale, le cortex cingulaire et en particulier le cortex orbitofrontal (COF) sont sollicités dans la reconnaissance de la colère. Regarder des visages tristes a été associé à des activations dans l'amygdale, le gyrus fusiforme, le CCA et le CPF dorso-médian. L'amygdale est particulièrement impliquée dans la reconnaissance de la peur ([Adolphs et al., 1996](#); [Blair et al., 1999](#);

[Murphy et al., 2003](#)). Étant donné que les régions frontales sont plus vulnérables au cours du vieillissement, ces altérations cérébrales pourraient contribuer au déclin de la reconnaissance des émotions négatives chez les seniors.

1.4 VIEILLISSEMENT ET DOULEUR

1.4.1 Modification de la perception de la douleur : observations cliniques

Il a été mis en évidence qu'il existe plusieurs caractéristiques de la douleur gériatrique : une vulnérabilité à la douleur neuropathique, une insensibilité à la douleur aiguë liée à une pathologie viscérale, une récupération prolongée des lésions tissulaires et nerveuses, et des difficultés d'adaptation à la douleur chronique ([Gagliese, 2009](#)). Une revue des études épidémiologiques sur la prévalence de la douleur a montré que la douleur aiguë reste approximativement similaire dans les différentes cohortes d'âge, à savoir 5% de la population. En revanche, on observe une augmentation avec l'âge de la prévalence de la douleur chronique au moins jusqu'à la septième décennie de la vie, suivie d'un plateau ou en légère déclin chez une population très âgés (plus de 80 ans) ([Helme and Gibson, 2001](#)).

1.4.1.1 Douleur aiguë

Bien que la prévalence de la douleur aiguë dans la population âgée soit identique celle des jeunes, les personnes âgées semblent présenter une absence ou une perception réduite de la douleur dans certains états pathologiques. Par exemple, il a été rapporté que les patients âgés ont une perception réduite de la douleur viscérale ([Clinch et al., 1984](#)), de la douleur liée à une cardiopathie ischémique ([Ambepitiya et al., 1993](#); [Muller et al., 1990](#)) et de la douleur abdominale liée à une infection aiguë ([Albano et al., 1975](#); [Norman and Yoshikawa, 1983](#)). Cette diminution de la sensibilité à la douleur aiguë indiquerait que le signal d'alarme du système de défense est moins efficace, ce qui augmenterait le risque de lésions organiques chez les personnes âgées. Cependant, il a été montré une sensibilisation accrue après des lésions tissulaires aiguës chez les seniors, ce qui peut entraîner une récupération prolongée et le développement de la douleurs chroniques ([Gagliese, 2009](#)).

1.4.1.2 Douleur chronique

La prévalence de la douleur chronique augmente avec l'âge : 50 % des personnes âgées vivant à domicile souffrent de cette pathologie. Ce pourcentage peut atteindre 80% lorsque les personnes vivent en institution ([Gagliese and Melzack, 1997](#); [Gibson, 2007](#)). Les causes les plus fréquentes de leur douleur sont des troubles musculo-squelettiques. Les autres causes incluent la neuropathie virale (e.g. névralgie post-herpétique), tumorale (e.g. névralgie causée par compression, infiltration) et métabolique (e.g. diabète) ([Freedman, 2002](#)). La prévalence des douleurs articulaires et des douleurs des membres inférieurs continue à augmenter au-delà de 65 ans. Par contre, la prévalence des autres types de douleurs chroniques (e.g. céphalées, douleurs viscérales) semble rester inchangée chez les personnes âgées par rapport aux jeunes ([Helme and Gibson, 2001](#)). Il a été montré que l'augmentation de la prévalence des douleurs chroniques avec l'âge serait notamment due à une plus grande vulnérabilité des personnes âgées à des pathologies chroniques qui peuvent induire de telles douleurs ([Persons, 2002](#)). Cependant, des études plus récentes suggèrent qu'en dehors des pathologies qui génèrent la douleur, les modifications du système nerveux central liées à l'âge pourraient contribuer à une perception et une modulation altérée de la douleur chez les seniors et entraîner une augmentation de prévalence de la douleur chronique ([Farrell, 2012](#); [Karp et al., 2008](#)).

En résumé, ces résultats semblent révéler deux perspectives apparemment divergentes : le vieillissement émousse la perception de la douleur mais augmente la prévalence des plaintes de la douleur. Les études expérimentales peuvent nous fournir une meilleure compréhension sur cette contradiction de la perception entre la douleur aiguë et chronique, notamment par une exploration des mécanismes périphériques et centraux de la perception de la douleur chez les sujets âgés. Les études chez les seniors sains permettent d'éviter les facteurs confondants potentiels, tels que les comorbidités des douleurs cliniques (e.g. la dépression, les troubles cognitifs, les pathologies chroniques, etc.).

1.4.2 Modification de la perception de la douleur : approche expérimentale

1.4.2.1 Les seuils de sensibilité de la douleur

Le seuil de sensibilité de la douleur correspond à la plus faible intensité de stimulation provoquant une sensation douloureuse. Il a été montré que le seuil de la douleur augmente de manière systématique avec l'âge ([Farrell, 2012](#); [Gibson and Farrell, 2004](#); [Lautenbacher, 2012](#)). Des variations individuelles sont observées lorsque différentes modalités de stimulation sont utilisées (thermique, mécanique, électrique, chimique, ischémique, etc.). Ainsi, l'augmentation du seuil liée à l'âge est plus marquée dans le cas d'une douleur thermique (i.e. laser) et apparaît légèrement plus forte chez les femmes que chez les hommes en moyenne ([Lautenbacher, 2012](#)).

Lors de travaux précédents, notre équipe a étudié l'origine de cette l'augmentation du seuil de douleur chez les personnes âgées. D'abord, Kemp et coll. ont vérifié que des modifications tissulaires (i.e. conductance de la peau) ne sont pas à l'origine de cette augmentation des seuils de sensibilité dans les études de douleur expérimentale ([Kemp et al., 2014a](#)). Au niveau des fibres, de nombreuses études ont notamment mis en évidence une diminution de la densité des fibres sensorielles au cours du vieillissement ([Besne et al., 2002](#); [Drac et al., 1991](#)). L'augmentation du seuil de douleur chez les personnes âgées est considérée comme ayant une origine périphérique, non seulement due à la densité mais aussi au fonctionnement des fibres nociceptives. En effet, il a été montré que seules les fibres myélinisées (fibres A δ) semblent altérées par le vieillissement. Aussi bien les indicateurs psychophysiques qu'électro-physiologiques de la perception douloureuse varient avec l'âge lorsque les intensités des stimulations sont dans les plages d'activations des fibres A δ . Pour de faibles intensités thermiques, activant les fibres non-myélinisées (fibres C), les mesures psychophysiques et électrophysiologiques ne diffèrent pas entre les deux groupes d'âge ([Chakour et al., 1996](#); [Kemp et al., 2014b](#)).

1.4.2.2 Les seuils de tolérance à la douleur

Lorsque l'on regarde l'effet de l'âge sur les seuils de tolérance à la douleur, les résultats divergent. Pour le seuil de tolérance à la douleur phasique, certains auteurs ne trouvent pas de liens à l'âge ([Riley et al., 2014](#)). Ces auteurs observent une tolérance à la douleur

thermique (chaude et froide) identique chez les sujets jeunes et âgés. D'autres auteurs observent une diminution de la tolérance à la douleur phasique aussi bien pour des stimulations électriques ([Neri and Agazzani, 1984](#)) que mécaniques (pression et ischémie) ([Edwards and Fillingim, 2001a](#)). Essentiellement, deux revues de méta-analyses sont en accord et suggèrent une tendance de diminution des seuils de tolérance à douleur phasique avec l'âge ([Gibson and Farrell, 2004](#); [Lautenbacher, 2012](#)).

L'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur tonique est peu étudié à ce jour. La douleur tonique a été communément induite par la procédure d'immersion dans l'eau froide, nommé « cold-pressor test » (CPT). Les résultats suggèrent que le seuil de tolérance à la douleur froide diminue avec l'âge ([Walsh et al., 1989](#)), bien que d'autres auteurs ne trouvent pas de variation avec l'âge ([Neziri et al., 2011](#)). Cependant, ce paradigme ne serait pas adéquat pour évaluer l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. En effet, le CPT a été initialement conçu comme un test de provocations cardiovasculaires cliniques pour identifier la pression artérielle et la fréquence cardiaque activé par la stimulation froide ([Wolf and Hardy, 1941](#)). Ces réactions cardiovasculaires induites par le CPT semblent réduire avec l'âge ([Jingu et al., 1989](#); [Muller et al., 2013](#)) d'une part, d'autre part, elles entraîneraient une sensibilité réduite à la douleur ([Randich and Maixner, 1984](#)). Ainsi, ce facteur pourrait biaiser l'effet de l'âge sur le seuil de tolérance. Un autre modèle de douleur tonique a été proposé plus récemment, et est induit par la chaleur (e.g. thermodes de contact, eau chaude). Ce modèle induit des effets similaires au CPT et a une validité et une valeur test/retest identique à celui-ci. De plus, il induit peu de facteurs cardiovasculaires qui peuvent être confondants. ([Naert et al., 2008](#); [Streff et al., 2010](#)). Cependant, peu d'études ont essayé d'évaluer l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur en utilisant une exposition prolongée à la chaleur.

En considérant l'ensemble des effets de l'âge sur la sensibilité à la douleur phasique et sur la tolérance à la douleur phasique ou tonique, nous observons une contradiction pour ce qui est du seuil de la perception de la douleur induite expérimentalement. C'est à dire que les séniors montrent un seuil de sensibilité élevé, mais une tolérance réduite à la douleur. Les résultats des études sur l'animale présentent également cette contradiction. En effet, les animaux âgés ont montré une diminution des réflexes nociceptifs induits par un stimulus phasique, démontrant une moindre sensibilité à la

douleur. Au contraire, dans le cas d'une douleur tonique provoquée par la lésion de nerfs chez des rats âgés, on observe une augmentation du nombre et de la taille des cellules des ganglions rachidiens ainsi qu'un ralentissement de la récupération chez ces animaux ([Gagliese and Melzack, 2000](#)). Ceci indique que les animaux âgés montrent des réponses physiologiques à la douleur tonique plus importantes et prolongées, ce qui entraînerait une moindre tolérance. Ces résultats expérimentaux chez les animaux et chez les seniors sains sont en accord avec les observations cliniques des deux différents types de douleur (i.e. aiguë vs. chronique). En effet, l'élévation du seuil de douleur aiguë chez les seniors serait principalement causée par une diminution de la densité et du fonctionnement des fibres nociceptives. La diminution de la tolérance à la douleur, quant à elle, serait une explication à la haute prévalence de la douleur chronique dans la population âgée. Par conséquent, la tolérance à la douleur semble être un modèle fiable pour étudier les mécanismes de la douleur chronique ([Chen et al., 1989](#); [Naert et al., 2008](#)).

Les origines des altérations du seuil de tolérance au cours du vieillissement semblent relever de mécanismes différents de ceux responsable de l'élévation du seuil de sensibilité. Il a été mis en évidence que la tolérance à la douleur est déterminée par une interaction entre la sensibilité et la modulation de la douleur ([Zheng et al., 2014](#)). La modulation de la douleur relève majoritairement de mécanismes médullaires et supra-médullaires telle que l'antalgie endogène ([Zheng et al., 2014](#)) mais également de fonctions cognitives telle que la fonction d'inhibition ([Karsdorp et al., 2013](#); [Oosterman et al., 2010](#)). Le seuil de sensibilité devant plus élevé chez les seniors, une diminution de leur tolérance de la douleur pourrait être due à des altérations des fonctions de modulation de la douleur ([Lautenbacher, 2012](#)).

1.4.3 Modification de la modulation de la douleur

Beaucoup d'études sur les modifications de la modulation de la douleur chez la personne âgée ont utilisé des paradigmes de type « bottom-up » : le CIDN et les SR. Cependant, il y a peu d'étude sur les paradigmes de type « top-down ».

Dans le test de CIDN (voir section 1.2.2.1), il est demandé aux participants d'estimer leur niveau de douleur (i.e. douleur testée) avant et pendant, ou après, une deuxième douleur tonique (i.e. douleur conditionnée). Chez les sujets jeunes, le CIDN est efficace,

car on observe une diminution de l'intensité perçue de la douleur testée pendant ou après la douleur conditionnée. Cependant, chez les seniors cet effet de la douleur conditionnée sur les seuils de douleur thermique et/ou électrique testée subséquent est nettement moins prononcé ([Edwards et al., 2003](#); [Lariviere et al., 2007](#); [Marouf et al., 2014](#); [Riley et al., 2010](#); [Washington et al., 2000](#)). De plus, il a été démontré que dans certains cas l'effet inhibiteur de la douleur est même inversé chez les seniors. En effet, au lieu réduire la perception de la douleur testée, la douleur conditionnée peut renforcer l'intensité perçue de la douleur testée, donc provoque un effet d'amplification ([Edwards et al., 2003](#); [Riley et al., 2010](#)).

Cependant, les modifications liées à l'âge évaluées par un autre paradigme « bottom-up » - la sommation temporelle des stimuli répétitifs (SR) - sont moins systématiquement observées dans les différentes études. En effet, le paradigme des SR peut provoquer une augmentation de la douleur ressentie à cause de l'excitation des neurones nociceptifs au niveau de la moelle épinière. Certaines études ont montré que l'augmentation du ressenti de la douleur en réponse à des SR thermiques était plus importante chez les seniors que chez les sujets jeunes ([Edwards and Fillingim, 2001b](#); [Farrell and Gibson, 2007](#); [Lautenbacher et al., 2005](#)), suggérant une sensibilisation médullaire élevée. En revanche, d'autres études ne corroborent pas cette augmentation chez les seniors quand les stimuli sont appliqués sur des extrémités ([Harkins et al., 1996](#)) et quand les stimuli sont mécaniques ([Lautenbacher et al., 2005](#)). Ceci pourrait s'expliquer par un déclin fonctionnel des récepteurs et/ou des fibres périphériques au cours du vieillissement.

En résumé, la modulation inhibitrice de la douleur semble moins efficace chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Autrement dit, le seuil d'inhibition de la douleur semble plus élevé chez les seniors. Lautenbacher (2012) a proposé un modèle des mécanismes en jeu dans les modifications des seuils de la douleur avec le vieillissement (Figure 10). Les seuils d'excitation et d'inhibition seraient augmentés avec l'âge, mais à des degrés différents : l'augmentation du seuil inhibiteur serait plus importante, ce qui entraîne un déséquilibre en faveur des processus excitateurs. Les seniors seraient moins sensibles à des douleurs aiguës / phasiques, mais lors d'une exposition prolongée à une stimulation douloureuse, une insuffisance de l'inhibition de la douleur entraînerait une amplification de la douleur et la rendrait plus difficile à supporter par les seniors.

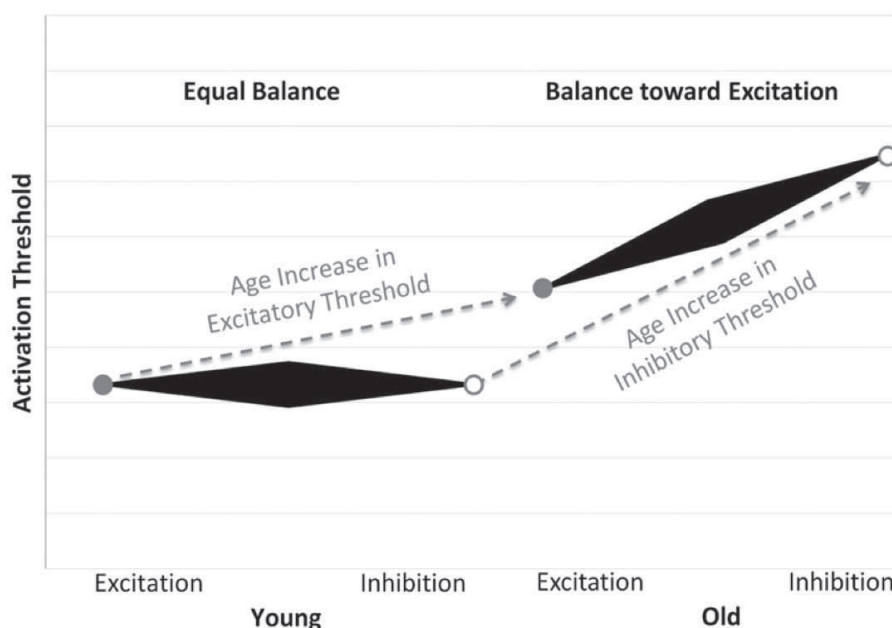


Figure 10. Le modèle de l'intégration des processus de la douleur et sa modification liée à l'âge.
(Extrait de : *Experimental approaches in the study of pain in the elderly*. Pain medicine, 2012)

Le mécanisme sous-jacent de ces déclin fonctionnels de modulation au cours du vieillissement est encore loin d'un consensus.

Des études sur des animaux ont montré un déclin général lié à l'âge dans le système opioïdes dépendant. En effet, les systèmes inhibiteurs de la douleur peuvent être classés en opioïdes dépendant et non-opioïdes dépendant, qui fonctionnent par l'intermédiaire des neurones et des mécanismes hormonaux respectivement. Il a été montré un effet de l'âge sur les μ - et δ - récepteurs opioïdes au niveau médullaire et cérébral chez les rongeurs ([Crisp et al., 1994](#); [Zubieta et al., 2001](#)). Leur fonctionnement d'adaptation opéré par le system opioïde est réduit ([Girardot and Holloway, 1985](#)). Toutefois, les comparaisons entre animaux et humains doivent être faites avec beaucoup de prudence car dans les modèles animaux, il est difficile de distinguer la nociception de la douleur.

Bien que les études chez l'homme aient observé des dysfonctionnements de la modulation de douleur au niveau comportemental, les mécanismes sous-jacents restent à explorer. Par exemple, les causes pourraient être un dysfonctionnement du système modulateur opioïdes dépendant au niveau médullaire, mais également des modifications cérébrales qui opèrent au cours du vieillissement. Les études chez les

patients âgés souffrant de douleurs aiguës ou chroniques, ont montré des corrélations entre leur niveau cognitif et leur état clinique de douleur ([Lee et al., 2010](#); [Oosterman et al., 2013](#)). Cependant, étant donné que la douleur chronique entraîne également des modifications cérébrales importantes, il est difficile d'isoler l'effet de l'âge sur la douleur. Dans une étude récente menée chez des séniors en bonne santé, des auteurs ont observé que l'effet de CIDN était corrélé positivement à l'inhibition cognitive sous-tendue par le cortex frontal ([Marouf et al., 2014](#)). Une autre étude a montré que le CPF a été fortement sollicité pendant la phase de douleur tonique, indiquant que cette région joue un rôle important pour induire l'effet de CIDN ([Schulz et al., 2015](#)). Ces études préliminaires suggèrent que le déclin fonctionnel au niveau cérébral lié à l'âge, particulièrement dans le réseau frontal, pourrait contribuer à une modulation moins efficace de la douleur dans le vieillissement normal. Néanmoins, cette étude a seulement mesuré les paramètres comportementaux et une corrélation ne peut pas être interprétée comme un lien causal. Donc des études d'imagerie ou longitudinales supplémentaires seront nécessaires pour explorer l'origine de ces altérations de la modulation de la douleur liées à l'âge.

1.5 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

La douleur chronique est à ce jour un problème majeur de santé mondiale auquel la population âgée montre une vulnérabilité toute particulière. De nombreuses études ont montré une modification de la perception de la douleur au cours du vieillissement. En observation clinique, le vieillissement émousse la perception de la douleur aiguë mais augmente la prévalence de la douleur chronique. Les études expérimentales sur la douleur phasique ont montré une augmentation des seuils de la sensibilité à la douleur chez les seniors, provoquée principalement par une diminution de la densité et par des dysfonctionnements des fibres nociceptives myélinisées (i.e. fibres A δ). Cependant, cette insensibilité à la douleur ne peut pas expliquer une diminution de la tolérance à la douleur et une augmentation de la prévalence de la douleur chronique au cours du vieillissement. Il a été suggéré que la modulation déficitaire de la douleur peut prédire le développement de douleurs chroniques. Ainsi, elle joue un rôle essentiel dans la tolérance à la douleur tonique dans un contexte expérimental. Nous supposons que le dysfonctionnement de la modulation de la douleur au cours du vieillissement normal pourrait traduire une tolérance réduite à la douleur et avoir pour conséquence des risques élevés de développer une douleur chronique chez les seniors. Actuellement, les mécanismes sous-jacents à ces déclin fonctionnels sont encore loin d'un consensus.

En raison des altérations cérébrales importantes que l'on peut observer dans le vieillissement normal, notamment dans les réseaux frontaux, nous émettons l'hypothèse que ces modifications des réseaux frontaux entraînent, au moins partiellement, un déclin fonctionnel de la modulation de la douleur.

Dans la présente étude, nous avons évalué, dans un premier temps, le lien entre une des fonctions frontales – la fonction d'inhibition - des sujets âgés et leur tolérance à la douleur tonique. Nous avons émis l'hypothèse que si un tel lien existe, la résistance à la douleur serait corrélée aux tests sous-tendus par les fonctions exécutives des réseaux frontaux.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les effets de l'âge sur la modulation « top-down » par une double tâche : les sujets devaient effectuer une tâche cognitive lors d'une exposition prolongée à une stimulation douloureuse (douleur tonique). Nous avons également évalué le lien entre les fonctions exécutives (i.e. l'inhibition et le mémoire de travail) et la douleur ressentie pendant la distraction. Avec le vieillissement,

les effets analgésiques par la distraction seraient réduits et liés à un moindre fonctionnement des réseaux frontaux.

Enfin, nous avons vérifié le lien causal entre les modifications des réseaux frontaux et le un moindre fonctionnement de la modulation de la douleur. Pour cela, nous avons regroupé les sujets âgés selon qu'ils avaient de fortes vs faibles performances cognitives en nous basant sur des tests sollicitant spécifiquement les réseaux frontaux. Nous avons comparé les performances ainsi que les activités cérébrales lors du test de tolérance à la douleur entre ces deux sous-groupes séniors et un groupe de sujets jeunes. Nous supposons que leur tolérance à la douleur et les activités cérébrales sont différentes en fonction de leurs performances cognitives, particulièrement les fonctions exécutives. De plus, fort du constat que les fonctions émotionnelles sollicitent également les réseaux frontaux, nous avons exploré leur rôle dans la tolérance à la douleur chez les personnes âgées.

2. METHODOLOGIE

Cette section décrit, pour l'ensemble des expériences, les modèles utilisés pour l'exploration des mécanismes de la douleur, les techniques d'enregistrements et d'analyses des données EEG ainsi que les analyses statistiques utilisées. Nous décrivons également les méthodes d'évaluations des fonctions cognitives et émotionnelles.

1.6 PARTICIPANTS

Nous avons constitué un groupe de sujets jeunes, âgés de 18 à 30 ans, et un groupe de seniors, âgés de 60 ans ou plus. Préalablement à leur participation à une ou plusieurs de nos expérimentations, tous les participants ont suivi un examen médical. Celui-ci avait pour but de déterminer s'ils répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Nous avons exclu les sujets souffrant d'affections qui peuvent avoir un impact sur la perception de la douleur telles des neuropathies périphériques, une sclérose en plaques, un diabète, des lésions cérébrales ou des troubles psychiatriques. Nous avons également exclu les sujets qui ont déclaré avoir souffert d'une douleur dont la durée était supérieure à 3 mois (i.e. la douleur chronique). Les seniors ont complété un questionnaire (DALLAS) ([Lawlis et al., 1989](#)) qui évalue l'intensité de douleurs occasionnelles (e.g., maux de tête, lombalgie). Les sujets qui souffraient de douleurs occasionnelles sévères ont été exclus de l'étude. De même, les personnes suivant un traitement médicamenteux susceptible d'altérer la cognition (e.g. psychotropes, antihistaminiques) ou la perception de la douleur (e.g. antalgiques, statines) n'ont pas été incluses dans l'étude. Tous les participants ont eu un examen visuel et auditif (visiotest et audiogramme). Les participants seniors ont eu une évaluation de leur niveau cognitif à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE) afin d'écarter toute suspicion de pathologie neurodégénérative (score total < 27).

L'ensemble des protocoles présentés ci-dessous a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Est II. Tous les participants ont donné leur consentement écrit et éclairé avant toute participation à l'une ou plusieurs des expérimentations.

1.7 LES MODELES DE DOULEUR TONIQUE

Pour l'ensemble des expériences, nous avons utilisé un modèle expérimental de douleur tonique thermique, consistant en une exposition temporaire de la main à de l'air chaud ou froid. Les stimulations thermiques ont été réalisées grâce à un caisson hermétique dans lequel la température de l'air peut être régulée entre -5.0 ± 0.5 °C et 80.0 ± 0.5 °C (Figure 11).



Figure 11. Test de douleur tonique thermique

Contrairement aux dispositifs de contact également employés dans le cadre de modèles expérimentaux de douleur tonique, cette approche permet d'éviter la stimulation concomitante des récepteurs tactiles cutanés et elle permet de stimuler spécifiquement les thermorécepteurs.

Les participants plaçaient leur main gauche dans le caisson, en ayant pour consigne de la maintenir ouverte et immobile le plus longtemps possible à l'intérieur du dispositif. Il leur était demandé de se concentrer sur les sensations perçues au niveau de leur main, afin de signaler l'instant à partir duquel la stimulation était perçue comme douloureuse (seuil de sensibilité). La stimulation prenait fin lorsque la douleur perçue par les participants était qualifiée d'intolérable (seuil de tolérance). La température cutanée des participants était mesurée en continu au cours du test à l'aide d'un capteur "thermocouple de type J" collé sur le dors de la main. Ce capteur était connecté à un amplificateur qui était relié à un ordinateur pour visualiser la température en temps réel et l'enregistrer.

La douleur perçue par les participants a été évaluée par plusieurs indicateurs.

- La résistance à la douleur a été évaluée en retranchant la période de temps précédent l'atteinte du seuil de douleur à la durée totale d'exposition à la stimulation.
- Les composantes sensori-discriminative (l'intensité) et affectivo-émotionnelle (le désagrément) de la douleur ont été estimées grâce à des échelles visuelles analogiques (EVA). Les participants devaient quantifier l'intensité de la douleur perçue de « aucune douleur » à « douleur intolérable », et le désagrément ressenti de « aucun désagrément » à « extrêmement désagréable ». L'échelle visuelle a été informatisée et numérisée de 0 (e.g. aucune douleur) à 100 (e.g. douleur intolérable). Cette quantification n'apparaissait pas sur l'écran d'ordinateur (Figure 12).

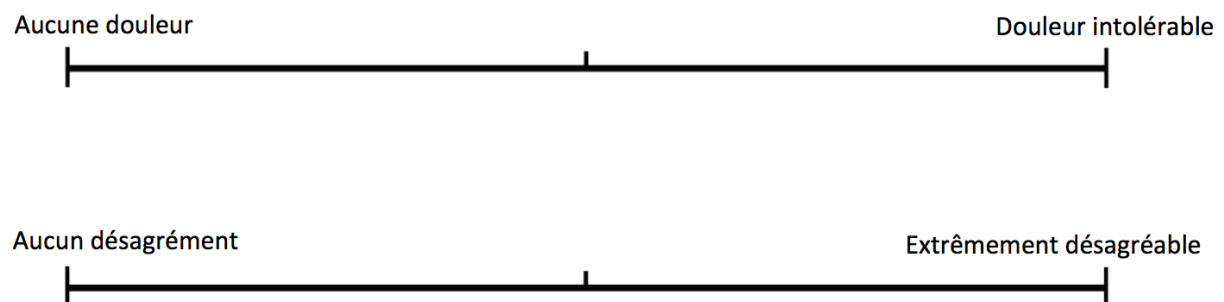


Figure 12. Echelles visuelles analogiques (EVA) de douleur et d'agrément

L'attitude personnelle envers la douleur a été évaluée chez les participants par des questionnaires de peur et d'anxiété associées à la douleur. Dans nos expériences, nous avons utilisé le Fear of Pain Questionnaire (FPQ) ([Asmundson et al., 2008](#)) et le Pain Catastrophizing Scale (PCS) ([French et al., 2005](#)).

1.7.1 Douleur tonique provoquée par le froid

Lors de notre première expérience, nous avons utilisé le dispositif de stimulation décrit ci-dessus pour établir un modèle de douleur tonique provoquée par le froid. Ce modèle était similaire à celui de la « cold pressor task (CPT) », mais les stimulations étaient

réalisées avec de l'air froid (i.e. à une température de -5.0 ± 0.5 °C) plutôt qu'avec de l'eau froide. La stimulation douloureuse était arrêtée à la demande du participant, ou lorsque la température de la peau atteignait 6 °C, afin de prévenir l'apparition de lésions cutanées causées par le froid.

1.7.2 Douleur tonique provoquée par la chaleur

Dans les expériences suivantes, nous avons élaboré un nouveau modèle expérimental de douleur tonique induite par la chaleur. Ce modèle nous a permis de nous affranchir de certaines limitations du modèle de douleur tonique induite par le froid. En effet, le froid peut provoquer des réactions cardiovasculaires associées à une réduction de la sensibilité à la douleur ([Randich and Maixner, 1984](#)). Dans le modèle de douleur tonique provoquée par la chaleur, les stimulations étaient réalisées par une exposition à de l'air à une température de 70.0 ± 0.5 °C dans l'expérimentation 2 et de 60.0 ± 0.5 °C dans les expérimentations 3 et 4. La stimulation était arrêtée à la demande du participant, ou lorsque la température de la peau atteignait 45 °C, afin de prévenir la survenue de blessures causées par la chaleur.

1.8 LES ÉVALUATIONS DES FONCTIONS COGNITIVES ET ÉMOTIONNELLES

Nous souhaitons déterminer si l'efficacité des processus impliqués dans la modulation de la douleur est liée à l'efficacité des fonctions cognitives et émotionnelles. Dans ce but, nous avons effectué des évaluations neuropsychologiques chez des sujets âgés afin de réaliser des analyses corrélationnelles entre les performances aux épreuves cognitives et émotionnelles et les indices de la douleur.

Dans les deux premières expérimentations, nous nous sommes focalisés sur deux fonctions exécutives : l'inhibition et la mémoire de travail. Les détails des tâches expérimentales sont décrits dans la partie Expérimentations. Dans la troisième expérience, nous avons constitué deux groupes de sujets âgés présentant respectivement des performances cognitives élevées et faibles. Ces participants ont été sélectionnés sur la base de leurs scores à des épreuves neurocognitives parmi une cohorte de 500 séniors ayant bénéficié d'un bilan neuropsychologique complet. Cette évaluation comprenait une évaluation de l'efficacité cognitive générale, de la mémoire épisodique, des fonctions exécutives, des fonctions visuo-spatiales et du langage. Nous

nous sommes particulièrement intéressés aux tests évaluant les fonctions exécutives (e.g. inhibition, mémoire de travail, flexibilité mentale, attention sélective, initiation, etc.), car ils permettent d'évaluer le fonctionnement des réseaux frontaux.

Nous avons également évalué la reconnaissance des émotions faciales en administrant le test d'Ekman, décrit dans l'expérimentation 4.

1.9 ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique basée sur des mesures directes de différences de potentiels recueillis par le biais d'électrodes placées sur le scalp du sujet. Elle permet la transcription, sous forme d'un tracé, des variations des activités cérébrales au cours du temps. Les activités neuronales enregistrées par EEG ont une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. En revanche, sa résolution spatiale est relativement faible. Néanmoins, grâce à des méthodes mathématiques élaborées, des analyses de localisation de source d'EEG ont été développées, et permettent d'améliorer la résolution spatiale comparativement à celle de l'EEG traditionnel.

L'EEG a été enregistré par le système d'acquisition Biosemi® au moyen de 32 électrodes actives Ag/AgCl disposées selon le système standardisé 10/20 (Figure 13).

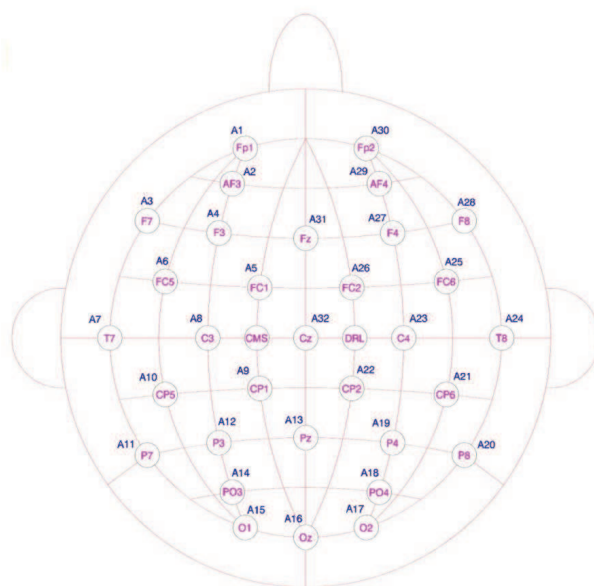


Figure 13. Emplacement des 32 électrodes sur le scalp des

participants selon le système standardisé 10/20. L'électrode CMS correspond à la référence commune et l'électrode DRL est une électrode passive reliée à la terre.

Le signal EEG était référencé par rapport à deux électrodes bipolaires placées sur les lobes des oreilles gauche et droite. La fréquence d'échantillonnage était de 512 Hz avec un filtrage par bande passante de 0.1 à 100 Hz. Les électrodes bipolaires des électrooculogrammes (EOG) horizontaux étaient placées sur les tempes gauche et droite, tandis que celles des EOG verticaux étaient disposées au-dessus et en-dessous de l'œil droit. Durant les tâches expérimentales, les participants avaient pour consigne de regarder dans l'axe central et de minimiser les mouvements oculaires, afin de réduire la présence d'artefacts lors de l'enregistrement de l'activité EEG. Le rejet d'artefacts oculaires était basé sur un seuil d'amplitude des dérivations bipolaires de $\pm 100\mu\text{V}$. Le signal brut était traité au moyen du logiciel Vision Analyzer®.

Dans les expériences 1 et 2, nous avons mesuré les activations cérébrales au cours des tâches évaluant les fonctions exécutives par l'analyse des potentiels évoqués (PE). La technique des PE repose sur l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale produite par de larges populations de neurones au moment de la présentation d'un stimulus. Cette technique consiste à moyenner un grand nombre de portions de tracés obtenus lors de la répétition du stimulus d'intérêt. Le tracé obtenu est appelé « la grande moyenne » et représente la réponse neuronale provoquée par la stimulation, isolée du bruit de fond de l'activité EEG. Une grande variété de potentiels évoqués, nommés également « composantes », est en relation avec des processus cognitifs. Une composante se définit par la polarité du tracé (Négative ou Positive) et par sa latence. La latence correspond au délai après la stimulation auquel culmine l'onde du potentiel (Figure 14). Les méthodes de détection et d'analyses des composantes évoquées seront présentées pour chaque expérience.

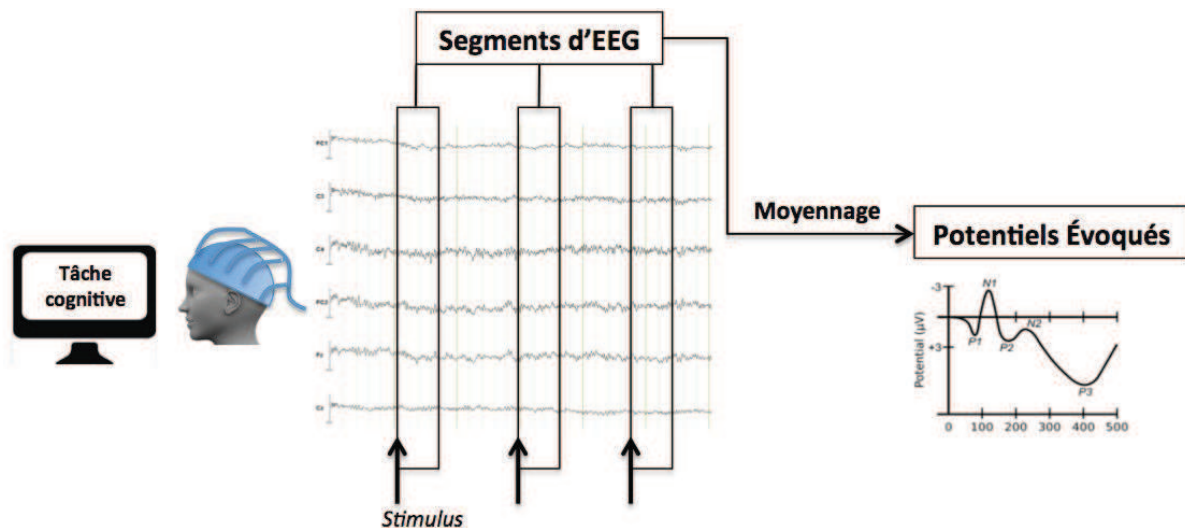


Figure 14. Procédure de segmentation et de moyennage de l'activité cérébrale consécutive à un stimulus pour obtenir des PEs cognitifs.

Dans l'expérience 3, nous avons mesuré les réponses cérébrales à la douleur tonique par l'analyse des puissances spectrales et une analyse de reconstruction de source du signal EEG (Figure 15). Les puissances spectrales ont été obtenues en appliquant la transformation de Fourier, qui permet de convertir les signaux du domaine temporel en des signaux du domaine fréquentiel. La densité spectrale de puissance (DSP) définit la puissance des bandes de fréquence delta (1-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (12-30 Hz) et gamma (> 30 Hz) par rapport à la puissance du spectre total. Nous avons également réalisé des analyses de localisation de sources avec le logiciel LORETA (abréviation en anglais de « Low Resolution Electromagnetic Tomography »). Pour identifier les structures cérébrales sollicitées lors de la douleur tonique, nous avons utilisé la méthode LORETA ([Pascual-Marqui et al., 1994](#)) (LOW Resolution Electromagnetic Tomography). Cette technique d'imagerie fonctionnelle permet de proposer une solution au problème indirect, c'est-à-dire de déduire la localisation dans un espace tridimensionnel d'une ou de plusieurs sources à l'origine de l'activité électrique enregistrée à la surface du scalp. L'algorithme utilisé par LORETA consiste à considérer l'ensemble des combinaisons de générateurs possibles pouvant être à l'origine du schéma de l'activité électrique enregistrée à la surface du scalp. L'algorithme retiendra la source présentant le minimum de fluctuations spatiales et temporelles du courant des générateurs vers le scalp. Pour cette étude, nous avons utilisé la version sLORETA ([Pascual-Marqui et al., 1994](#)) (standardized LORETA) qui permet, grâce à un modèle tridimensionnel de cerveau standardisé, de visualiser les sources génératrices

de courant([Fuchs et al., 2002](#)) et de les localiser selon les coordonnées établies dans l'atlas du cerveau humain de Talairach([Talairach and Tournoux, 1988](#)). Les coordonnées des électrodes EEG ont été corrigées pour correspondre à une géométrie sphérique réaliste selon la méthode de Towle et al. (1993)([Towle et al., 1993](#)). Basé sur l'atlas numérisé par IRM du Centre d'Imagerie Cérébrale McConnel de l'Institut Neurologique de Montréal (Université de McGill), le modèle de cerveau proposé pour la méthode sLORETA n'inclut un voxel spécifique dans l'espace de solution, que si les trois conditions suivantes sont vérifiées : la probabilité que ce voxel corresponde à de la matière grise est (i) supérieure à 33% ; (ii) supérieure à la probabilité qu'il appartienne à de la matière blanche ; (iii) supérieure à la probabilité qu'il appartienne à du fluide cébrospinal. En conséquence, l'espace de solution est restreint à la matière grise corticale, pour un total de 6430 voxels avec une résolution spatiale de 5 mm.

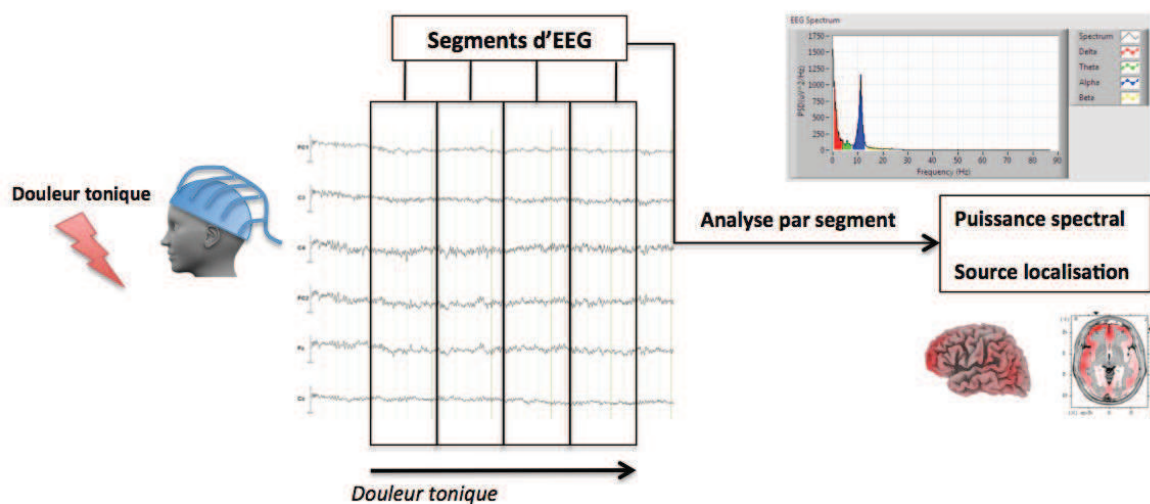


Figure 15. Procédure d'analyse de l'activité cérébrale au cours de la douleur tonique.

1.10 ANALYSES STATISTIQUES

Pour chaque expérience, l'analyse des données a été réalisée au moyen du logiciel STATISTICA version 10 de StatSoft®. Pour les expériences qui étudient le lien entre différentes mesures, le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman a été appliqué pour des analyses paramétriques et non-paramétriques, respectivement. En outre, l'analyse de régressions multiples linéaires a été réalisée afin de contrôler les facteurs confondus dans les analyses corrélationnelles si nécessaire. Pour les

comparaisons entre les jeunes adultes et les seniors, les données comportementales et électrophysiologiques ont été analysées par des ANOVA (analyses de la variance). L'analyse post-hoc de Newman Keuls a été effectuée lorsque les ANOVA révélaient des effets significatifs pour une interaction de facteurs. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses statistiques était de 5%. La correction de Bonferroni sur le niveau de signification a été utilisée pour les facteurs avec plus de deux modalités (e.g. les données de PE pour plusieurs sites).

2.

3. EXPERIMENTATIONS

2.1 EFFET DE L'ÂGE SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR : LIEN AVEC LES FONCTIONS EXÉCUTIVES

2.1.1 Expérience 1 : Tolérance à la douleur et capacités d'inhibition

L'inhibition se réfère à un contrôle volontaire sur les processus mentaux et les réponses motrices non pertinentes, et sollicite des aires cérébrales frontales (e.g. le CPF, CCA ; voir paragraphes 1.3.2.1). L'existence d'un lien étroit entre l'inhibition et la perception de douleur a été démontrée chez de jeunes adultes sains. Chez ces sujets, la résistance à la douleur serait positivement corrélée avec les performances au test de Stroop, évaluant les capacités d'inhibition cognitive ([Oosterman et al., 2010](#)). De plus, des données TEP ont montré que l'activité du CPF est négativement corrélée avec la douleur perçue ([Lorenz et al., 2003](#)). Ces résultats suggèrent que les capacités d'inhibition, sous-tendues par le CPF, seraient impliquées dans les processus de contrôle de la douleur (i.e. stratégies utilisées par un individu pour faire face à la douleur). Ces processus de contrôle font référence aussi bien à des stratégies cognitives (stratégies pour tenter de calmer la douleur) que comportementales (résister plus longtemps à la douleur).

Au cours du vieillissement, l'efficacité des fonctions inhibitrices semble diminuée. Comparativement aux sujets jeunes, les seniors obtiennent des performances déficitaires dans des tests d'inhibition cognitive ([Spieler et al., 1996](#); [Zysset et al., 2007](#)) et motrice ([Sebastian et al., 2013](#)). Ce déclin des capacités d'inhibition serait lié à des modifications structurales et fonctionnelles affectant le CPF au cours du vieillissement ([Pfefferbaum et al., 2013](#); [Raz et al., 1998](#); [Raz et al., 2007](#)). Si le CPF est effectivement impliqué dans les processus de contrôle de la douleur, nous pouvons supposer que la résistance à la douleur sera diminuée chez les seniors. Cependant, la sévérité des modifications structurales des circuits frontaux et de leurs conséquences sur les fonctions cognitives est très variable dans la population des seniors ([Lovden et al., 2013](#); [Moy et al., 2011](#)). Nous pouvons donc supposer que les seniors ayant des capacités d'inhibition préservées pourront mieux tolérer la douleur que ceux présentant des capacités d'inhibition altérées.

L'objectif de cette étude était de vérifier l'existence d'un lien entre la tolérance à la douleur et les capacités d'inhibition chez les seniors sains. Nous avons évalué l'inhibition cognitive avec le test de Stroop, et l'inhibition motrice avec le test de Go/No-go. Durant

la réalisation de ces tâches, nous avons enregistré l'activité cérébrale des participants par EEG et analysé les potentiels évoqués cognitifs, afin d'étudier les mécanismes neuronaux sous-jacents à l'inhibition.

3.1.1.1 Matériel et méthodes

Sujet

Vingt-neuf sujets âgés sains ont participé à cette étude (âge moyen = 67.5 ± 5.6 ans, ratio homme / femme = 14/15).

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales: la tolérance à une douleur tonique provoquée par le froid a été évaluée au cours d'une première session, et les capacités d'inhibition ont été testées durant une deuxième session.

Session 1 : Tolérance à la douleur tonique

La douleur tonique a été provoquée par de l'air froid à une température de $-5.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Les participants devaient maintenir leur main gauche dans un caisson hermétique diffusant de l'air froid jusqu'à ce que la douleur perçue devienne intolérable. Le temps d'exposition à la douleur (TE) a été défini comme le temps d'exposition total, moins la période de temps précédent le seuil de douleur. Cette mesure représentait la réponse comportementale à la douleur. La perception de la douleur a été évaluée par les sujets à l'aide des échelles visuelles analogiques (EVA) sur l'intensité de la douleur perçue et le désagrément associé à la douleur. Ces deux mesures étaient représentatives des jugements subjectifs de la douleur perçue par les participants.

Session 2 : Inhibition cognitive et inhibition motrice

Tests d'inhibition : Le test de Stroop et le test de Go/No-go ont été utilisés pour évaluer l'inhibition cognitive et motrice, respectivement.

Test de Stroop : Ce test se compose de trois parties. (1) Dans une première partie, des rectangles de couleurs (rouge, vert, bleu) sont présentés au participant. Celui-ci a pour tâche de dénommer les couleurs le plus rapidement possible, dans l'ordre de

présentation. (2) Une liste de noms de couleurs imprimés en noir sur fond blanc est présentée au sujet qui doit lire le plus rapidement possible les noms de couleur, dans l'ordre de présentation. (3) Des noms de couleurs, imprimés dans une couleur différente de celle qu'ils identifient (e.g. le mot "vert" imprimé en bleu) sont présentés. Le sujet doit indiquer la couleur dans laquelle le mot est imprimé (Figure 16). Cette troisième partie représente la condition interférente. La réussite à cette tâche nécessite d'inhiber une réponse automatique non pertinente (i.e. la lecture du mot) pour donner la réponse attendue (i.e. la couleur de l'encre)([Bari and Robbins, 2013](#)). Dans la version utilisée dans cette expérience, chaque partie comportait 100 stimuli, le temps alloué à la réalisation de chaque partie était limité à 45 secondes. Le nombre de stimuli correctement dénommés par le sujet dans le temps imparti constituait le score brut à l'épreuve. Ce score était comparé aux normes du test, ajustées en fonction de l'âge du participant, afin de calculer un score standardisé (i.e. score Z) ([Golden, 1978](#)).

Figure 16. Test de Stroop



Test de Go/No-go : Nous avons élaboré une tâche informatisée de Go/No-go. Dans cette tâche, un stimulus Go (lettre « F ») ou No-go (lettre « E ») apparaissait à chaque essai sur un écran d'ordinateur pour une durée de 400 ms. Chaque essai était suivi d'un intervalle inter-stimuli d'une durée aléatoire comprise entre 1800 et 2000 ms. L'ordre d'apparition des stimuli Go et No go était aléatoire. La tâche des sujets consistait à répondre aux stimuli « Go » en appuyant sur la touche « espace » du clavier le plus rapidement possible, et d'inhiber leur réponse aux stimuli « No-go ». Les performances à cette épreuve étaient mesurées par le temps de réaction aux stimuli « Go » et par le nombre d'erreurs. Nous avons distingué différents types d'erreurs : une omission désignait une absence de réponse à un stimulus Go ; une réponse aberrante désignait une réponse tardive à un stimulus Go (i.e. > 600 ms après l'apparition du stimulus) ; une fausse alarme désignait une réponse à un stimulus No Go. Une appréciation de la réponse des sujets apparaissait à l'écran après l'essai d'erreur, afin de les encourager à maintenir un niveau attentionnel constant au cours de la tâche (Figure 17).

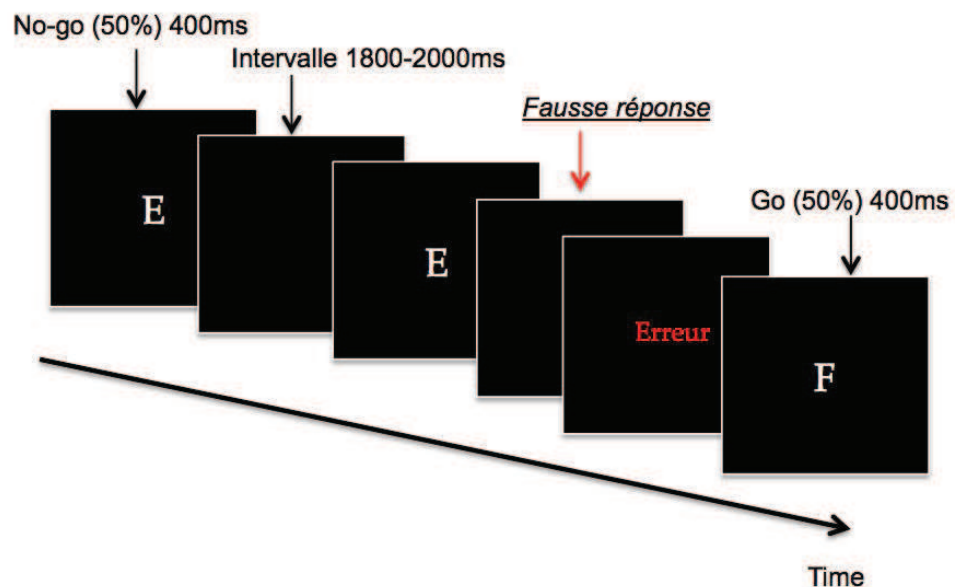


Figure 17. Test de Go/No-go

Analyse des potentiels évoqués : Nous avons analysé des PE pendant le test de Go/No-go. La technique d'enregistrement de l'EEG a été décrite dans la section 2.4. La durée des époques était de 1100 ms (de 100 ms pré-stimulus à 1000 ms post-stimulus). L'exploration visuelle des grandes moyennes a montré que les deux types de stimuli (i.e. Go et No-go) induisaient des composantes N2 et P3. Nous avons effectué une détection de pics pour chacune de ces composantes chez chaque participant. La composante N2

était définie comme l'onde négative d'amplitude maximale apparaissant entre 180 et 400 ms après la présentation du stimulus. La composante P3 correspondait à l'onde positive d'amplitude maximale observée dans la fenêtre temporelle 300-700 ms post-stimulus. La composante N2 a été détectée sur les électrodes Fz et Cz, et la composante P3 a été détectée sur les électrodes Fz, Cz et Pz. Nous avons essentiellement traité les composantes induites par les stimuli « No-go », car elles représentent les réponses cérébrales sous-tendant les processus d'inhibition. En effet, des études antérieures utilisant le paradigme Go/No-go en potentiels évoqués ont montré que la composante N2 induite par les stimuli No-go serait associée à l'évaluation de la difficulté à inhiber une réponse (Benikos et al., 2013; Smith et al., 2008). La composante P3 induite par les stimuli No-go reflèterait quant à elle des processus d'inhibition cognitive et motrice (Benikos et al., 2013; Kok et al., 2004; Smith and Douglas, 2011; Smith et al., 2008).

3.1.1.2 Résultats

Session 1 : Tolérance à la douleur

Trois participants ont été exclus des analyses en raison de réponses aberrantes à la douleur. Un participant n'a signalé aucune douleur alors que sa température cutanée avait atteint le seuil de sécurité fixé (i.e. 6 °C). Deux participants ont maintenu leur main dans le caisson hermétique moins de 2 minutes. Leur température cutanée n'étant pas descendue en dessous de 20°C, il est peu probable que ces sujets aient ressenti de la douleur avant de retirer leur main. Au total, 26 participants ont été inclus dans les analyses statistiques. Le tableau 1 présente le temps d'exposition et l'évaluation de la douleur ressentie (intensité et désagrément) chez ces sujets âgés.

Tableau 1. Temps d'exposition et jugements subjectifs (intensité et désagrément) de la douleur tonique chez 26 sujets âgés

	Médian e	Asymétrie	Etendue
Temps d'exposition (min)	4.53	0.21	0.97 – 8.45
Intensité perçue (0 - 100)	70	-0.81	10 – 100
Désagrément perçu (0 - 100)	99	-1.24	75 – 100

Session 2 : Inhibition cognitive et inhibition motrice

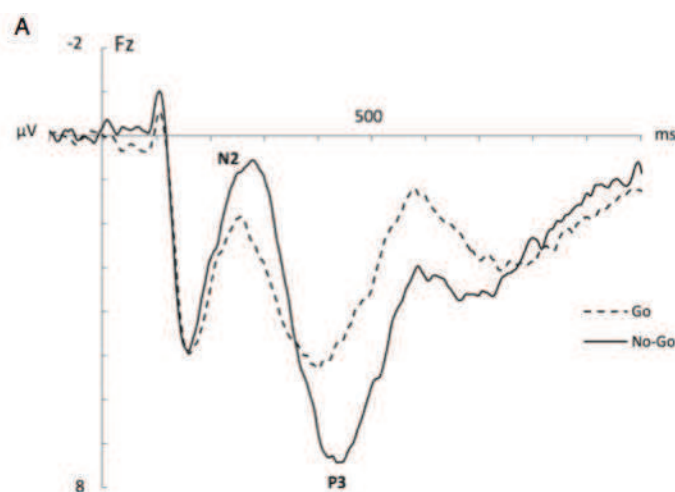
Le score standardisé moyen au test de Stroop était de 0.02 ± 0.28 . Ce score positif indique des performances préservées au test.

Au test de Go/No go, le temps de réaction (TR) aux stimuli Go était de 439.5 ± 5.6 ms. Le taux d'erreur moyen était de 2.13%. Ce taux d'erreur bas peut s'expliquer par un faible niveau de difficulté du test.

Le tableau 2 présente les latences et les amplitudes moyennes des composantes N2 et P3. Les grandes moyennes des potentiels évoqués sont présentées sur la Figure 18. Les analyses statistiques effectuées sur les paramètres de chaque composante révèlent un effet du type de stimulus sur la latence des composantes N2 et P3 pour l'électrode Fz. Les latences sont significativement plus longues pour les stimuli No-go que pour les stimuli Go (N2 : No-go 266.2 vs. Go 242.8 ms, $t = -2.98$; $p = 0.004$; P3 : No-go 450.0 vs. Go 401.8 ms; $t = -3.37$; $p = 0.001$). Nous observons également un effet significatif du type de stimuli sur l'amplitude de la composante P3 sur l'électrode Cz (No-go 11.28 vs. Go 8.12 μV ; $t = -2.65$; $p = 0.01$). Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études précédentes en PE ([Benikos et al., 2013](#); [Bokura et al., 2001](#); [Falkenstein et al., 1999](#); [Pfefferbaum and Ford, 1988](#)), et suggèrent que les processus d'inhibition ont été considérablement sollicités chez les seniors dans cette épreuve.

Tableau 2. Données descriptives (moyenne et écart-type) et résultats du test de Student sur les paramètres des PE pour les deux types de stimuli dans le test de Go/No-go

			Go	No-go	Valeur de <i>p</i>
N2	Latence (ms)	Fz	242.8 (28.5)	266.2 (30.7)	0.004
		Cz	245.7 (49.2)	253.5 (40.2)	0.313
	Amplitude (µV)	Fz	1.68 (2.91)	0.16 (2.85)	0.095
		Cz	-1.94 (3.75)	-1.69 (2.94)	0.771
P3	Latence (ms)	Fz	401.8 (54.6)	450.0 (60.4)	0.001
		Cz	481.6 (79.4)	483.5 (84.9)	0.937
		Pz	455.9 (44.5)	489.7 (86.2)	0.094
	Amplitude (µV)	Fz	7.24 (3.02)	8.25 (3.75)	0.335
		Cz	8.12 (3.92)	11.28 (5.36)	0.010
		Pz	10.21 (3.72)	8.57 (3.36)	0.075



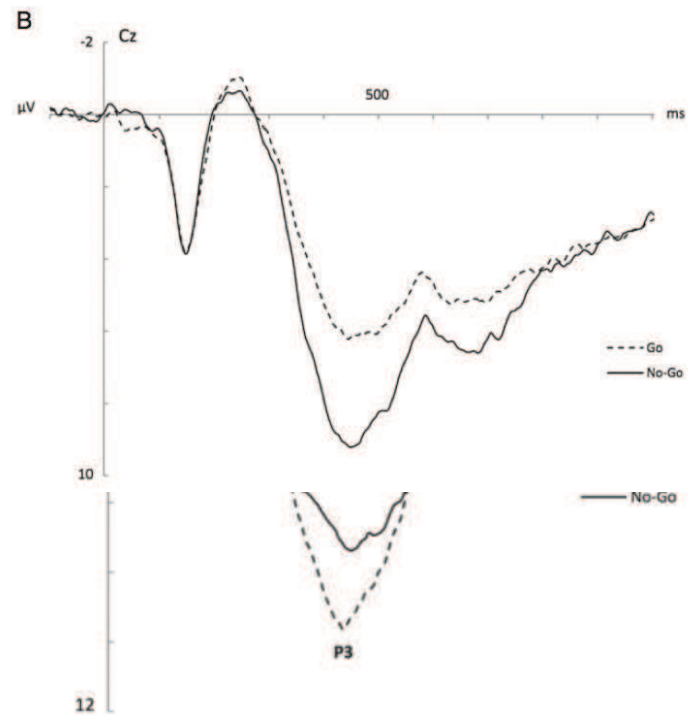


Figure 18. Potentiels évoqués enregistrés sur les électrodes Fz (A), Cz (B) et Pz (C) pour les stimuli Go (ligne pointillée) et No-go (ligne pleine)

Session 3 : Lien entre tolérance à la douleur et capacités d'inhibition

L'ensemble des corrélations entre les mesures de tolérance à la douleur et les mesures des capacités d'inhibition est présenté dans le Tableau 3.

L'inhibition cognitive, évaluée par la tâche d'interférence du test de Stroop, est corrélée positivement à l'intensité perçue de la douleur ($R = 0.48$; $p = 0.014$; Figure 19(A)). Aucune corrélation n'est observée entre la performance au test de Stroop et le temps d'exposition à la douleur ou le désagrément perçu. Il est possible que l'intensité perçue de la douleur ait été influencée par l'anxiété des participants, comme le suggèrent leurs scores aux échelles d'anxiété STAI-S et STAI-T (Tableau 3). Nous avons donc réalisé une analyse de régressions multiples linéaires afin de contrôler l'anxiété comme éventuel facteurs confondant. Les résultats de cette analyse indiquent que les performances au test de Stroop contribuent significativement à l'intensité perçue de la douleur ($\beta = 0.47$; $p = 0.012$; $R^2 \text{ total} = 0.345$). Ces résultats indiquent qu'une performance élevée au test de Stroop est associée à une perception plus intense de douleur.

Les potentiels évoqués induits par les stimuli « No-go » sont significativement corrélés avec le temps d'exposition (TE) à la douleur (Tableau 3). La latence de la composante N2 sur l'électrode Fz est négativement corrélée avec le TE ($R = -0.39$, $p = 0.049$, Figure 19(B)). En outre, l'amplitude de la composante P3 sur les électrodes Cz ($R = 0.39$, $p = 0.058$, Figure 19(C)) et Pz ($R = 0.50$, $P = 0.009$, Figure 19(D)) est corrélée positivement au TE. Ces résultats suggèrent qu'il existe un lien entre l'inhibition motrice et le comportement de résister à la douleur.

Tableau 3. Analyses corrélationnelles entre les mesures de tolérance à la douleur et les mesures des processus d'inhibition.

	Temps d'exposition	Intensité perçue	Désagrément perçu
PE du No-go			
Fz N2 Latence	-0.39 *	-0.08	0.18
Cz N2 Latence	-0.22	-0.25	0.11
Fz N2 Amplitude	0.11	0.22	-0.08
Cz N2 Amplitude	-0.02	0.31	-0.14
Fz P3 Latence	-0.12	0.04	-0.26
Cz P3 Latence	-0.02	-0.18	-0.30
Pz P3 Latence	-0.10	-0.05	-0.06
Fz P3 Amplitude	0.22	-0.07	0.09
Cz P3 Amplitude	0.39	-0.03	0.26
Pz P3 Amplitude	0.50 **	0.22	-0.10
Stroop interférence	0.20	0.48 **	0.08
Age	-0.23	-0.18	0.15
Sexe	-0.27	-0.19	-0.19
Niveau d'études	-0.18	0.02	0.08
Dépression	-0.02	-0.23	-0.03
Anxiété-État	-0.26	-0.36 *	-0.04
Anxiété-Trait	-0.26	-0.34 *	-0.24
Peur de douleur (FPQ)	-0.17	0.05	-0.17

Abréviation : FPQ : Fear of Pain Questionnaire, version français.

Seuil de significativité déterminé après application de la correction de Bonferroni pour des comparaisons multiples:

* Tendances significatives: 0.025 < p < 0.066 pour N2; 0.016 < p < 0.033 pour P3; 0.05 < p < 0.1 pour les autres mesures.

** Significativité: p < 0.025 pour N2; p < 0.016 pour P3; p < 0.05 pour les autres mesures.

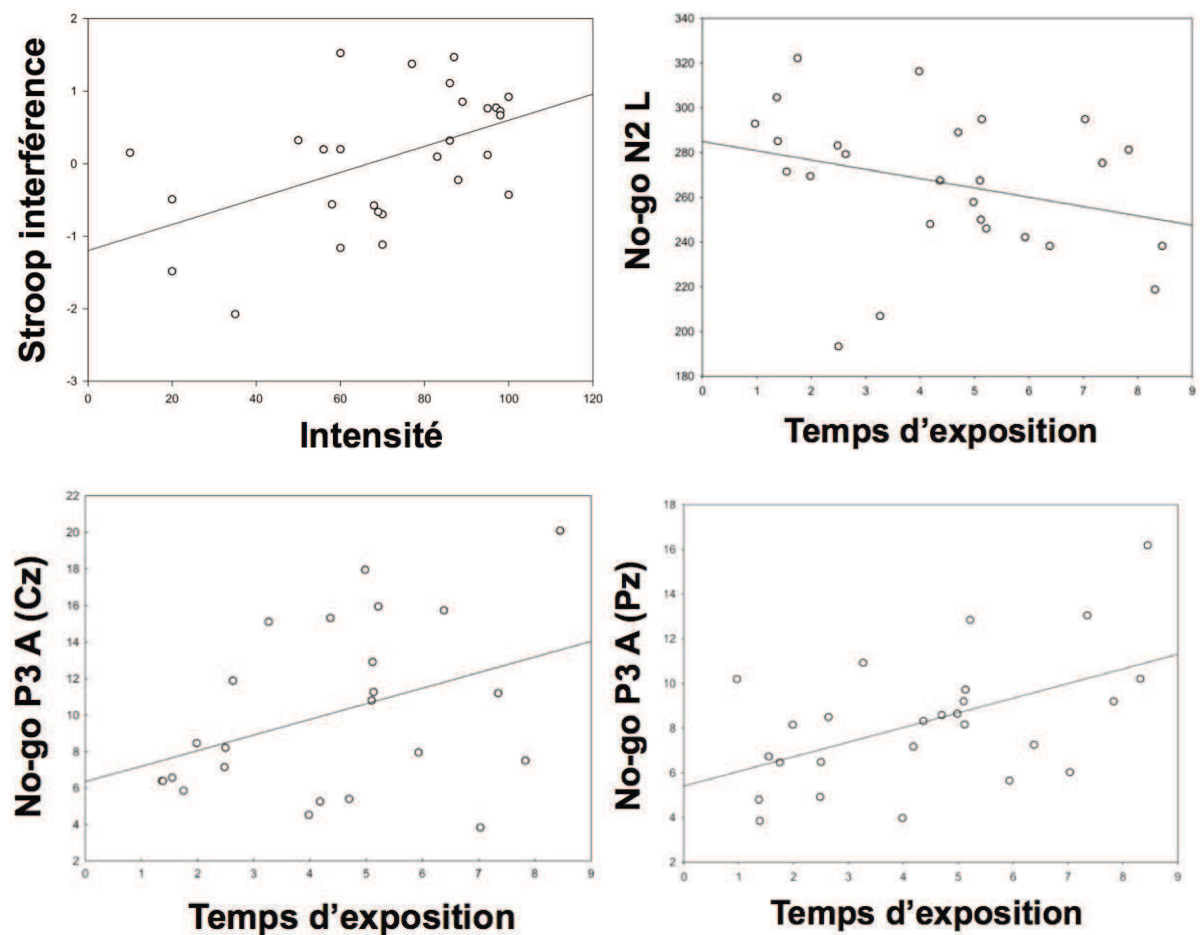


Figure 19. Corrélations significatives entre les mesures d'inhibition et les indices de tolérance à la douleur.

2.1.2 Expérience 2 : Distraction durant une stimulation douloureuse et les fonctions exécutives

Les résultats de l'expérience 1 ont mis en évidence un lien entre la tolérance à la douleur et les capacités d'inhibition cognitive et motrice chez les seniors. La tolérance à la douleur tonique sollicite deux mécanismes de modulation différents. Le contrôle de la douleur provoqué par le paradigme « bottom-up » désigne une inhibition sous-tendue principalement par les structures du tronc cérébrale et de la moelle épinière (voir 1.2.2.1). En revanche, le contrôle de la douleur de type « top-down » désigne une inhibition descendante, qui sollicite essentiellement les régions frontales ([Bushnell et al., 2013](#); [Wiech et al., 2008](#)). Ce type de modulation consiste à employer des stratégies cognitives et émotionnelles afin de calmer la douleur. Le protocole expérimental utilisé dans l'expérience 1 ne permettait pas de mesurer directement l'influence des mécanismes de modulation top-down sur la tolérance à la douleur. L'objectif de cette étude est donc de déterminer si l'altération des fonctions exécutives sous-tendues par les régions frontales est associée à des modifications des mécanismes « top-down » de modulation de la douleur chez les seniors. Nous supposons que l'altération des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal pourrait résulter en une incapacité à employer des stratégies cognitives pour moduler la douleur perçue.

La distraction est une méthode largement utilisée pour induire une modulation « top-down » cognitive ([Bushnell et al., 2013](#)). Elle aurait des effets antalgiques qui seraient dus à une compétition entre le traitement cognitif du stimulus distracteur et celui de la stimulation douloureuse. Cette compétition pourrait s'expliquer par une capacité limitée de notre système attentionnel à traiter plusieurs stimuli simultanément ([Buhle and Wager, 2010](#)). La distraction constituerait un modèle de contrôle conscient de la douleur impliquant le cortex frontal, cette structure faisant également partie du réseau cérébral de l'attention. Au cours du vieillissement, des modifications cérébrales affectent le fonctionnement du cortex frontal (voir 1.3). Nous avons donc émis l'hypothèse que l'effet antalgique de la distraction serait réduit chez les seniors en raison d'une altération fonctionnelle des réseaux frontaux.

Pour étudier le fonctionnement du cortex frontal chez les seniors, nous avons sélectionné deux fonctions exécutives : la mémoire de travail et l'inhibition. Ce choix s'explique par le fait que ces deux fonctions cognitives sont sous-tendues par le lobe

frontal, et qu'elles sont fréquemment altérées au cours du vieillissement (voir 1.3.2.1). Ces deux fonctions joueraient également un rôle dans la modulation de la douleur (voir 1.2.2.2). La mémoire de travail permet le maintien temporaire et l'utilisation d'informations utiles à la réalisation d'une action. La capacité de la mémoire de travail diminue avec le vieillissement. Nous supposons que la diminution des ressources de la mémoire de travail chez les personnes âgées pourrait altérer leur capacité à traiter simultanément une stimulation douloureuse et une distraction, réduisant l'effet analgésique de la distraction. D'autre part, l'inhibition fait référence au contrôle volontaire des processus mentaux, afin d'empêcher les réponses non pertinentes dans une situation donnée. Chez les adultes jeunes, une meilleure capacité d'inhibition se traduirait par une meilleure résistance à la douleur ([Oosterman et al., 2010](#)). L'inhibition étant altérée au cours du vieillissement, nous supposons que les sujets âgés auront plus de difficultés que les jeunes adultes à inhiber la douleur.

Afin de confirmer ces hypothèses, nous avons élaboré une tâche de N-back informatisée pour évaluer la mémoire de travail. La tâche de Go/No-go de l'expérience 1 a été utilisée pour évaluer l'inhibition. Nous avons administré ces deux tâches à des participants jeunes et âgés, et enregistré leur activité cérébrale en EEG lors de la réalisation des épreuves. Les mécanismes neuronaux sous-tendant l'inhibition ont été étudiés par une analyse des potentiels évoqués cognitifs. Nous avons réalisé des corrélations entre les mesures de l'effet de la distraction et les indices d'inhibition et de mémoire de travail (i.e. potentiels évoqués cognitifs et performances aux tests) afin de mieux comprendre les mécanismes de modulation top-down de la douleur dans le vieillissement.

3.1.2.1 Matériel et méthodes

Sujet

Vingt-huit sujets jeunes (14 hommes ; âge moyen = 24.8 ans ; écart-type = 2.6 ans) et 28 seniors (14 hommes ; âge moyen = 67.5 ans ; écart-type = 4.7 ans) ont participé à cette étude. La comparaison des caractéristiques démographiques et des scores aux questionnaires a montré une équivalence entre les deux groupes, à l'exception du niveau

d'étude et du score de dramatisation de la douleur. Ces variables ont donc été ajoutées comme facteurs covariants dans les analyses statistiques.

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales: l'effet d'une distraction sur la douleur tonique a été évalué au cours d'une première session, et les fonctions exécutives ont été testées lors d'une deuxième session.

Session 1 : Effet d'une distraction sur la douleur tonique

L'exposition au froid pouvant provoquer des réactions cardio-vasculaires qui peuvent entraîner une réduction de la sensibilité à la douleur (voir 2.2), nous avons modifié notre protocole expérimental pour induire une douleur tonique avec de l'air chaud. Dans cette expérience, nous avons programmé la température d'air à $70.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Les participants ont été exposés deux fois à la stimulation douloureuse : une première fois sans tâche distractive, une deuxième fois en réalisant simultanément une tâche secondaire. Les participants devaient alors se concentrer sur la tâche de distraction en résistant le plus longtemps possible à la douleur. A l'issue de la stimulation, les sujets évaluaient l'intensité de la douleur et le désagrément perçu sur des échelles visuelles analogiques.

La tâche distractive était une tâche de détection de son ([Goubert et al., 2004](#); [Verhoeven et al., 2011](#)). Les participants devaient appuyer sur la touche « espace » du clavier d'ordinateur le plus rapidement possible lorsqu'ils entendaient un son (500 Hz, 150 ms) générés par ordinateur. Un total de soixante sons a été diffusé dans des écouteurs (Klipsch Image Mode M40) avec un intervalle interstimuli d'une durée aléatoire comprise entre 1900 et 2100 ms. La tâche de distraction débutait dès que le participant indiquait ressentir de la douleur. La durée de la tâche de distraction était de 2.5 minutes. A la fin de la tâche distractive, les participants devaient estimer sur des échelles visuelles analogiques l'attention portée à la douleur et l'efficacité avec laquelle le son leur avait permis d'ignorer la douleur.

L'effet de la distraction a été mesuré par la différence entre la douleur perçue dans la condition contrôle (i.e. test de résistance à la douleur sans distraction) et la douleur perçue dans la condition de distraction.

Le temps d'exposition à la douleur était identique dans les deux conditions (i.e. avec et sans tâche distractive), afin que la durée de stimulation des récepteurs nociceptifs soit équivalente dans les deux conditions. Le temps d'exposition maximal était de 2.5 minutes (i.e. durée de la tâche de distraction). Une pause d'une heure séparait les deux conditions expérimentales. Leur ordre de passation était contrebalancé entre les participants.

Session 2 : Fonctions exécutives

Tâches expérimentales

Test d'inhibition : La tâche de Go/No-go a été utilisée pour évaluer l'inhibition motrice. Les paramètres de la tâche étaient identiques à ceux de l'expérience 1, à l'exception des stimuli utilisés. Nous avons utilisé les lettres « D » (stimuli Go) et « O » (stimuli No-go) afin d'éviter une facilitation par entraînement chez les sujets ayant également participé à l'expérience 1.

Test de mémoire de travail : Nous avons élaboré une tâche expérimentale de N-back, avec un niveau de difficulté faible (i.e. 1-back). Nous avons privilégié un niveau de difficulté faible pour que la tâche puisse être réalisée aisément par tous les sujets âgés. En effet, les difficultés de mémoire de travail des seniors sont augmentées dans des tâches complexes ([Daffner et al., 2011](#)). Dans cette épreuve, un stimulus (i.e. une lettre alphabétique) apparaissait en blanc sur un fond noir pour une durée de 200 ms, avec un intervalle inter-stimuli de 2200 ms. Une nouvelle lettre apparaissait à l'essai suivant. Lorsqu'une lettre était identique à celle de l'essai précédent, elle constituait un stimulus cible que les participants devaient détecter en appuyant le plus rapidement possible sur la touche « espace » du clavier d'ordinateur. Un total de 300 lettres a été présenté, dont 75% étaient des stimuli non-cibles et 25% étaient des stimuli cibles (Figure 20). Le temps de réponse aux stimuli cibles et le nombre d'erreurs (i.e. omissions et fausses alarmes) ont été calculés.

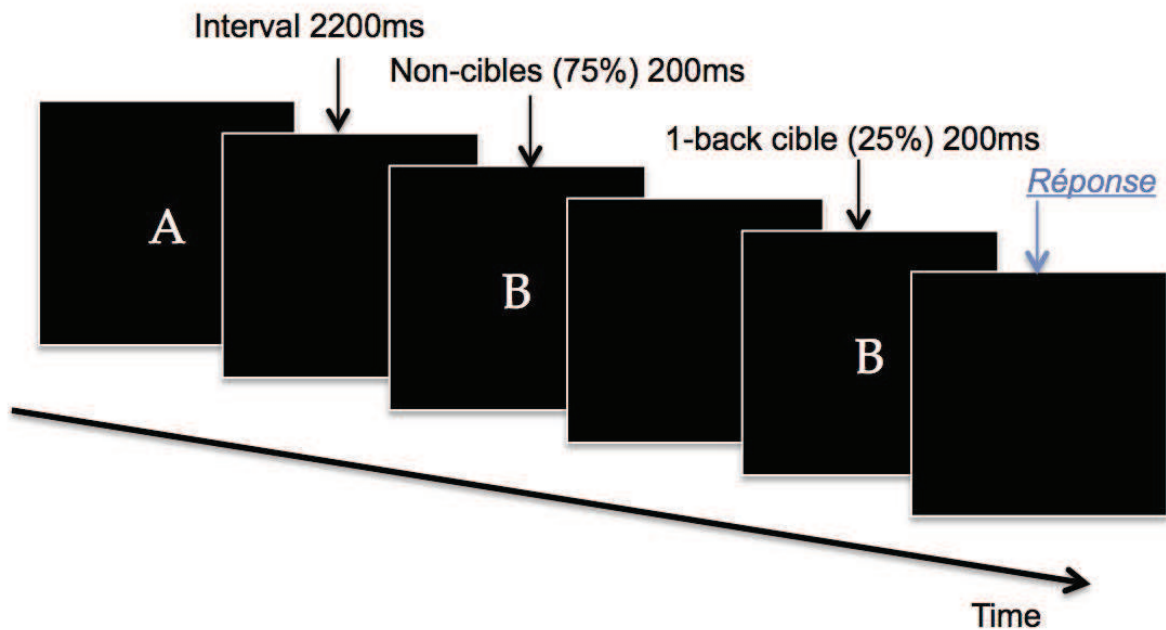


Figure 20. Test de 1-back

Enregistrement des potentiels évoqués (PE):

Les PE des deux expérimentations ont été enregistrés et analysés (voir description section 2.4). Dans cette étude, notre intérêt portait spécifiquement sur les stimuli No-go et 1-back, qui représentent respectivement les processus d'inhibition ([Bokura et al., 2001](#); [Gonzalez-Rosa et al., 2013](#); [Smith et al., 2008](#)) et de mémoire de travail ([Daffner et al., 2011](#); [Saliasi et al., 2013](#)). Les époques s'étendaient de 100 ms avant la présentation du stimulus à 1000 ms après son apparition. L'analyse visuelle des grandes moyennes a révélé que dans les deux tâches exécutives, les stimuli d'intérêt induisent l'apparition des composantes P2, N2 et P3. Nous avons effectué une détection de pics pour chacune de ces composantes. Les composantes P2 et N2 étaient d'amplitudes maximales sur l'électrode Fz. La composante P2 a été identifiée comme l'onde positive d'amplitude maximale apparaissant dans la fenêtre temporelle 180-250 ms, et l'onde N2 a été identifiée comme l'onde négative d'amplitude maximale apparaissant entre 200 et 400 ms sur les électrodes frontales. La composante P3 se distribuait différemment dans les tâches Go/No-go et N-back : dans l'épreuve Go/No go, elle avait une distribution fronto-centrale, tandis que dans l'épreuve N-back, la composante P3 présentait une distribution centro-pariétale ([Daffner et al., 2011](#); [Lucci et al., 2013](#)). Par conséquent, nous avons

analysé la composante P3 sur les électrodes Fz et Cz pour la tâche Go/No-go et sur l'électrode Cz et Pz pour la tâche 1-back, respectivement.

3.1.2.2 Résultats

Session 1 : Effet d'une distraction sur la douleur tonique

Les scores de perception de la douleur ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées, avec la catégorie d'âge (jeunes / âgés) comme facteur inter-groupe et la condition expérimentale (douleur / douleur + distraction) comme facteur intra-groupe. Les résultats sont présentés sur la Figure 21. Les analyses statistiques révèlent un effet de l'âge sur l'intensité de la douleur ($F_{(1, 54)} = 7.02, p = 0.011$) et le désagrément perçus ($F_{(1, 54)} = 4.42, p = 0.040$). Ces résultats suggèrent que les seniors expriment systématiquement plus de douleur et de désagrément que les sujets jeunes. L'analyse de l'effet de la distraction révèle une interaction significative entre la catégorie d'âge et la condition expérimentale sur l'intensité perçue de la douleur ($F_{(1, 54)} = 4.64, p = 0.036$), mais pas sur le désagrément ($F_{(1, 54)} = 0.42, p = 0.518$). Après avoir contrôlé le niveau d'étude et le score de dramatisation de la douleur par une ANCOVA, l'effet de l'âge sur la perception de l'intensité de la douleur reste significatif ($F_{(2, 51)} = 3.76, p = 0.030$).

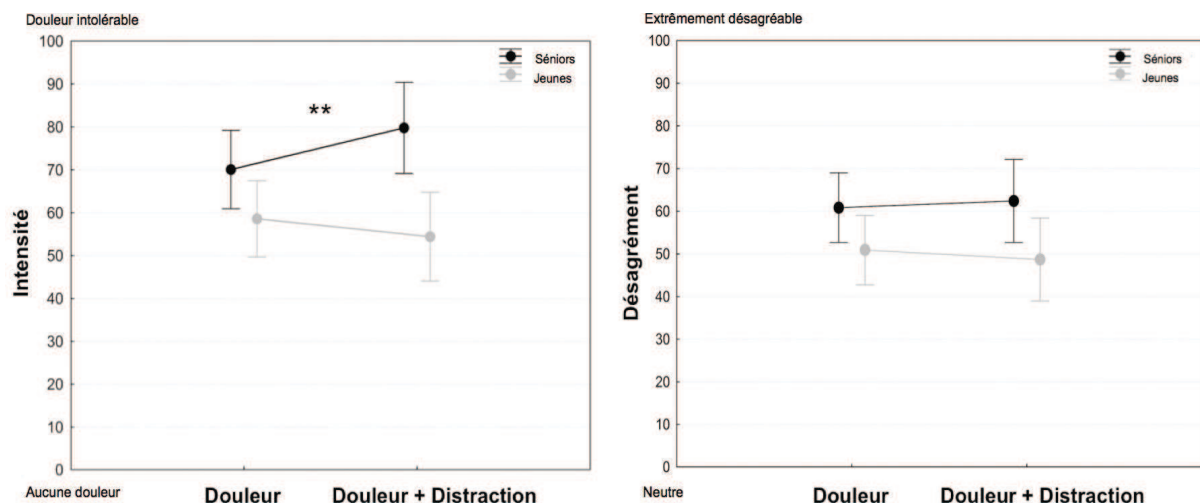
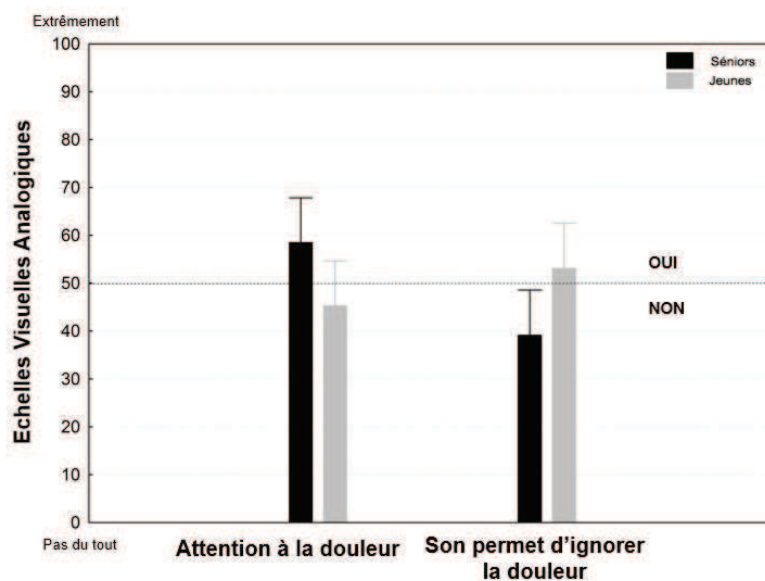


Figure 21. Les scores de douleur perçue en fonction de la condition expérimentale (Douleur et Douleur + Distraction) pour les deux groupes de participants

L'analyse des jugements relatifs à l'efficacité de la tâche distractive montre un effet de l'âge sur les deux paramètres évalués (Figure 22). Les seniors rapportent faire plus attention à la douleur que les sujets jeunes ($F_{(1, 54)} = 3.98, p = 0.051$) et déclarent que le son leur a moins permis d'ignorer la douleur comparativement aux sujets jeunes ($F_{(1, 54)} = 4.36, p = 0.041$). Cependant, après avoir contrôlé le niveau d'étude et le score de dramatisation de la douleur, ces résultats ne sont plus significatifs.

Figure 22. Jugements concernant l'efficacité de la distraction pour les sujets jeunes et âgés



Nos résultats révèlent que l'effet de la distraction sur la perception de la douleur diffère chez les sujets jeunes et les sujets âgés. En effet, la perception de la douleur est plus élevée chez les seniors comparativement aux jeunes adultes lorsque les sujets réalisent une tâche distractive simultanément à une stimulation douloureuse. En revanche, les sujets jeunes semblent avoir bénéficié des effets antalgiques de la distraction, bien que les effets ne soient pas statistiquement significatifs. Des données d'études antérieures ont montré que le fait de résister à la douleur tonique sollicite les régions frontales (Schulz et al., 2015), qui sont particulièrement vulnérables aux modifications cérébrales liées à l'âge (Pfefferbaum et al., 2013; Raz et al., 1998). Cette atteinte des régions frontales avec le vieillissement résulterait en une réduction des ressources cognitives, et entraverait la réalisation de tâches doubles. Nous supposons que l'absence d'effet antalgique d'une distraction chez les sujets âgés serait liée à une insuffisance des ressources cognitives disponibles pour contrôler la douleur.

Session 2 : Fonctions exécutives

Test d'inhibition :

L'analyse des performances au test de Go/No-go montre que les sujets âgés sont plus lents à répondre aux stimuli Go que les sujets jeunes (437 vs. 410 ms, $F_{(1,54)} = 8.13$, $p < 0.01$). En revanche, les taux d'erreur moyens sont équivalents entre les deux groupes de sujets (2.16% âgés vs. 2.38% jeunes, $F_{(1,54)} = 8.13$, $p = 0.132$).

La Figure 23 présente les grandes moyennes et les topographies des PE consécutifs aux stimuli « No-go » chez les sujets jeunes et âgés au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz. Les analyses révèlent des différences d'amplitudes significatives entre les sujets âgés et jeunes pour les composantes P2 et N2 au niveau de l'électrode Fz. L'amplitude de la composante P2 est plus élevée chez les seniors que chez les sujets jeunes (5.66 vs. 2.79 μV , $F_{(1,54)} = 15.72$, $p < 0.01$), tandis que l'amplitude de la composante N2 est réduite chez les seniors par rapport aux jeunes adultes (0.07 vs. 3.70 μV , $F_{(1, 54)} = 22.853$, $p < 0.01$). Concernant la composante P3, les analyses statistiques montrent une latence significativement plus tardive chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes au niveau des électrodes fronto-centrales (Fz: 432.75 vs. 406.74 ms, $F_{(1,54)} = 6.75$, $p = 0.012$; Cz: 441.05 vs. 399.20 ms, $F_{(1,54)} = 12.02$, $p < 0.01$). L'amplitude de la composante P3 est significativement plus élevée chez les seniors que chez les sujets jeunes sur le site Fz ($F_{(1,$

⁵⁴⁾ = 4.80, $p = 0.032$). D'après des études antérieures en potentiels évoqués, les composantes P2 et N2 refléteraient respectivement des processus de contrôle cognitif précoce ([Potts, 2004](#)) et tardif ([Folstein and Van Petten, 2008](#)). La composante P3 refléterait des processus d'inhibition (tâche de Go/No-go) ([Bokura et al., 2001](#); [Gonzalez-Rosa et al., 2013](#)) et d'allocation de l'attention (tâche N-back) ([Daffner et al., 2011](#); [Saliasi et al., 2013](#)). Nos résultats indiquent que pendant le processus d'inhibition, les sujets âgés semblent solliciter plus fortement les processus de contrôle cognitif précoce, comme le montre l'amplitude plus élevée de la composante P2 par rapport aux jeunes adultes. En revanche, la réduction de l'amplitude de la composante N2 suggère un déclin des processus de contrôle cognitif tardif. Ce dernier entraînerait un retardement des processus d'inhibition reflété par la latence de la composante P3 plus tardive. L'augmentation de l'amplitude de la composante P3 chez les sujets âgés pourrait refléter une activation supplémentaire du déclin des processus de contrôle cognitif afin de compenser le déclin fonctionnel des processus d'inhibition.

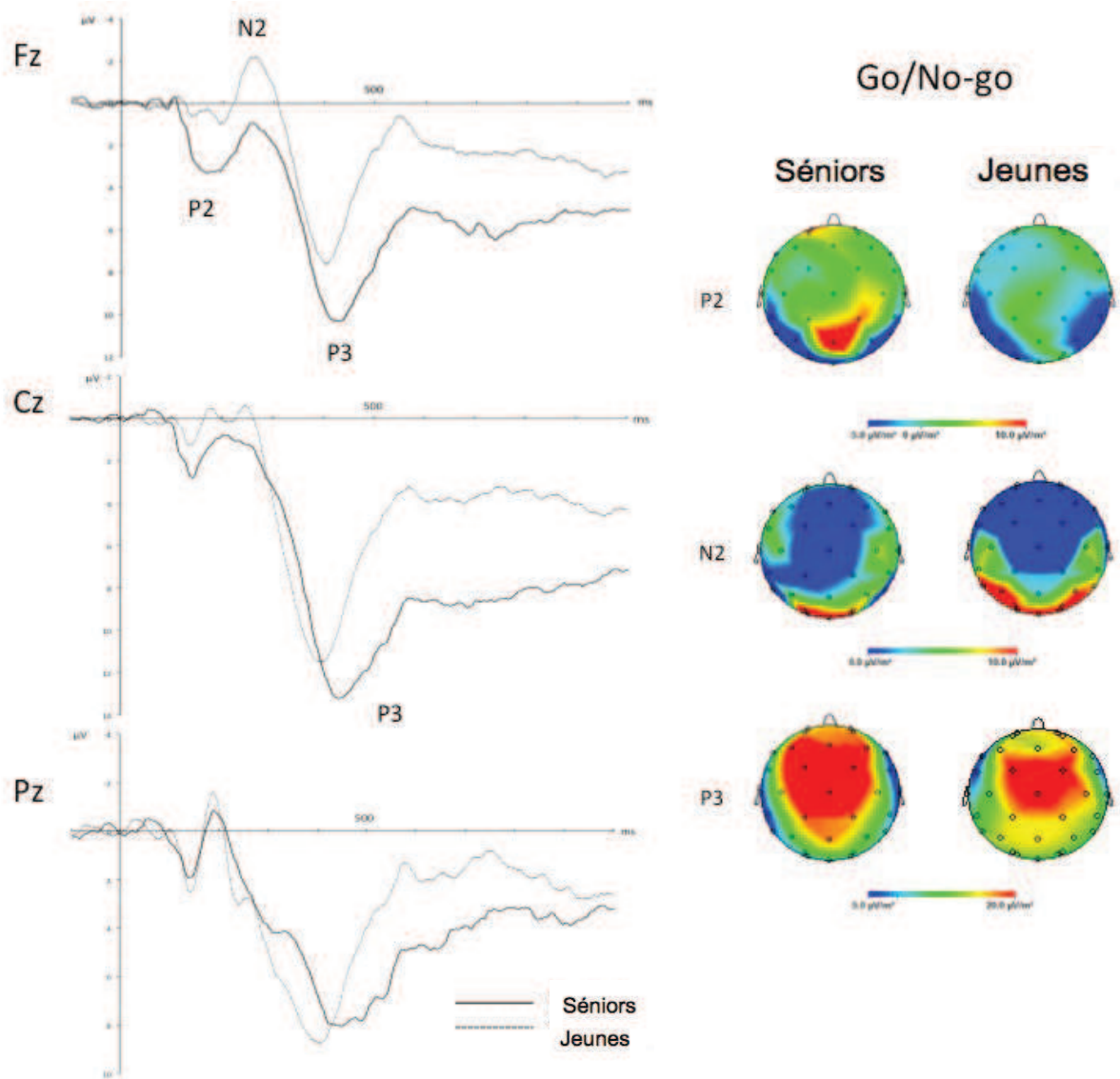


Figure 23. Grandes moyennes et topographies des PE consécutifs aux stimuli No-go chez les sujets jeunes et âgés sur les électrodes Fz, Cz et Pz

Test de mémoire de travail :

Les performances à la tâche N-back (i.e. temps de réponse et taux d'erreur) ne diffèrent pas statistiquement entre les sujets jeunes et âgés. Ces résultats sont probablement dus au faible niveau de difficulté du test.

En revanche, l'analyse des PE induits par les stimuli 1-back (Figure 24) montre un effet de l'âge sur les composantes P2 et N2. L'amplitude de ces deux composantes est significativement plus élevée chez les seniors que chez les sujets jeunes au niveau de l'électrode Fz (P2 : 6.46 vs. 3.43 μ V, $F_{(1,54)} = 20.77$, $p < 0.01$; N2 : 5.27 vs. 4.07 μ V, $F_{(1,54)} = 26.27$, $p = 0.049$ - Figure 19). Nous observons également un effet de l'âge sur les paramètres de l'onde P3. La latence de cette composante est significativement plus tardive chez les seniors que chez les sujets jeunes sur les électrodes centro-parietales (Cz: 469.40 vs. 405.90 ms, $F_{(1,54)} = 12.15$, $p < 0.01$; Pz: 434.89 vs. 379.60 ms, $F_{(1,54)} = 9.74$, $p < 0.01$), et son amplitude est réduite chez les seniors comparativement aux sujets jeunes au niveau de l'électrode Pz ($F_{(1,54)} = 4.87$, $p = 0.032$).

L'amplitude élevée des composantes P2 et N2 suggère que lors de la tâche de mémoire de travail, la réponse cérébrale reflétant des processus de contrôle cognitif précoce et de détection du stimulus cible est plus élevée chez les seniors que chez les sujets jeunes. Cependant, les processus d'allocation de l'attention et de prise de décision, reflétés par la composante P3, semblent altérés chez les sujets âgés.

Session 3 : Corrélation entre Douleur et Fonctions exécutives

Le tableau 4 présente les résultats des corrélations entre les mesures de la douleur perçue pendant la tâche distractive et les mesures des fonctions exécutives. Les mesures pour lesquelles nous avons observé un effet de l'âge dans les analyses précédentes sont marquées par les signes « # » pour les PE et « + » pour la perception de la douleur. Des corrélations entre ces deux types de mesures pourraient indiquer des différences cérébrales liées à l'âge lors de la modulation cognitive de la douleur pendant une distraction.

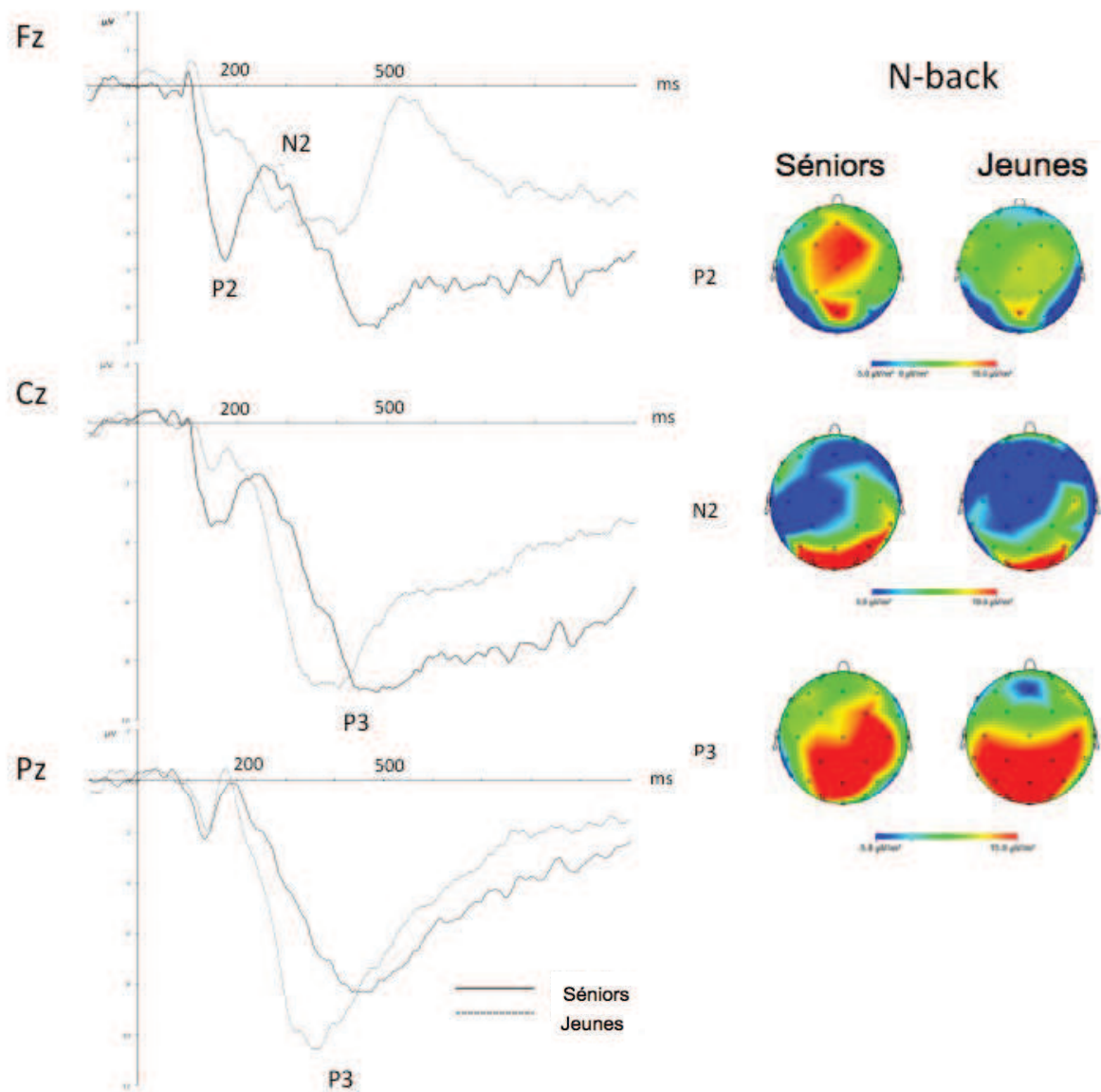


Figure 24. Grandes moyennes et topographies des PE consécutifs aux stimuli « 1-back » chez les sujets jeunes et âgés sur les électrodes Fz, Cz et Pz.

Tableau 4. Analyses corrélationnelles entre les mesures de la douleur perçue pendant la distraction et les mesures des fonctions exécutives.

N-back	TR	P2		N2		P3			
Jeunes		Latence	Amplitude [#]	Latence	Amplitude [#]	Latence _(Cz) [#]	Amplitude _(Cz)	Latence _(Pz) [#]	Amplitude _(Pz) [#]
Désagrément	0.16	0.04	-0.11	0.28	0.16	0.09	0.15	-0.27	0.01
Intensité ⁺	0.36	0.15	-0.43**	0.24	0.11	0.31	0.11	0.14	-0.32
Attention à la douleur	0.31	0.01	0.04	0.12	-0.04	0.04	-0.25	-0.25	-0.29
Oubli de la douleur	-0.53**	-0.17	0.00	-0.28	0.20	-0.30	0.31	-0.02	0.32
Séniors									
Désagrément	-0.18	0.05	0.14	0.33*	0.41**	-0.05	0.19	0.12	0.26
Intensité ⁺	-0.21	-0.05	0.26	0.32	0.33*	-0.04	0.30	0.21	0.48**
Attention à la douleur	-0.04	0.19	-0.08	0.21	0.31	-0.34*	-0.08	0.10	-0.04
Oubli de la douleur	-0.23	-0.12	0.20	-0.22	-0.11	0.00	0.10	-0.19	-0.11
No-go	Go TR	P2		N2		P3			
Jeunes		Latence	Amplitude [#]	Latence	Amplitude [#]	Latence _(Fz) [#]	Amplitude _(Fz) [#]	Latence _(Cz) [#]	Amplitude _(Cz)
Désagrément	0.30	0.01	-0.40**	0.20	0.23	-0.09	-0.01	0.23	0.08
Intensité ⁺	0.28	0.03	-0.37**	0.17	0.28	0.06	0.04	0.20	0.15
Attention à la douleur	0.20	0.19	-0.04	0.36*	0.05	-0.15	-0.06	0.16	-0.20
Oubli de la douleur	-0.43**	-0.30	-0.09	-0.09	0.16	0.07	0.29	-0.27	0.46**
Séniors									
Désagrément	0.25	-0.14	0.06	0.03	0.19	0.08	0.11	-0.03	-0.06
Intensité ⁺	0.25	0.17	0.11	0.11	0.10	0.19	0.19	-0.08	0.03
Attention à la douleur	0.11	0.07	0.10	0.28	0.22	0.12	0.11	-0.13	-0.18
Oubli de la douleur	-0.38**	-0.10	-0.08	-0.41**	0.27	-0.25	-0.20	0.16	0.26

Abréviation : TR : Temps de réaction ;

+ : Effet de l'âge sur la perception de la douleur; # : Effet de l'âge sur les composantes des PE

** Significativité: $p < 0.05$; * Tendance significative: $0.05 < p < 0.1$

Les résultats des analyses corrélationnelles révèlent que chez les sujets jeunes, l'amplitude de la composante P2 est corrélée négativement à l'intensité de la douleur perçue pendant la distraction (No-go P2 : $r = -0.37$, $p < 0.05$; 1-back P2 : $r = -0.43$, $p < 0.05$). Chez les sujets âgés, en revanche, nous observons une corrélation positive entre l'intensité de la douleur perçue pendant la distraction et l'amplitude des composantes N2 ($r = 0.33$, $p = 0.091$) et P3 ($r = 0.48$, $p = 0.011$) induites par la tâche de mémoire de travail. La composante P2 reflèterait des processus de contrôle cognitif précoce, tandis que les composantes N2 et P3 représenteraient respectivement des processus de contrôle cognitif tardif et d'allocation de l'attention. Ces résultats pourraient être expliqués par un déclin des processus cognitifs précoces chez les sujets âgés, et par une sollicitation accrue des réseaux frontaux sous-tendant des processus tardifs pour compenser ce déficit. Ces données suggèrent que la réduction de l'effet antalgique d'une distraction sur la perception de la douleur chez les seniors est due à une réduction des ressources cognitives, liée à une atteinte fonctionnelle des réseaux frontaux avec le vieillissement.

Bien que le désagrément ressenti et le jugement du caractère distracteur de la tâche secondaire ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes d'âge, nous observons des corrélations entre ces indices et les mesures des fonctions exécutives. Le désagrément ressenti est positivement corrélé avec l'amplitude de la composante P2 provoquée par les stimuli « No-go » chez les sujets jeunes ($r = -0.40$, $p = 0.045$). Cette composante reflèterait des processus cognitifs précoces impliqués dans l'inhibition. Chez les sujets âgés, nous observons une corrélation entre l'amplitude de la composante N2 provoquée par les stimuli « 1-back » (reflétant des processus de contrôles cognitifs tardifs) et l'évaluation de l'efficacité de la tâche distractive (latence : $r = 0.33$, $p = 0.090$; amplitude : $r = 0.41$, $p = 0.029$). L'évaluation de l'efficacité de la distraction (i.e. les scores d'« attention à la douleur » et d'« oubli de la douleur ») est quant à elle corrélée aux performances à l'épreuve de Go/No-go et aux composantes tardives induites par les stimuli « No-go ». Nous observons que les scores d'« oubli de la douleur » sont corrélés avec le temps de réaction aux stimuli « Go » ($r = -0.38$, $p = 0.047$) et la latence de la composante N2 ($r = -0.41$, $p = 0.029$) chez les sujets âgés. Chez les sujets jeunes, l'efficacité de la distraction (i.e. oubli de la douleur) est corrélée avec les temps de réaction (TR) aux deux tâches exécutives (TR aux stimuli « Go » : $r = -0.43$, $p = 0.021$; TR aux stimuli « 1-back » : $r = -0.53$, $p = 0.003$), et avec l'amplitude de la composante P3

induite par les stimuli « No-go » ($r = 0.48$, $p = 0.011$). Chez ces sujets, la latence de la composante N2 induite par les stimuli « No-go », est corrélée avec la distraction évaluée par l'« attention à la douleur » ($r = 0.36$, $p = 0.05$). Ces résultats indiquent que les processus d'inhibition entrent en jeu lors du jugement du caractère distracteur de la tâche secondaire pour les deux groupes.

3.1.3 Expérience 3 : Tolérance à la douleur et fonctions exécutives

Dans l'expérience 1, nous avons démontré que chez les seniors, la préservation des capacités d'inhibition est associée à une meilleure tolérance à la douleur qui pourrait s'expliquer par une modulation plus efficace de la douleur. Les résultats de l'expérience 2 ont révélé que la modulation cognitive de la douleur induite par une distraction est altérée chez les seniors. Cette altération serait principalement liée à un déclin de la mémoire de travail qui empêche les seniors d'orienter leur attention vers le but de la tâche distractive. Ainsi, les résultats de nos deux premières expériences suggèrent qu'une atteinte des mécanismes de modulation de la douleur serait liée à des modifications anatomiques et fonctionnelles affectant le cortex frontal au cours du vieillissement.

Notons que la sévérité de l'atteinte des structures frontales et des fonctions exécutives présente une grande variabilité chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Des données d'imagerie fonctionnelle ont montré que l'activité des structures frontales durant la réalisation de tâches cognitives diffère en fonction du niveau de performance des sujets âgés ([Cabeza et al., 2002](#); [Daffner et al., 2011](#); [Turner and Spreng, 2012](#)). Chez les seniors présentant des performances élevées aux tests cognitifs, l'activité des aires frontales est supérieure par rapport à celle de sujets jeunes ([Turner and Spreng, 2012](#)). De plus, ces sujets recrutent des aires frontales supplémentaires par rapport aux jeunes adultes pour une tâche donnée ([Turner and Spreng, 2012](#)). En revanche, chez les seniors présentant de faibles performances cognitives, l'activité des structures frontales n'est pas supérieure à celle des sujets jeunes. Ces résultats ont été interprétés comme des mécanismes de compensation des modifications cérébrales dues au vieillissement chez les seniors qui maintiennent un haut niveau cognitif ([Cabeza et al., 2002](#); [Park and Reuter-Lorenz, 2009](#)).

Dans le cadre de l'étude des mécanismes de la douleur, ces données suggèrent que les capacités à tolérer la douleur sont liées au niveau cognitif des seniors. Nous supposons que les seniors ayant une meilleure préservation des fonctions exécutivo-frontales auront une meilleure capacité à tolérer la douleur que les seniors présentant un déclin de ces fonctions. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons comparé les capacités de tolérance à la douleur de sujets âgés ayant de faibles performances cognitives (FPc) à celles de seniors ayant de hautes performances cognitives (HPc). Les sujets âgés ont été

recrutés en fonction de leurs performances (i.e. élevées ou faibles) à un bilan neuropsychologique complet. Un groupe témoin de sujets jeunes a également participé à l'étude. Notre premier objectif était de tester si la tolérance à la douleur tonique est moins bonne dans le groupe de séniors FPc que dans le groupe HPc. Notre second objectif était de tester à nouveau si une diminution de la tolérance à la douleur peut s'expliquer par une modification de l'activité des structures frontales, en particulier du cortex préfrontal (CPF).

L'activité du CPF a été mesurée en utilisant une technique de localisation des sources du signal EEG avec le logiciel LORETA (LOW Resolution brain Electrical Tomography). Nous avons analysé la distribution des oscillations gamma (30-100 Hz). L'activité neuronale dans la bande de fréquence Gamma reflète une activité synchrone de neurones. Cette fréquence d'oscillation traduit une durée précise des potentiels post-synaptiques (PPS) excitateurs des neurones, durée qui est d'environ 10 - 30 ms. L'activité neuronale de fréquence Gamma correspond donc à des PPS très fréquents comparativement à des oscillations neuronales de basses fréquences. Ceci permet une importante transmission des activités neuronales qui joue un rôle essentiel dans la communication neuronale ([Jensen et al., 2007](#)). Il a été montré que l'oscillation de la fréquence Gamma est impliquée dans les processus somatosensoriels et cognitifs. Par exemple, des oscillations de fréquence Gamma ont été observées au cours de tâches sollicitant l'attention ([Salinas and Sejnowski, 2001](#)), le contrôle « top-down » sur les traitements sensoriels ([Kaiser and Lutzenberger, 2005](#)) ainsi que la mémoire de travail et la mémoire à long terme ([Jensen et al., 2007](#)). L'oscillation de fréquences Gamme sous-tendrait également des processus de traitement de la douleur. En effet, les oscillations gamma seraient corrélées spécifiquement avec la perception subjective de la douleur ([Gram et al., 2015](#); [Schulz et al., 2015](#); [Zhang et al., 2012](#)). Les oscillations gamma induites par la douleur tonique sont principalement distribuées dans le CPF ([Peng et al., 2014](#); [Schulz et al., 2015](#)), tandis que les oscillations gamma distribuées dans le cortex somatosensoriel lorsqu'elles sont induites par la douleur phasique ([Zhang et al., 2012](#)). Ces données suggèrent que les oscillations dans la bande de fréquences gamma sous-tendent à la fois des processus de perception et de modulation de la douleur tonique. Parmi les travaux explorant les substrats neuronaux des mécanismes de traitement de la douleur tonique, aucun n'a étudié ces altérations au cours du vieillissement.

3.1.3.1 Matériel et méthodes

Sujet

Quarante-deux séniors ont été recrutés parmi une cohorte de 500 volontaires sains qui ont fait l'objet d'un suivi longitudinal. Les séniors ont été sélectionnés sur la base de leurs scores à une évaluation neuropsychologique réalisée pour chacun d'entre eux dans les 2 mois précédents le début du protocole. Cette évaluation, décrite dans la section suivante, a permis d'exclure du protocole tout sujet présentant des troubles cognitifs suggérant une pathologie neurologique ou psychiatrique sous-jacente. Suite à l'évaluation neuropsychologique, les séniors ont été répartis en deux sous-groupes en fonction de leurs scores aux épreuves évaluant les fonctions exécutives. Nous avons ainsi constitué un groupe de sujets âgés à hautes performances cognitives (HPc), et un groupe de sujets à Faibles Performances cognitives (FPc). Vingt-et-un sujets jeunes (âge moyen = 23.1 ± 3.34 ans ; 11 femmes) ont été recrutés dans le groupe témoin.

Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique des participants âgés incluait les évaluations suivantes : l'efficacité globale, la mémoire épisodique, les capacités visuo-spatiales, les fonctions langagières et les praxies. Une attention particulière a été portée à l'évaluation des fonctions exécutives, testées par les six épreuves suivantes :

- La Batterie Rapide d'Efficacité Frontale (BREF) ([Dubois et al., 2000](#)): Cette batterie comprend six sous-tests, évaluant le raisonnement abstrait (test des similitudes), la flexibilité mentale et l'initiation verbale (test de fluence verbale phonémique), la programmation motrice (séquences motrices de Luria), la sensibilité à l'interférence (consignes conflictuelles), l'inhibition motrice (test de go/no-go) et l'autonomie environnementale (comportement de préhension).
- Les Empans de chiffres en ordre inverse (Empans II) ([Ramsay and Reynolds, 1995](#)), évaluant la mémoire de travail.
- La fluence verbale phonémique ([Godefroy and Roussel-Pieronne, 2007](#)), testant la flexibilité mentale et l'initiation verbale.

- Le Trail Making Test (TMT) ([Reitan, 1955](#)), évaluant l'attention sélective et l'alternance entre deux tâches.
- Le test de Stroop ([Godefroy and Roussel-Pieronne, 2007](#)), testant l'inhibition cognitive.
- Le test de Brixton ([Burgess and Shallice, 1997](#)), évaluant de la capacité de déduction de règles.

Pour chaque sujet, les scores obtenus à ces épreuves ont été standardisés en se référant aux normes des scores pour l'âge du participant. Les séniors à «Faibles Performances cognitives» ont été définis comme des sujets âgés présentant des performances dans les normes basses à au moins une épreuve parmi les 6 évaluant les fonctions exécutives. Ce seuil est supérieur au seuil de scores "pathologiques" (e.g. inférieur au 5^{ème} percentile) utilisé en clinique neuropsychologique. Il a été choisi afin de détecter de manière plus sensible les déficiences des fonctions exécutives dans la population de sujets âgés sains. Pour chaque épreuve, les seuils correspondant aux normes basses étaient :

- FAB : scores bruts <15
- TMT B-A : < 12.5^{ème} percentile
- Test de Brixton : scores Z < -1.45
- Empans indirect : scores Z < -1.45
- Fluence verbale : scores Z < -1.45
- Test de Stroop : score T < 36

Les sujets âgés présentant des scores supérieur au critère de norme basse pour chacun de ces tests ont été inclus dans le groupe de séniors à « Hautes Performances cognitives ». Les données démographiques et le résumé des tests neuropsychologiques pour les deux sous-groupes de séniors sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques et scores aux épreuves neuropsychologiques pour les 3 groupes de participants. Les résultats de l'analyse statistique (ANOVA) comparant les moyennes des tests neuropsychologiques ont montré que les performances des séniors FPc sont significativement inférieures à celles des séniors HPc pour chaque test.

	Jeunes (N=21)		Séniors HPc (N=21)		Séniors FPc (N=20)		Valeur <i>p</i>
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	
Démographie							
Âge (années)	22.95	3.58	68.52	5.56	68.45	6.24	
Genre (femme/homme)	11/10	-	11/10	-	10/10	-	
MMSE	-	-	29.14	0.65	27.45	1.61	<0.001
Anxiété-état	30.90	7.92	26.53	4.57	26.94	5.36	0.063
Anxiété-trait	40.67	7.19	39.82	6.00	31.17	5.60	<0.001
Dépression	3.67	4.73	2.12	1.65	1.33	1.41	0.07
Peur de la douleur	57.86	11.85	48.25	15.11	41.16	12.46	<0.001
Dramatisation de la douleur	19.00	10.45	16.28	11.55	9.95	9.11	0.026
Fonctions Exécutives	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	Moyenne (n. FPc)	Écart-type	Valeur <i>p</i>
BREF (scores bruts)	-	-	17.62	0.59	15.20 (6)	2.63	<0.001
Empans indirects (scores Z)	-	-	-0.52	0.42	-0.83 (4)	0.57	0.049
Fluence verbale (scores Z)	-	-	0.75	1.06	-1.10 (8)	1.12	<0.001
TMT B-A (percentiles)	-	-	74.52	18.50	37.50 (11)	28.78	<0.001
Stroop (scores T)	-	-	55.81	7.14	49.65 (3)	5.13	0.052
Brixton*(scores Z)	-	-	-0.13	0.80	-0.77 (4)	1.06	0.340

Abréviations : MMSE : Mini Mental State Examination ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale ; TMT B-A: Trail Making Test, score à la Partie B moins score à la Partie A; n.FPc : Nombre de séniors LPc présentant des performances dans les normes basses.

* : Les résultats au test de Brixton ont été obtenus chez 3 séniors HPc et 16 séniors FPc.

Tolérance à la douleur tonique

Procédure expérimentale

La douleur tonique a été provoquée par une exposition de la main des participants à de l'air chaud à une température de $60.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Cette température a été diminuée par rapport à celle de l'expérience précédente, afin de pouvoir augmenter la durée d'exposition. Dans ce test, les participants avaient pour consigne de maintenir leur main gauche dans le caisson d'air chaud jusqu'à ce que la douleur devienne intolérable. Les sujets devaient signaler oralement l'instant à partir duquel (1) ils percevaient de la douleur (seuil de douleur), (2) la douleur devenait intense et (3) la douleur devenait intolérable. Le temps total d'exposition à la douleur (TE_{total}) était défini comme la période de temps entre le seuil de douleur et la sensation de douleur intolérable. Nous avons distingué le temps d'exposition à une douleur légère (TE_{lg}) et le temps d'exposition à une douleur intense (TE_{int}). Ces deux mesures étaient respectivement définies comme (i) la période de temps entre le seuil de douleur et le début de douleur intense, et (ii) la période de temps entre le début de douleur intense et la sensation de douleur intolérable. La sensation de douleur intolérable n'a pas été signalée par tous les sujets dans ce modèle expérimental de douleur tonique. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait qu'une température d'air de 60°C induit une température cutanée maximale moyenne de $42 \pm 1^{\circ}\text{C}$ en 8 ± 2 minutes à partir du seuil de douleur. Lorsque cette température cutanée est atteinte, elle reste constante et ne présente plus que de légères fluctuations inférieures à 1°C . La perception de la douleur reste donc également constante, ou diminue légèrement dû à une habitude. Par conséquent, si les sujets ne déclaraient aucune sensation de douleur intolérable durant un TE_{total} de 10 minutes, le test était arrêté par l'expérimentateur et la valeur retenue pour le TE_{total} était de 10 minutes.

La douleur ressentie a été évaluée par les sujets à la fin du test à l'aide d'échelles visuelles analogiques (EVA).

Enregistrements électrophysiologiques

L'activité EEG des participants a été enregistrée en continu lors du test de tolérance à la douleur tonique à l'aide de 32 électrodes actives en Ag/AgCl (voir session 2.4). Un premier traitement du signal électrophysiologique a été effectué en utilisant le logiciel Brain Vision Analyzer 1.5. Les signaux ont été filtrés avec une bande passante de 0.1 à

100 Hz afin d'éliminer les fréquences ne correspondant pas à un rythme biologique. Les artéfacts liés aux mouvements oculaires ont été corrigés selon la méthode numérique de Gratton, Coles et Donchin ([Gratton et al., 1983](#)). Les enregistrements continus pendant le temps d'exposition à la douleur intense ont été segmentés par périodes de 1 seconde afin d'isoler les signaux correspondant aux processus de résistance à une douleur intense.

A l'aide du logiciel sLORETA, nous avons localisé les structures génératrices d'une activité oscillatoire Gamma pour les trois groupes de participants. L'analyse statistique permettant d'identifier les différences d'activités cérébrales intergroupes (i.e. groupes de sujets Jeunes, Séniors HPc et FPc) s'effectue par des tests de Student, voxel par voxel, sur la puissance de la bande de fréquence Gamma estimée pour chaque voxel. La méthode de calcul inclut une répartition aléatoire qui détermine un seuil de probabilité critique (noté t critique), dont la valeur est corrigée pour des comparaisons multiples ([Holmes et al., 1996](#)). Pour chaque voxel, la statistique t calculée est comparée à la valeur de t critique. L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans des figures donnant le sens des différences d'activités entre les groupes par une coloration des voxels. Les voxels rouges/bleus correspondent respectivement une activité significativement supérieure/inférieure par rapport au premier groupe de comparaison. Ainsi, pour une comparaison de l'activation d'une région cérébrale chez des séniors par rapport à des sujets jeunes, l'activité de cette région sera significativement supérieure chez les séniors si les voxels correspondants sont rouges, et significativement inférieure chez les séniors si les voxels sont bleus.

3.1.3.2 Résultats

Mesures de tolérance à la douleur tonique

Les ANOVA effectuées sur les temps d'exposition à la douleur révèlent un effet de groupe significatif sur le temps d'exposition à une douleur intense ($TE_{int} : H_{(2, 59)} = 17.77, p < 0.01$) et sur le temps total d'exposition à la douleur ($TE_{total} : H_{(2, 59)} = 14.86, p < 0.01$; Figure 25). Les tests post-hoc montrent que les séniors FPc ont des TE_{int} significativement inférieurs à ceux des sujets jeunes et des séniors HPc ($p < 0.01$ dans tous les cas). De même, le TE_{total} des séniors FPc est significativement inférieur à celui des sujets jeunes ($p < 0.01$) et des séniors HPc ($p = 0.025$). Bien que les temps

d'exposition des séniors HPc soient inférieurs à ceux des jeunes, ils ne diffèrent pas significativement de ceux des sujets jeunes, probablement en raison de la température de stimulation plus modérée utilisée dans ce modèle de douleur.

L'analyse des réponses des sujets aux EVA pour l'évaluation de la perception de la douleur ne montre aucune différence significative entre les trois groupes de sujets (intensité de la douleur : $F_{(2, 59)} = 1.26$, $p = 0.290$; désagrément : $F_{(2, 59)} = 1.33$, $p = 0.273$; Figure. 26).

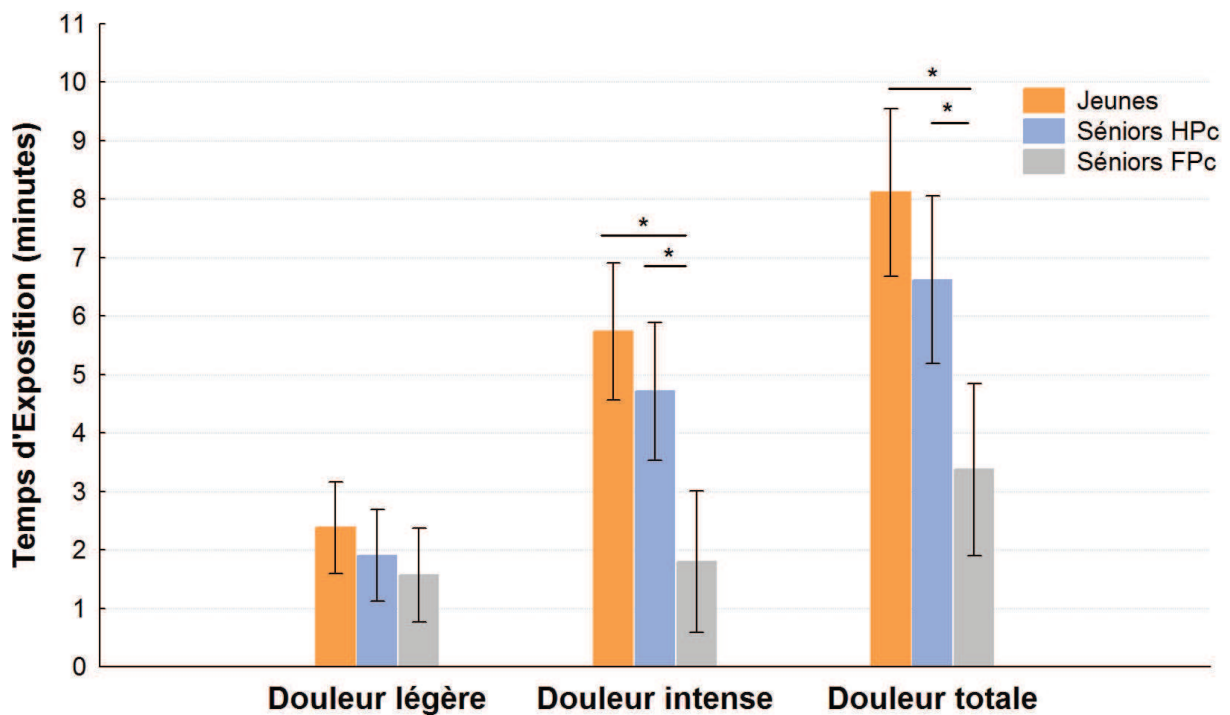


Figure 25. Temps d'exposition à la douleur pour chaque groupe de sujets.

HPc : Hautes Performances cognitives ; FPc : Faibles Performances cognitives.

* $p < 0.05$ pour les analyses post-hoc.

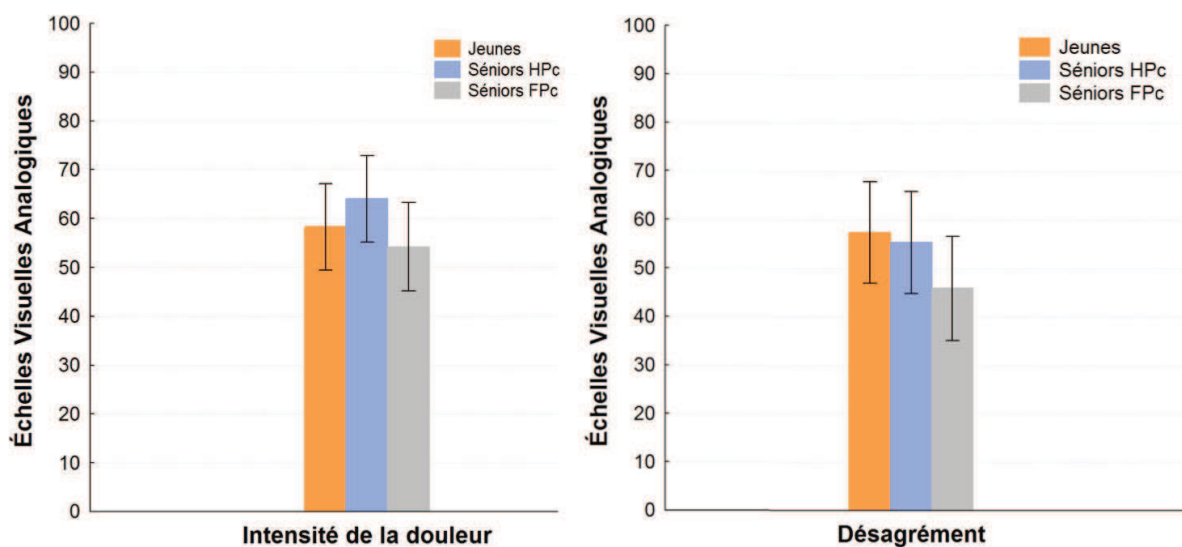


Figure 26. Expression de la douleur ressentie pour chaque groupe de sujets.

HPc : Hautes Performances cognitives ; FPc : Faibles Performances cognitives.

Ces résultats indiquent que l'efficacité des fonctions exécutives des séniors semble avoir un effet sur le comportement de résistance à la douleur, plutôt que sur l'expression

verbale de la perception douloureuse. Des études antérieures auprès de patients déments ont montré que les patients présentent des réponses à la douleur (e.g. expression faciale ([Kunz et al., 2007](#)), réflexe de retrait ([Kunz et al., 2009](#)) et temps de résistance à la douleur tonique ([Jensen-Dahm et al., 2015](#))) plus marquées que les sujets âgés sains, bien que leurs plaintes de douleur soient moins fortes que celles des sujets sains. Nos résultats suggèrent que chez les sujets âgés sains, il existe une différence marquée de réponse à la douleur entre les séniors présentant un déclin des fonctions exécutives, et les séniors ayant des fonctions exécutives préservées.

Activations cérébrales

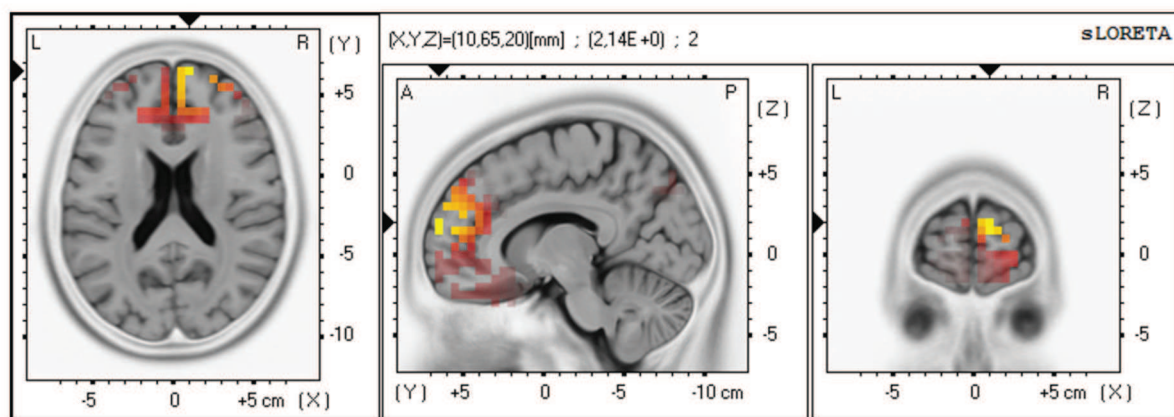
Les analyses de sLORETA ont été effectuées sur 13 sujets jeunes, 12 séniors HPc et 11 séniors FPc. Les activations cérébrales observées chez les deux groupes de séniors et les sujets jeunes lors de la perception d'une douleur intense sont présentées dans le Tableau 6 et sur la Figure 27. Chez les séniors HPc, l'activité gamma est plus élevée que chez les sujets jeunes dans le cortex préfrontal, notamment dans la partie dorsolatérale (BA 9 et 10), et dans le cortex cingulaire antérieur dorsal (BA 32). Chez les séniors FPc, l'activité gamma est réduite par rapport aux séniors HPc dans le cortex cingulaire antérieur périgénual (BA 32 et 24) et dans la partie ventromédiale du cortex préfrontal (i.e. cortex orbitofrontal, BA 10, 11 et 47).

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des structures dont l'activité diffère significativement entre les groupes dans la bande de fréquence gamma (30 - 100 Hz). Le seuil de significativité est de 0.01 (seuil corrigé). Pour la comparaison entre Séniors HPc et Jeunes, le t seuil est de 2.14. Pour la comparaison entre Séniors HPc et Séniors FPc, le t seuil est de 2.78.

	Régions Corticales	Structures	Aires de Brodmann	X	Y	Z	t _{max}
Séniors HPc vs. Jeunes	CPFdl	Gyrus frontal supérieur	9/10	10	64	15	2.97
		Gyrus frontal médian	9/10	10	64	11	2.91
		Gyrus frontal milieu	9	25	54	20	2.89
	CCAd	Cortex cingulaire antérieur	32	5	40	16	2.87
Séniors HPc vs. Séniors FPc	CAAp	Cortex cingulaire antérieur	24/32	-5	29	-1	2.78
	CPFvm/COF	Gyrus frontal médian	10/11	-10	39	-6	2.89
		Gyrus frontal milieu	11/47	-25	39	-6	2.92
		Gyrus frontal inférieur	47	-20	29	-6	2.97

Abréviations : CPFdl - cortex préfrontal dorsolatéral ; CCAd - cortex cingulaire antérieur dorsal ; CCAp - cortex cingulaire antérieur périgénual ; CPFvm - cortex préfrontal ventromédial ; COF - cortex orbitofrontal ; HPc : Hautes Performances cognitives ; FPc : Faibles Performances cognitives.

A. Séniors HPc vs Sujets jeunes



B. Séniors HPc vs Séniors FPc

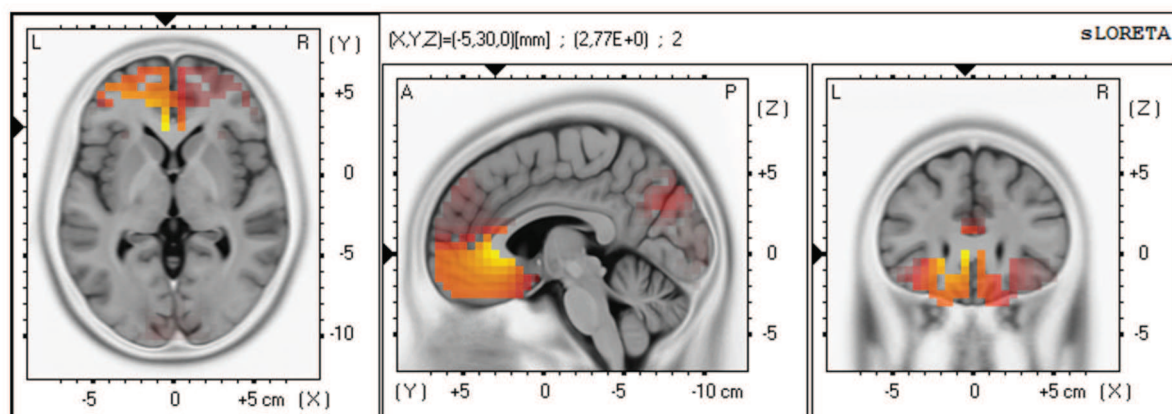


Figure 27. Localisation des sources génératrices de l'activité neuronale oscillatoire dans la bande de fréquence Gamma (30 - 100 Hz) dont la puissance augmente significativement lors de la douleur tonique chez les séniors HPc par rapport aux sujets jeunes (en haut; t seuil = 2.14) et aux séniors FPc (en bas; t seuil = 2.77). HPc : Hautes Performances cognitives ; FPc : Faibles Performances cognitives.

Ces résultats montrent une augmentation significative de l'activité gamma chez les séniors HPc par rapport aux deux autres groupes de sujets durant la tâche de résistance à la douleur. Par rapport au groupe de sujets jeunes, les séniors HPc présentent une activité gamma plus élevée. Ces résultats pourraient être interprétés comme une activité compensatoire du cortex préfrontal pour moduler la douleur. En revanche, les séniors FPc présentent une réduction de l'activité gamma dans le cortex préfrontal comparativement aux séniors HPc. Ces résultats semblent indiquer un désengagement des structures préfrontales impliquées dans les processus de modulation de la douleur chez ces sujets.

Les mesures de réponse à la douleur tonique, combinées à l'analyse de la réponse cérébrale à une stimulation douloureuse, semblent confirmer notre hypothèse. Nos résultats suggèrent en effet qu'une réduction de la résistance à la douleur chez les seniors est associée à une altération fonctionnelle des structures préfrontales lors du vieillissement. Cette atteinte des circuits frontaux se manifesterait à la fois par un déclin des fonctions exécutives, et par des difficultés pour les personnes âgées à résister à la douleur.

3.2 EFFET DE L'ÂGE SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR : LIEN AVEC LES FONCTIONS ÉMOTIONNELLES

3.2.1 Expérience 4 : Tolérance à la douleur et reconnaissance des émotions

Les résultats des expériences 1 à 3 suggèrent que dans le vieillissement normal, il existe une forte corrélation entre l'altération des fonctions exécutives, le déclin de la modulation cognitive de la douleur et la résistance à la douleur tonique. L'efficacité de tous ces processus semble déterminée par le fonctionnement du cortex préfrontal. Sur le plan anatomique, le cortex préfrontal est divisé en plusieurs structures. Sa partie dorsale et latérale (i.e. le cortex préfrontal dorso-latéral) est essentiellement impliquée dans les fonctions exécutives. La partie ventrale orbitale, ou cortex orbitofrontal (COF), est, quant à elle, impliquée dans les fonctions émotionnelles, comme l'ont montré plusieurs études en neuroimagerie ([Phelps et al., 2014](#)). En effet, le COF est sollicité lors de la reconnaissance d'émotions faciales ([Fusar-Poli et al., 2009](#); [Ruffman et al., 2008](#)), lors de l'apprentissage par renforcement ([Taylor and Ivry, 2014](#)), lors de situations sociales induisant de l'empathie ([Viskontas et al., 2007](#)) et lors de prises de décisions ([Phelps et al., 2014](#)). Dans le contexte de l'étude de la douleur, il a été montré que le contrôle de la douleur, notamment de la douleur chronique, est fortement corrélé aux fonctions émotionnelles ([Bushnell et al., 2013](#)). Ce lien entre fonctions émotionnelles et contrôle de la douleur peut être expliqué par le fait que la perception de la douleur posséderait une composante affective.

Un déclin des fonctions émotionnelles a été mis en évidence au cours du vieillissement normal (voir 1.3.2.2). Par exemple, il a été montré que les seniors ont plus de difficultés que de jeunes adultes à discriminer ou reconnaître des émotions faciales, notamment les émotions négatives ([Kemp et al., 2012](#); [Ruffman et al., 2008](#)). La reconnaissance des émotions sollicite principalement les systèmes frontal et limbique ([Fusar-Poli et al., 2009](#)). Dans notre troisième expérience, l'analyse des oscillations gamma a montré une sous-activation du COF et du cortex cingulaire antérieur périgénual chez les seniors FPC au cours d'une tâche de résistance à la douleur tonique. Ces deux structures étant impliquées dans les fonctions émotionnelles, nous pouvons supposer que les émotions joueraient un rôle dans les processus de modulation de la douleur. Dans cette expérience, notre objectif était donc d'étudier le lien entre les fonctions émotionnelles et

la tolérance à la douleur chez les sujets âgés sains. Nous faisons l'hypothèse que les fonctions émotionnelles seront altérées chez les sujets âgés, et que ces altérations seront associées à des modifications de perception et de modulation de la douleur tonique. Nous testerons cette hypothèse par des analyses corrélationnelles entre les mesures de tolérance à la douleur et de reconnaissance d'émotions faciales chez des sujets jeunes et des sujets âgés.

3.2.1.1 Matériel et méthodes

Sujet

Pour cette étude, nous avons recruté les mêmes sujets qui ont participé à l'expérience 3 (42 sujets âgés et 21 sujets jeunes). Comme dans l'expérience précédente, ces sujets étaient répartis en trois groupes : les sujets jeunes, les seniors FPc et les seniors HPc.

Protocole expérimental

Nous avons évalué les fonctions émotionnelles par une épreuve de reconnaissance des émotions faciales. Une analyse de corrélation a été faite entre les mesures de la tolérance à la douleur tonique (obtenu dans l'expérience 3, voir 3.1.3.2) et les scores de reconnaissance des émotions.

Reconnaissance de l'émotion

Nous avons élaboré une version informatisée du test d'Ekman ([Ekman, 1976](#)) (Figure 28). Dans cette épreuve, des photos de visages étaient projetées successivement sur un écran d'ordinateur. En dessous de chaque photo figurait une série de noms décrivant différentes émotions (i.e. joie, tristesse, dégoût, peur, surprise, colère et neutre). Les participants devaient choisir dans cette liste l'émotion qui décrivait selon eux le mieux le visage présenté (i.e. reconnaissance de l'émotion). Il était également demandé aux participants d'estimer l'intensité de l'émotion exprimée par ce visage (i.e. intensité perçue de l'émotion) sur une échelle visuelle analogique de 0 (neutre) à 100 (émotion extrêmement forte). Chaque émotion était exprimée par dix visages différents, soit un total de 70 photos, apparaissant dans un ordre aléatoire.

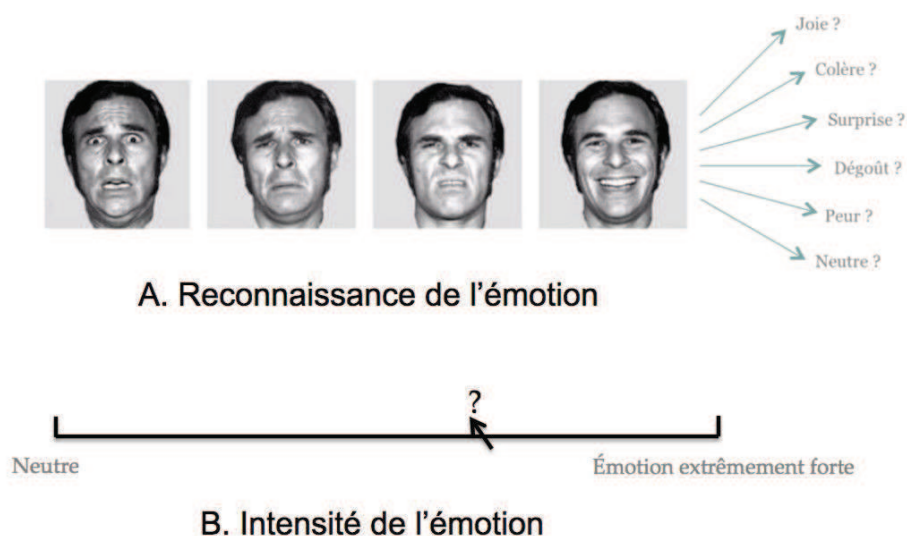


Figure 28. Test d'Ekman

3.2.1.2 Résultats

Reconnaissance de l'émotion

Les résultats de l'analyse de variance révèlent un effet de groupe significatif sur le score total au test d'Ekman ($F_{(2,57)} = 8.91$, $p < 0.01$), ainsi que sur les scores individuels de reconnaissance de la tristesse ($F_{(2,57)} = 4.15$, $p = 0.021$) et de la peur ($F_{(2,57)} = 12.38$, $p < 0.01$). Les tests de Newman-Keuls montrent que les sujets jeunes et les seniors HPc ont des performances significativement supérieures à celles des seniors LPc pour la reconnaissance de la peur ($p < 0.01$) et pour le score total ($p < 0.01$). Les sujets jeunes ont des scores supérieurs aux deux groupes de sujets âgés pour la reconnaissance de tristesse ($p < 0.03$) (Figure 29). Aucune différence d'intensité perçue de l'émotion n'est observée entre les trois groupes de sujets. (Tableau 7)

Tableau 7 : Scores de reconnaissance des émotions et estimation de l'intensité des émotions au test d'Ekman chez les sujets Jeunes, les seniors HPc et les seniors LPc.

	Jeunes (N=21)		Séniors HPc (N=21)		Séniors LPc (N=20)		<i>p</i>
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	
Reconnaissance de l'émotion (scores bruts)							
Tristesse	7.75	1.97	6.29	2.49	5.84	2.01	0.021
Surprise	8.75	1.02	9.38	0.86	8.53	1.26	0.059
Peur	7.55	1.54	6.86	1.59	4.53	2.67	< 0.001
Dégoût	8.90	1.25	9.24	1.09	8.63	1.54	0.310
Joie	9.95	0.22	9.76	0.44	9.63	0.60	0.357
Colère	7.35	1.18	7.48	1.75	6.79	1.81	0.373
Neutre	8.30	1.56	7.76	1.45	7.68	2.14	0.888

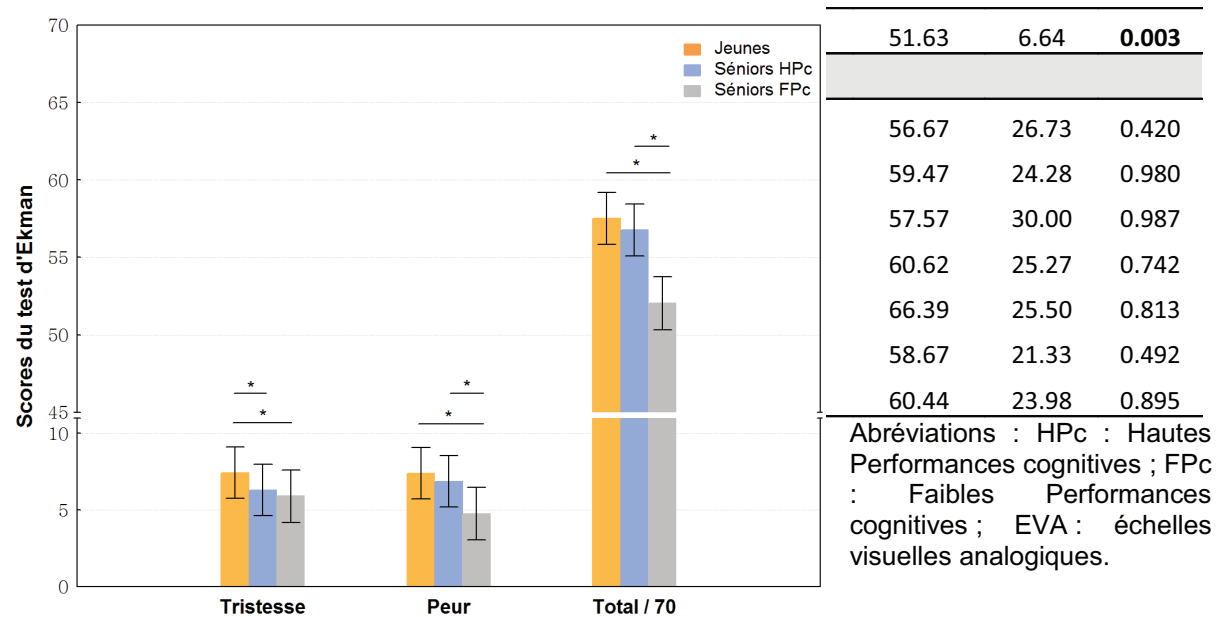


Figure 29. Scores de reconnaissance des émotions pour chaque groupe de sujets.

HPc : Hautes Performances cognitives ; FPc : Faibles Performances cognitives.

* $p < 0.05$ pour les analyses post-hoc.

Lien entre tolérance à la douleur et reconnaissance des émotions

L'ensemble des corrélations entre les mesures de tolérance à la douleur et les mesures de reconnaissance des émotions au test d'Ekman est présenté dans le Tableau 8.

Chez les sujets jeunes, les analyses révèlent une tendance pour une corrélation négative entre la reconnaissance des émotions (i.e. score total au test d'Ekman) et le désagrément perçu au cours du test de tolérance à la douleur tonique ($r = -0.45$, $p = 0.058$). Ce résultat montre que chez les sujets jeunes, plus le score d'Ekman est faible plus le désagrément est fort. Chez les seniors, les corrélations ont été effectuées sur l'ensemble des 42 sujets. Ces analyses révèlent une corrélation positive entre le désagrément causé par la douleur et le score total au test d'Ekman ($r = 0.45$, $p = 0.007$; Figure 30A). Nous observons également une corrélation positive entre le désagrément et le score de reconnaissance de la colère ($r = 0.51$, $p = 0.002$; Figure 30B). Les intensités de douleur perçue sont positivement corrélées aux estimations de l'intensité de chaque émotion (Tableau 8) ainsi qu'aux estimations totales des émotions (Intensité : $r = 0.44$, $p = 0.009$, Figure 30C ; Désagrément : $r = 0.43$, $p = 0.011$, Figure 30D).

L'ensemble de ces résultats montre que chez les sujets âgés, la reconnaissance des émotions est fortement et positivement corrélée au ressenti de la douleur, tandis que chez les sujets jeunes, cette corrélation est moins marquée et semble être négative. Nous supposons que chez certains sujets jeunes, une faible performance au test d'Ekman pourrait indiquer des fonctions émotionnelles inférieures. Celles-ci entraîneraient une moindre capacité de réguler des émotions négatives générées par la douleur. Cependant, il a été montré que les capacités de régulation des émotions (i.e., contrôle sur la nature et l'intensité des émotions) demeurent stables au cours de la vie et ont même tendance à s'améliorer avec l'âge ([Nashiro et al., 2012](#)). Le déficit émotionnel chez les seniors se traduit principalement par un déficit de reconnaissance des émotions négatives (voir 1.3.2.2).

Notons aussi que la reconnaissance des émotions n'est pas corrélée au comportement de résistance à la douleur. Dans les expériences 1 et 3, nous avons pu mettre en évidence que les performances aux tâches exécutives sont corrélées à la résistance à la douleur. En considérant l'ensemble de ces résultats, nous supposons que le jugement de la douleur ressentie est plus fortement lié aux fonctions émotionnelles qu'aux fonctions exécutives.

Tableau 8 : Analyses corrélationnelles entre les mesures de tolérance à la douleur et les performances du test d'Ekman.

Reconnaissance des émotions								
Jeunes	Tristesse	Surprise	Peur	Dégoût	Joie	Colère	Neutre	Total / 70
Temps d'Exposition	0.10	0.19	0.15	0.02	-0.17	0.22	-0.11	0.21
Intensité	-0.25	-0.10	-0.19	-0.04	-0.24	0.19	-0.18	-0.20
Désagrément	-0.24	-0.23	-0.19	-0.14	-0.02	-0.26	-0.24	-0.45*
Séniors								
Temps d'Exposition	-0.08	-0.13	0.30	-0.06	0.35	-0.01	0.23	0.15
Intensité	-0.04	0.09	0.13	0.14	0.12	0.18	0.11	0.18
Désagrément	0.25	0.22	0.25	0.18	0.24	0.51**	0.11	0.45**
Intensité de l'émotion								
Jeunes	Tristesse	Surprise	Peur	Dégoût	Joie	Colère	Neutre	Total
Temps d'Exposition	0.18	0.23	0.30	-0.09	0.28	-0.29	-	0.11
Intensité	-0.13	-0.21	0.28	0.08	-0.02	0.09	-	0.01
Désagrément	-0.29	-0.25	0.08	-0.05	0.06	-0.02	-	-0.10
Séniors								
Temps d'Exposition	-0.25	-0.09	-0.07	-0.23	-0.18	-0.23	-	-0.21
Intensité	0.33*	0.37*	0.41**	0.46**	0.44**	0.43**	-	0.44**
Désagrément	0.31	0.37*	0.56**	0.42**	0.41**	0.39**	-	0.43**

* Tendance significative: $0.025 < p < 0.066$ pour la reconnaissance et l'intensité de chaque émotion; $0.05 < p < 0.1$ pour la reconnaissance d'un visage « neutre » et le score total.

** Signification: $p < 0.025$ pour la reconnaissance et l'intensité de chaque émotion; $p < 0.05$ pour la reconnaissance d'un visage « neutre » et le score total.

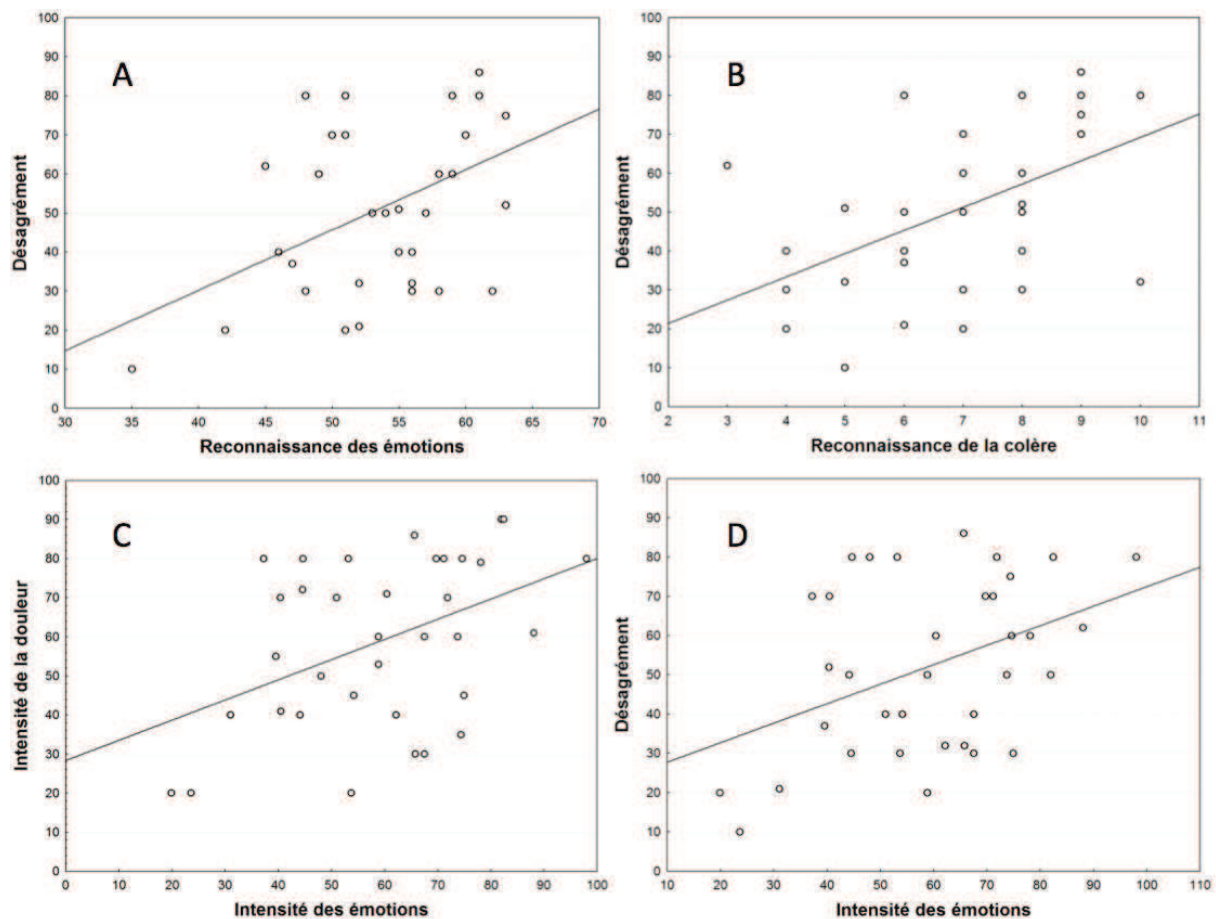


Figure 30. Corrélations significatives entre les performances au test d'Ekman et les expressions verbales de la douleur perçue lors du test de tolérance à la douleur tonique.

4. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les mécanismes centraux sous-jacents des déclin fonctionnels de la modulation de la douleur dans le vieillissement. Nos investigations expérimentales se sont focalisées sur les fonctions sous-tendues par les réseaux frontaux, ainsi que l'activité neuronale associée à ces processus. Les analyses corrélationnelles des expériences 1 et 2 ont mis en évidence des liens entre la tolérance et la modulation cognitive de la douleur d'une part, et les fonctions exécutives (l'inhibition et la mémoire de travail) d'autre part, chez les personnes âgées. En confirmant ces résultats, l'expérience 3 a montré les différentes activités cérébrales au niveau du cortex préfrontal lors du test de tolérance à la douleur entre un groupe de sujets jeunes et deux groupes de sujets âgés qui présentaient soit de hautes soit de faibles performances cognitives dans des tâches sollicitant les fonctions exécutives. Fort du constat que la composante émotionnelle entre également en jeu dans la perception et la modulation de la douleur, nous avons exploré dans l'expérience 4 son rôle chez les personnes âgées. Les résultats ont indiqué que le défaut de reconnaissance des émotions est associé à une diminution de la douleur perçue chez les seniors alors que cette douleur perçue semble être indépendante de la capacité à résister à la douleur.

Effet de l'âge sur la tolérance à la douleur

Dans les expériences 1 et 3 nous avons utilisé des modèles de douleur tonique pour étudier la tolérance à la douleur. Nous avons observé dans l'expérience 1 que la tolérance à la douleur varie avec les performances d'inhibition chez les personnes âgées. Dans l'expérience 3, nous avons exploré plus avant l'impact des fonctions frontales sur les capacités de résistance à la douleur en regroupant les sujets âgés selon leurs performances à des tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives. Les résultats ont clairement montré que les sujets jeunes tolèrent la douleur plus longtemps que les sujets âgés. De plus, les seniors ayant des bonnes performances aux tests neuropsychologiques présentent une meilleure résistance à la douleur que ceux ayant des faibles performances.

Contrairement à l'augmentation systématique des seuils de sensibilité à la douleur observée au cours du vieillissement, l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur est moins claire ([Lautenbacher, 2012](#)). Cela peut s'expliquer par l'utilisation de différentes modalités de stimulation (thermique, mécanique, électrique, ischémique, etc.)

appliquées pour induire la douleur. Par exemple, la douleur ischémique et le « cold-pressor test » entraînent des réponses cardiovasculaires qui ont tendance à diminuer avec l'âge. Ce facteur étant associé à la perception de la douleur, il pourrait biaiser l'effet de l'âge sur le seuil de tolérance (voir 1.4.2.2). Cependant, la modalité de stimulation ne peut expliquer à elle seule les résultats divergents de l'effet de l'âge sur les seuils de tolérance. Une étude récente de Marouf et de ses collègues a montré une diminution de la capacité à inhiber la douleur chez les personnes âgées. Cette capacité diminuée est corrélée aux performances d'inhibition cognitive évaluées par le test de Stroop ([Marouf et al., 2014](#)). Ceci indique que l'état cognitif des sujets âgés entre en jeu dans la modulation de la douleur. De plus, nos données ont montré que chez les sujets âgés, non seulement la fonction d'inhibition mais également les autres fonctions frontales influencent considérablement leur tolérance à la douleur. Ceci pourrait augmenter la variabilité du seuil de tolérance chez les sujets âgés et, par conséquent, conduire à une sous-estimation de la différence avec les sujets jeunes. En effet, une plus ou moins grande modification structurelle et fonctionnelle au niveau du cortex frontal a été démontrée dans la population âgée ([Lovden et al., 2013](#); [Moy et al., 2011](#)). Certains seniors peuvent être aussi performants que les sujets jeunes dans diverses tâches cognitives (e.g. mémoire épisodique, mémoire de travail, inhibition), alors que d'autres présentent des capacités bien moindres. On note cependant que les seniors à hautes performances effectuent les tâches en activant davantage le cortex préfrontal. Ce phénomène est considéré comme un mécanisme de compensation face à moindre fonctionnement du cortex préfrontal. Plusieurs auteurs avancent que ce mécanisme est la marque d'un vieillissement optimal (« graceful aging »). ([Cabeza et al., 2002](#); [Daffner et al., 2011](#); [Park and Reuter-Lorenz, 2009](#)).

Sur le plan électrophysiologique, nous avons observé des corrélations entre les composantes de potentiels évoqués (PE), reflétant les processus d'inhibition (i.e. No-go N2 et P3), et la tolérance à la douleur (expérience 1). En effet, il a été montré que le composant N2 consécutif aux stimuli « No-go » est sensible à l'augmentation de difficulté de tâche et reflète des processus d'évaluation le « besoin » de l'inhibition et la préparation motrice ([Benikos et al., 2013](#); [Lucci et al., 2013](#)). Le composant P3 provoqué par les stimuli « No-go », quant à lui, a été interprété comme représentant le processus d'inhibition cognitive et motrice, qui résulte du bon déroulement du contrôle inhibiteur

([Smith et al., 2008](#)). À l'aide de techniques d'enregistrements simultanés d'EEG et d'IRMf, les régions cérébrales générant ces composants ont pu être identifiées. Le composant No-go N2 trouve son origine au niveau du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire antérieur (CCA) périgénual et du cortex pré-moteur. Le composant No-go P3 est généré au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et antérieur ([Gonzalez-Rosa et al., 2013](#)). Nos résultats ont montré que les seniors qui présentent une plus courte latence de N2 et une plus grande amplitude de P3 au cours de l'inhibition motrice (test Go/no-go) résistent plus à la douleur. Ces résultats tendent à confirmer l'existence d'un lien entre les capacités de résistance à la douleur et les activités cérébrales provoquées par la tâche d'inhibition, suggérant que ces processus d'inhibition sont impliqués dans le contrôle de la douleur. De plus, nos résultats suggèrent que les seniors qui présentent des activités cérébrales réduites au cours des processus d'inhibition montrent également une tolérance inférieure à la douleur comparativement à ceux qui présentent des activations plus importantes. Ces activations supplémentaires chez ces seniors à bonne résistance à la douleur pourraient s'expliquer par un mécanisme de compensation de leur déficit d'inhibition.

L'inhibition est une fonction essentielle du contrôle exécutif. Ce processus est sollicité dans plusieurs tests des fonctions exécutives. Les résultats de l'expérience 3 ont montré que les autres fonctions exécutives sont effectivement impliquées dans le processus de tolérance de la douleur. Plus précisément, nous avons observé que les seniors à faibles performances dans les tâches exécutives résistent moins longtemps à la douleur. De plus, les différences des oscillations intergroupes dans la bande de fréquence Gamma sont présentes au niveau du cortex préfrontal. Plusieurs études ont mis en évidence que la douleur provoque une augmentation des oscillations de fréquence Gamma, que ce soit la douleur phasique ou tonique ([Gross et al., 2007](#); [Schulz et al., 2015](#); [Schulz et al., 2012](#); [Zhang et al., 2012](#)). Dans les études explorant la douleur phasique, l'activité Gamma semble corrélée avec l'intensité de la douleur perçue, principalement dans le cortex sensoriel primaire ([Gross et al., 2007](#); [Zhang et al., 2012](#)). Une étude récente de Schulz et al. sur l'oscillation Gamma au cours de la douleur tonique, a montré que, de façon similaire aux études sur la douleur phasique, cette activité est corrélée à la perception subjective de la douleur. En revanche, les analyses de sources d'activation ont montré que cette activité est principalement présente dans les régions impliquées dans la

modulation de la douleur (i.e. cortex préfrontal (CPF)) ([Schulz et al., 2015](#)). Ceci semble indiquer que le traitement de la douleur tonique est un processus intégrant la perception sensorielle mais également et de manière plus importante, la modulation de la douleur. Dans nos expériences nous avons également observé une activité Gamma augmentée dans le CPF lorsque les sujets étaient engagés dans un processus de résistance, donc d'inhibition de la douleur. Ceci renforce notre hypothèse d'un lien entre un moindre fonctionnement du CPF et la diminution de la tolérance de la douleur au cours du vieillissement.

Nos expériences ont également montré que les seniors à hautes performances cognitives présentent des activités Gamma plus importantes dans le CPF dorsolatéral et le CCA dorsal que les sujets jeunes et que les seniors à faibles performances cognitives. Le CPFdl est activé lorsque la mémoire de travail est sollicitée ([Turner and Spreng, 2012](#)) mais également pour le contrôle cognitif de la douleur ([Lorenz et al., 2003](#); [Moont et al., 2012](#)). L'augmentation des oscillations Gamma dans cette région pourrait indiquer une sollicitation accrue du contrôle cognitif de la douleur. Le fait que les seniors à faibles performances cognitives ne montrent pas d'augmentation de l'activité Gamma dans le CPF par rapport aux sujets jeunes, suggère qu'ils ne compensent pas la diminution fonctionnelle du CPF liée au vieillissement.

Le CCA dorsal fait partie des régions cérébrales impliquées dans la composante émotionnelle et cognitive de la douleur ([Buchel et al., 2002](#); [Kwan et al., 2000](#)). Les seniors à hautes performances cognitives présentent une activité Gamma augmentée dans cette zone comparativement aux sujets jeunes. Conjointement, ils présentent un temps de résistance à la douleur plus court que celui des sujets jeunes. En revanche, les seniors à faibles performances cognitives, présentent des activations réduites du CPF orbital (aussi nommé cortex orbitofrontal (COF) et du CCA périgénual par rapport aux seniors à haute performance cognitive. Des études précédentes, utilisant le protocole "Contrôle Inhibiteur Diffusé déclenché par des stimuli nocifs" (CIDN), ont montré que l'inhibition descendante de la douleur est sous le contrôle du COF ([Moont et al., 2011](#)). À l'aide de l'IRMf, des connectivités fonctionnelles ont été identifiées entre le COF, le CCA périgénual, la substance grise périaqueducale (SGPA) et le thalamus postérieur ([Kong et al., 2010](#); [Valet et al., 2004](#)). L'ensemble de ces résultats suggère que le COF et le CCA périgénual sont des régions corticales qui ont une influence sur la modulation

descendante de la douleur médiée par la SGPA. Par conséquent, une hypo-activation de ces zones chez les seniors à faibles performances cognitives pourrait indiquer un défaut de modulation descendante de la douleur, ce qui entraînerait une moindre résistance à la douleur tel que nous l'observons dans nos expériences.

Effet de l'âge sur la modulation de la douleur

Dans l'expérience 1, nous avons observé que la fonction d'inhibition était liée à la tolérance de la douleur chez les sujets âgés. Les résultats de l'expérience 3, nous ont permis de montrer que le déficit au niveau des fonctions exécutives entraîne une moindre résistance à la douleur tonique. En effet, le modèle de la douleur tonique est fréquemment utilisé dans le protocole expérimental nommé « Contrôle Inhibiteur Diffus déclenché par des stimuli nocifs » (CIDN) où la douleur conditionnelle provoque un effet antalgique qui permet d'inhiber la douleur secondaire (i.e. la douleur mesurée) ([Pud et al., 2009](#)). Le protocole CIDN est aujourd'hui largement accepté comme une mesure fiable du contrôle endogène de la douleur (voir 1.2.2). Une efficacité réduite de cette modulation descendante induite par le CIDN a été clairement mise en évidence chez les sujets âgés ([Edwards et al., 2003](#); [Lariviere et al., 2007](#); [Riley et al., 2010](#); [Washington et al., 2000](#)). Cependant, ni notre protocole de résistance à la douleur, ni le CIDN ne permettent d'évaluer si un déficit d'inhibition de la douleur a une origine cognitive ou émotionnelle. Dans notre seconde expérience, en utilisant une tâche de distraction, nous avons montré un déficit sur le plan cognitif chez les seniors, qui semble dû à un dysfonctionnement de la mémoire de travail. En effet, les résultats de l'expérience 2 ont montré qu'au lieu de diminuer la douleur, la distraction augmente la douleur perçue chez les seniors. En revanche, les sujets jeunes n'ont pas exprimé plus de douleur dans des conditions de distraction. En effet, la température de l'air à 70°C a induit une douleur intense pour les participants (EVA > 60 pour les sujets jeunes et EVA > 70 pour les sujets âgés). Cependant, la charge cognitive dans la tâche de distraction (i.e. détection du son) n'était pas assez élevée. Ceci indique que la douleur intense perturbe les performances lors d'une tâche cognitive. Nous avons également observé une influence de la douleur sur les performances dans la tâche de distraction de manière équivalente entre les deux groupes d'âge. Ce fait suggère que les sujets ne bénéficient que très peu de l'effet de distraction lorsque la tâche distractive ne sollicite pas fortement les processus frontaux. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'effet de distraction dépend du partage des ressources cognitives entre douleur et distraction ([Buhle and Wager, 2010](#)). Plus la douleur est intense, moins la distraction sera efficace. De nombreuses études menées dans le vieillissement cognitif ont mis en évidence une difficulté particulière pour traiter les double-tâches chez les seniors ([Beurskens and Bock, 2012](#); [Hahn et al., 2011](#)), suggérant une diminution des ressources cognitives avec le vieillissement. Notre

contexte expérimental de « douleur + tâche cognitive » est similaire à la situation de patients souffrants de douleur chronique, qui souffrent de douleurs persistantes malgré l'accomplissement d'activités courantes de la vie quotidienne.

L'expérience 2 avait également pour objectif d'identifier les fonctions exécutives les plus altérées chez les personnes âgées et qui pourraient donc être à l'origine d'un déficit de modulation cognitive de la douleur. Pour cela, nous avons étudié deux fonctions exécutives – l'inhibition évaluée par le test Go/no-go et la mémoire de travail évaluée par le test N-back. Les résultats des PE ont montré que les sujets âgés ont besoin de plus d'activité cérébrale au cours des processus de contrôle cognitif précoce (révélé par une amplitude élevée du composant P2). Au cours des processus tardifs de la mémoire de travail, les séniors montrent des activations des processus d'allocation de l'attention et de prise de décision (P3) plus tardives et plus faibles que les sujets jeunes. Pendant la tâche d'inhibition, les séniors montrent une activation inférieure du contrôle cognitif tardif (N2) et une activation ralentie des processus d'inhibition (P3). Néanmoins, une augmentation de l'amplitude de P3 chez les sujets âgés est également présente, ce qui pourrait refléter une activation supplémentaire afin de compenser le déclin fonctionnel des processus d'inhibition. Ces différences d'activation mesurées à l'aide des PE sont en cohérence avec des études précédentes ([Daffner et al., 2011](#); [Hammerer et al., 2010](#); [Lucci et al., 2013](#); [Pfefferbaum and Ford, 1988](#); [Saliassi et al., 2013](#); [Vallesi et al., 2009](#)), indiquant d'une manière générale, une diminution des ressources cognitives chez les sujets âgés.

Les analyses corrélationnelles entre les indices de douleur perçue durant la tâche de distraction et les composants des PE semblent confirmer un déficit modulation cognitive de la douleur chez les séniors. En effet, chez les sujets jeunes, nous avons observé que les processus de contrôle cognitif précoce (P2) dans les deux tâches exécutives sont corrélés à l'intensité de la douleur perçue. En revanche, ces corrélations ne s'observent pas chez les sujets âgés. La composante P2 reflète des processus de contrôle cognitif précoce sur les stimuli perceptifs et trouve sa source dans le COF ([Luck and Hillyard, 1994](#); [Potts, 2004](#)). Une absence de corrélation entre l'intensité de douleur perçue et la composante P2 chez les séniors pourrait indiquer qu'ils n'arrivent pas à contrôler la douleur par les processus précoces de contrôle cognitif comme les sujets jeunes. Cependant, les sujets âgés, montrent d'une part une corrélation positive entre la douleur

perçue pendant la tâche de distraction et le contrôle cognitif tardif reflété par la composante N2 dans la tâche de mémoire de travail. D'autre part, on observe une corrélation positive entre la douleur perçue et l'allocation de l'attention reflétée par la composante P3 dans la tâche de mémoire de travail. Ceci semble suggérer que les seniors nécessitent des processus tardifs pour contrôler la douleur. Plus ces composantes tardives ont des amplitudes élevées, plus la douleur pendant la tâche de distraction est importante. Lors de la tâche de 1-back les seniors à hautes performances cognitive présentent une amplitude de P3 moins importante que les seniors à faible performance cognitive. Par contre, lorsque le niveau de difficulté de la tâche augmente (i.e. 2-back), l'amplitude de P3 des seniors à faibles performances cognitives était inférieure à celle des seniors à hautes performances cognitives ([Daffner et al., 2011](#)). Les auteurs ont expliqué ces résultats par le fait que les seniors à faibles performances cognitives ont besoin d'une mobilisation « maximale » de leurs ressources cognitives pour effectuer une tâche facile. Ainsi, lorsque la charge cognitive de la tâche dépasse les limites de leurs ressources, les seniors à faibles performances cognitives n'arrivent plus à les mobiliser. De ce fait, nos résultats pourraient indiquer que la moindre efficacité de la modulation cognitive de la douleur chez les seniors est due à des ressources limitées, et en particulier à un déficit en mémoire de travail.

Nous avons également observé des corrélations entre les composantes tardives des PE lors de la tâche d'inhibition et sentiment de distraction exprimée par les sujets.. Cependant, nous n'avons pas observé de différences significatives entre les deux groupes d'âge. Ceci indique que pour tous les sujets, les processus d'inhibition sont impliqués lorsqu'ils résistent à la douleur en effectuant simultanément une tâche cognitive. En effet, ces résultats sont cohérents avec ceux de Verhoeven et de son équipe, qui ont montré qu'un meilleur fonctionnement inhibiteur permet de meilleures performances sur la tâche cognitive, mais ne réduit pas forcément la douleur ([Verhoeven et al., 2011](#)). Ainsi, l'ensemble de nos résultats pourrait suggérer que lorsque les sujets doivent résister à la douleur et effectuer simultanément une tâche cognitive, la fonction d'inhibition est préférentiellement focalisée sur la tâche cognitive (i.e. la distraction), au lieu d'exercer un effet sur la perception de la douleur.

Résistance à la douleur et douleur perçue

Lors des tests de résistance à la douleur, nous avons mesuré la durée maximale d'exposition au chaud/froid avant que la douleur soit exprimée comme intolérable. Immédiatement après le retrait de la main les sujets ont évalué l'intensité de leur douleur. Les résultats de l'expérience 3 ont montré une différence significative au niveau du temps de résistance à la douleur entre les deux groupes de sujets âgés (i.e. hautes versus faibles performances cognitives) et les sujets jeunes. Cependant, le ressenti de la douleur ne diffère pas significativement. En effet, les seniors, et de manière plus prononcée les séniors à faibles performances cognitives, résistent moins bien à la douleur persistante, mais n'expriment pas une douleur ressentie de manière plus intense que les jeunes. Dans les expériences 1 et 3, nous avons pu mettre en évidence que les performances aux tâches exécutives sont corrélées à la résistance à la douleur. Dans l'expérience 4, en revanche nos résultats montrent que les scores aux tests mesurant les fonctions émotionnelles (e.g. la reconnaissance des émotions) sont corrélés au ressenti de la douleur.

En effet, nous avons observé que la reconnaissance des émotions chez les séniors, est positivement corrélée au désagrément associé à la stimulation douloureuse. La reconnaissance des émotions sollicite des réseaux fronto-temporaux. L'amygdale, le cortex cingulaire et en particulier le COF sont activés au cours de la reconnaissance de la colère ([Murphy et al., 2003](#)). L'activation du COF a également été observée dans notre expérience montrant une hypo-activation chez les séniors à faibles performances cognitives. Ceci pourrait indiquer un déficit des réactions émotionnelles qui se traduirait par des expressions réduites de la douleur ressentie. De plus, nos résultats ont montré que, chez les séniors, l'intensité de l'émotion perçue dans les visages d'Ekman et l'intensité de la douleur perçue sont fortement corrélées. Ceci semble suggérer qu'un émoussement de la perception de la douleur chez les séniors pourrait être lié à un déclin des fonctions émotionnelles avec le vieillissement.

Des observations cliniques ont montré que les patients souffrant d'un vieillissement pathologique ont tendance à sous-estimer leur douleur, ce qui peut entraîner des sous-évaluations et des traitements insuffisants contre leur douleur ([Hadjistavropoulos et al., 2014](#)). Le déficit de reconnaissance des émotions a été rapporté non seulement dans le vieillissement normal ([Kemp et al., 2012](#); [Ruffman et al., 2008](#)), mais également, et de façon plus importante encore, dans les maladies neurodégénératives (e.g. la démence

fronto-temporale([Kumfor and Piguet, 2012](#)), la maladie d'Alzheimer ([Klein-Koerkamp et al., 2012](#))). Bien que notre population de sujets âgés ne présentait pas de déficit cognitif, nous avons pu noter que les séniors à faibles performances cognitives semblent également présenter une perception réduite de la douleur. En effet, bien que leur résistance à la douleur soit inférieure à celle des jeunes et celles des séniors à haut niveau cognitif, ils n'expriment pas plus de douleur que ces deux groupes face à une stimulation nociceptive prolongée. Ceci est en faveur des observations effectuées chez les patients atteints d'une démence qui montrent des réponses comportementales à la douleur plus importantes. En effet, il a été mis en évidence que les patients déments présentent une augmentation des expressions faciales et des reflexes d'évitement de la douleur phasique ([Kunz et al., 2009](#); [Kunz et al., 2007](#)) et leur temps de résistance à la douleur tonique est plus court ([Jensen-Dahm et al., 2015](#)) que ceux des sujets sains. L'ensemble de ces résultats indique une divergence entre le comportement et les jugements subjectifs de la douleur au cours du vieillissement. Cette divergence existe déjà chez les seniors non-déments, et est plus marquée dans le vieillissement pathologique (i.e. les maladies neurodégénératives). Ainsi, nous supposons que par rapport aux évaluations fondées sur les expressions verbales de la douleur, les réponses comportementales seraient une indication plus adéquate pour évaluer la perception de la douleur chez les personnes âgées.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de cette étude était de mieux comprendre les mécanismes cérébraux à l'origine d'une moindre résistance à la douleur chronique chez les personnes âgées. Nos études ont pu démontrer que l'altération fonctionnelle des réseaux frontaux liée au vieillissement, entraîne des modifications au niveau de la perception et de la modulation de la douleur. Plus précisément, la diminution de la tolérance de la douleur serait attribuable à un dysfonctionnement des processus exécutifs (i.e. inhibition, mémoire de travail, flexibilité mentale, attention sélective, etc.). La modulation cognitive de la douleur apparaît être moins efficace chez les seniors. Ceci serait principalement dû à des ressources cognitives limitées notamment en raison d'un déclin de la mémoire de travail. Enfin, notre dernière expérience semble montrer que les processus en jeu dans l'émotion subissent des modifications avec l'âge, modifications qui pourraient également être à l'origine d'une modification de la perception de la douleur.

Les résultats de cette étude offrent des perspectives cliniques. D'une part, ils permettent une meilleure connaissance du profil de la douleur gériatrique et pourraient contribuer à améliorer l'évaluation de la douleur chez les patients âgés. En effet, le progrès le plus notoire en matière d'évaluation de la douleur réside dans le concept d'évaluation comportementale, aussi nommé « hétéro-évaluation » (e.g. l'échelle Doloplus et ECPA), surtout chez les personnes âgées qui présentent des troubles cognitifs ou des troubles de communication verbale ([Hadjistavropoulos et al., 2014](#)). Aussi, nous préconisons que l'évaluation de la douleur chez les personnes âgées soit complétée par au moins une échelle d'hétéro-évaluation ([Wary and Villard, 2006](#)). De même, nos résultats ont suggéré que la réponse comportementale/motrice à la douleur traduit plus fidèlement la douleur perçue que le jugement verbal donné par la personne âgée. Les indices comportementaux pourraient donc constituer un outil important dans l'évaluation de la douleur gériatrique. Par ailleurs, étant donné que les patients âgés supportent et réagissent moins bien aux médicaments antalgiques, un plan thérapeutique combiné, qui insiste également sur les approches non-pharmacologiques et la réhabilitation cognitive, a été recommandé ([Makris et al., 2014](#)). Selon nos résultats, il serait prometteur d'élaborer un programme de réhabilitation des fonctions frontales pour les sujets âgés afin d'améliorer les mécanismes de modulation de la douleur. Ces mécanismes sont depuis peu la cible des traitements non-pharmacologiques (e.g.

hypnose, méditation, kinésithérapie, ergothérapie, thérapie cognitivo-comportementale, etc) ([Jensen, 2011](#)).

3. BIBLIOGRAPHIE

- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A.R. (1996). Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *J Neurosci* 16, 7678-7687.
- Albanese, M.C., Duerden, E.G., Rainville, P., and Duncan, G.H. (2007). Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci* 27, 4612-4620.
- Albano, W.A., Zielinski, C.M., and Organ, C.H. (1975). Is appendicitis in the aged really different? *Geriatrics* 30, 81-88.
- Ambepitiya, G.B., Iyengar, E.N., and Roberts, M.E. (1993). Review: silent exertional myocardial ischaemia and perception of angina in elderly people. *Age Ageing* 22, 302-307.
- Anderer, P., Semlitsch, H.V., and Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 99, 458-472.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., and Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9, 463-484.
- Apkarian, A.V., Hashmi, J.A., and Baliki, M.N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152, S49-64.
- Apkarian, A.V., Stea, R.A., Manglos, S.H., Szeverenyi, N.M., King, R.B., and Thomas, F.D. (1992). Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett* 140, 141-147.
- Asmundson, G.J., Bovell, C.V., Carleton, R.N., and McWilliams, L.A. (2008). The Fear of Pain Questionnaire-Short Form (FPQ-SF): factorial validity and psychometric properties. *Pain* 134, 51-58.
- Azevedo, L.F., Costa-Pereira, A., Mendonca, L., Dias, C.C., and Castro-Lopes, J.M. (2012). Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain* 13, 773-783.
- Baliki, M.N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K.M., Huang, L.J., Schnitzer, T.J., Fields, H.L., and Apkarian, A.V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience* 15, 1117-+.
- Bari, A., and Robbins, T.W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 108, 44-79.
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P.H., Nuechterlein, K.H., Edwards, N., and Mintz, J. (2001). Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men - A magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 58, 461-465.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., and Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267-284.
- Baumgartner, U., Greffrath, W., and Treede, R.D. (2012). Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiol Clin* 42, 267-280.
- Beecher, H.K. (1946). Pain in Men Wounded in Battle. *Ann Surg* 123, 96-105.
- Benikos, N., Johnstone, S.J., and Roodenrys, S.J. (2013). Varying task difficulty in the Go/Nogo task: the effects of inhibitory control, arousal, and perceived effort on ERP components. *Int J Psychophysiol* 87, 262-272.

- Bennett, D.L.H., and Woods, C.G. (2014). Painful and painless channelopathies. *The Lancet Neurology* 13, 587-599.
- Berardi, A., Parasuraman, R., and Haxby, J.V. (2001). Overall vigilance and sustained attention decrements in healthy aging. *Exp Aging Res* 27, 19-39.
- Bernard, J., Villanueva, L. (2009). Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs. In Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie, D. Bouhassira, Bernard, C., ed. (Rueil-Malmaison: Arnette, Wolters Kluwer France), p. p. 5.
- Besne, I., Descombes, C., and Breton, L. (2002). Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol* 138, 1445-1450.
- Beurskens, R., and Bock, O. (2012). Age-related deficits of dual-task walking: a review. *Neural Plast* 2012, 131608.
- Blair, R.J., Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., and Dolan, R.J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122 (Pt 5), 883-893.
- Blyth, F.M., March, L.M., Brnabic, A.J., Jorm, L.R., Williamson, M., and Cousins, M.J. (2001). Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 89, 127-134.
- Bokura, H., Yamaguchi, S., and Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol* 112, 2224-2232.
- Boly, M., Faymonville, M.E., Schnakers, C., Peigneux, P., Lambermont, B., Phillips, C., Lancellotti, P., Luxen, A., Lamy, M., Moonen, G., et al. (2008). Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 7, 1013-1020.
- Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., and Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22, 970-976.
- Buchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., and Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron* 81, 1223-1239.
- Buhle, J., and Wager, T.D. (2010). Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain* 149, 19-26.
- Burgess, P., and Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests. Test manual* (UK: Bury St Edmunds).
- Bushnell, M.C., Ceko, M., and Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 14, 502-511.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K., and McIntosh, A.R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17, 1394-1402.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J., and Frey, K.A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 71, 802-807.
- Chakour, M.C., Gibson, S.J., Bradbeer, M., and Helme, R.D. (1996). The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 64, 143-152.
- Charlton, R.A., Barrick, T.R., McIntyre, D.J., Shen, Y., O'Sullivan, M., Howe, F.A., Clark, C.A., Morris, R.G., and Markus, H.S. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 66, 217-222.
- Chen, A.C., Dworkin, S.F., Haug, J., and Gehrig, J. (1989). Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. *Pain* 37, 143-160.
- Clinch, D., Banerjee, A.K., and Ostick, G. (1984). Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing* 13, 120-123.

- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., and Iadarola, M.J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934-1943.
- Colloca, L., and Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 6, 545-552.
- Committee on Advancing Pain Research, C., and Education, Institute of Medicine, Board on Health Sciences Policy (2011). *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. (Washington, DC: The National Academies Press).
- Corbetta, M., and Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 201-215.
- Crisp, T., Stafinsky, J.L., Hoskins, D.L., Dayal, B., Chinrock, K.M., and Uram, M. (1994). Effects of aging on spinal opioid-induced antinociception. *Neurobiol Aging* 15, 169-174.
- Cruccu, G., Aminoff, M.J., Curio, G., Guerit, J.M., Kakigi, R., Mauguiere, F., Rossini, P.M., Treede, R.D., and Garcia-Larrea, L. (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 119, 1705-1719.
- Dabby, R. (2012). Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12, 76-83.
- Daffner, K.R., Chong, H., Sun, X., Tarbi, E.C., Riis, J.L., McGinnis, S.M., and Holcomb, P.J. (2011). Mechanisms underlying age- and performance-related differences in working memory. *J Cogn Neurosci* 23, 1298-1314.
- de Tommaso, M., Santostasi, R., Devitofrancesco, V., Franco, G., Vecchio, E., Delussi, M., Livrea, P., and Katzarava, Z. (2011). A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs CO(2) laser stimulation. *Clin Neurophysiol* 122, 2482-2487.
- Derbyshire, S.W., Jones, A.K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., and Firestone, L.L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73, 431-445.
- Dobbs, A.R., and Rule, B.G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychol Aging* 4, 500-503.
- Drac, H., Babiuch, M., and Wisniewska, W. (1991). Morphological and biochemical changes in peripheral nerves with aging. *Neuropatol Pol* 29, 49-67.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., and Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55, 1621-1626.
- Duncan, G., Morin, C., Coghill, R., Evans, A., Worsley, K., and Bushnell, M. (1994). Using psychophysical ratings to map the human brain: regression of regional blood flow (rCBF) to tonic pain perception. *Society For Neuroscience Abstracts* 20, 1672.
- Edwards, R.R., and Fillingim, R.B. (2001a). Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M180-185.
- Edwards, R.R., and Fillingim, R.B. (2001b). Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2, 307-317.
- Edwards, R.R., Fillingim, R.B., and Ness, T.J. (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 101, 155-165.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E.D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., and Buchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 63, 533-543.

- Ekman, P.F., W.V., ed. (1976). Pictures of facial affect (Palo Alto).
- Falkenstein, M., Hoormann, J., and Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)* 101, 267-291.
- Farrell, M., and Gibson, S. (2007). Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med* 8, 514-520.
- Farrell, M.J. (2012). Age-related changes in the structure and function of brain regions involved in pain processing. *Pain Med* 13 Suppl 2, S37-43.
- Flor, H., Knost, B., and Birbaumer, N. (2002). The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. *Pain* 95, 111-118.
- Folstein, J.R., and Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45, 152-170.
- Freedman, G.M. (2002). Chronic pain. Clinical management of common causes of geriatric pain. *Geriatrics* 57, 36-41; quiz 42.
- French, D.J., Noel, M., Vigneau, F., French, J.A., Cyr, C.P., and Evans, R.T. (2005). Scale of dramatization vis-a-vis PCS-CF pain - Canadian adaptation in French language in the "Pain Catastrophizing Scale". *Canadian Journal of Behavioural Science-Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement* 37, 181-192.
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., and Ebersole, J.S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin Neurophysiol* 113, 702-712.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 34, 418-432.
- Gagliese, L. (2009). Pain and aging: the emergence of a new subfield of pain research. *J Pain* 10, 343-353.
- Gagliese, L., and Melzack, R. (1997). Chronic pain in elderly people. *Pain* 70, 3-14.
- Gagliese, L., and Melzack, R. (2000). Age differences in nociception and pain behaviours in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 843-854.
- Gebhart, G.F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27, 729-737.
- Gibson, S.J. (2007). IASP global year against pain in older persons: highlighting the current status and future perspectives in geriatric pain. *Expert Rev Neurother* 7, 627-635.
- Gibson, S.J., and Farrell, M. (2004). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 20, 227-239.
- Girardot, M.N., and Holloway, F.A. (1985). Effect of age and long-term stress experience on adaptation to stress analgesia in mature rats: role of opioids. *Behav Neurosci* 99, 411-422.
- Godefroy, O., and Roussel-Pieronne, M. (2007). La batterie GREFEX: données normatives, in Godefroy et les membres du GREFEX (eds) Fonctions exécutives et Pathologies Neurologiques et psychiatriques.
- Goldberg, D.S., and McGee, S.J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health* 11, 770.
- Golden, C.J. (1978). *Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology* (Illinois: Springfield).
- Gonzalez-Rosa, J.J., Inuggi, A., Blasi, V., Cursi, M., Annovazzi, P., Comi, G., Falini, A., and Leocani, L. (2013). Response competition and response inhibition during

- different choice-discrimination tasks: evidence from ERP measured inside MRI scanner. *Int J Psychophysiol* 89, 37-47.
- Goubert, L., Crombez, G., Eccleston, C., and Devulder, J. (2004). Distraction from chronic pain during a pain-inducing activity is associated with greater post-activity pain. *Pain* 110, 220-227.
- Gram, M., Graversen, C., Olesen, S.S., and Drewes, A.M. (2015). Dynamic spectral indices of the electroencephalogram provide new insights into tonic pain. *Clin Neurophysiol* 126, 763-771.
- Gratton, G., Coles, M.G., and Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55, 468-484.
- Graversen, C., Olesen, S.S., Olesen, A.E., Steimle, K., Farina, D., Wilder-Smith, O.H., Bouwense, S.A., van Goor, H., and Drewes, A.M. (2012). The analgesic effect of pregabalin in patients with chronic pain is reflected by changes in pharmac-EEG spectral indices. *Br J Clin Pharmacol* 73, 363-372.
- Greenspan, J.D., Lee, R.R., and Lenz, F.A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 81, 273-282.
- Greenspan, J.D., and Winfield, J.A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 50, 29-39.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., and Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol* 5, e133.
- Guillot, X., Semerano, L., Decker, P., Falgarone, G., and Boissier, M.-C. (2012). Pain and immunity. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 79, 228-236.
- Gwilym, S.E., Filippini, N., Douaud, G., Carr, A.J., and Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 62, 2930-2940.
- Hadjistavropoulos, T., Herr, K., Prkachin, K.M., Craig, K.D., Gibson, S.J., Lukas, A., and Smith, J.H. (2014). Pain assessment in elderly adults with dementia. *Lancet Neurol* 13, 1216-1227.
- Hahn, M., Wild-Wall, N., and Falkenstein, M. (2011). Age-related differences in performance and stimulus processing in dual task situation. *Brain Res* 1414, 66-76.
- Hammerer, D., Li, S.C., Muller, V., and Lindenberger, U. (2010). An electrophysiological study of response conflict processing across the lifespan: assessing the roles of conflict monitoring, cue utilization, response anticipation, and response suppression. *Neuropsychologia* 48, 3305-3316.
- Hansenne, M. (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin* 30, 191-210.
- Harkins, S.W., Davis, M.D., Bush, F.M., and Kasberger, J. (1996). Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51, M260-265.
- Haug, H., and Eggers, R. (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of aging* 12, 336-338; discussion 352-335.
- Healey, M.K., Campbell, K.L., and Hasher, L. (2008). Cognitive aging and increased distractibility: costs and potential benefits. *Prog Brain Res* 169, 353-363.
- Helme, R.D., and Gibson, S.J. (2001). The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 17, 417-431, v.

- Holmes, A.P., Blair, R.C., Watson, J.D., and Ford, I. (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 16, 7-22.
- Hsieh, J.C., Stahle-Backdahl, M., Hagermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., and Ingvar, M. (1996). Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 64, 303-314.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., and Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *J Pain* 14, 89-99.
- Huber, M.T., Bartling, J., Pachur, D., Woikowsky-Biedau, S., and Lautenbacher, S. (2006). EEG responses to tonic heat pain. *Exp Brain Res* 173, 14-24.
- Iachini, T., Poderico, C., Ruggiero, G., and Iavarone, A. (2005). Age differences in mental scanning of locomotor maps. *Disability and rehabilitation* 27, 741-752.
- Jensen-Dahm, C., Werner, M.U., Jensen, T.S., Ballegaard, M., Andersen, B.B., Høgh, P., and Waldemar, G. (2015). Discrepancy between stimulus response and tolerance of pain in Alzheimer disease. *Neurology*.
- Jensen, M.P. (2011). Psychosocial approaches to pain management: an organizational framework. *Pain* 152, 717-725.
- Jensen, O., Kaiser, J., and Lachaux, J.P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 30, 317-324.
- Jernigan, T.L., Archibald, S.L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A.C., Stout, J.C., Bonner, J., and Hesselink, J.R. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging* 22, 581-594.
- Jingu, S., Takeshita, A., Imaizumi, T., Sakai, K., and Nakamura, M. (1989). Age-related decreases in cardiac receptor control of forearm vascular resistance in humans. *Clin Exp Hypertens A* 11 Suppl 1, 211-216.
- Jones, A.K., Brown, W.D., Friston, K.J., Qi, L.Y., and Frackowiak, R.S. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci* 244, 39-44.
- Julius, D., and Basbaum, A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-210.
- Kaiser, J., and Lutzenberger, W. (2005). Human gamma-band activity: a window to cognitive processing. *Neuroreport* 16, 207-211.
- Kane, M.J., and Engle, R.W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: limits on long-term memory retrieval. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 26, 336-358.
- Karp, J.F., Shega, J.W., Morone, N.E., and Weiner, D.K. (2008). Advances in understanding the mechanisms and management of persistent pain in older adults. *Br J Anaesth* 101, 111-120.
- Karsdorp, P.A., Geenen, R., and Vlaeyen, J.W. (2013). Response inhibition predicts painful task duration and performance in healthy individuals performing a cold pressor task in a motivational context. *Eur J Pain*.
- Kassubek, J., Juengling, F.D., Els, T., Spreer, J., Herpers, M., Krause, T., Moser, E., and Lueking, C.H. (2003). Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H₂O PET study. *J Neurol Sci* 212, 85-91.

- Kemp, J., Despres, O., Pebayle, T., and Dufour, A. (2014a). Age-related decrease in sensitivity to electrical stimulation is unrelated to skin conductance: an evoked potentials study. *Clin Neurophysiol* 125, 602-607.
- Kemp, J., Despres, O., Pebayle, T., and Dufour, A. (2014b). Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibres: a sensitivity and evoked potentials study. *Eur J Pain* 18, 482-488.
- Kemp, J., Despres, O., Sellal, F., and Dufour, A. (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews* 11, 199-219.
- Kirchner, W.K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol* 55, 352-358.
- Klein-Koerkamp, Y., Beaudoin, M., Baciuc, M., and Hot, P. (2012). Emotional decoding abilities in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 32, 109-125.
- Kok, A., Ramautar, J.R., De Ruiter, M.B., Band, G.P., and Ridderinkhof, K.R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology* 41, 9-20.
- Kong, J., Tu, P.C., Zyloney, C., and Su, T.P. (2010). Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study. *Behavioural Brain Research* 211, 215-219.
- Kugler, C.F., Taghavi, A., and Platt, D. (1993). The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology* 39, 280-303.
- Kumfor, F., and Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: a synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychol Rev* 22, 280-297.
- Kunz, M., Mylius, V., Scharmann, S., Schepelman, K., and Lautenbacher, S. (2009). Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain* 13, 317-325.
- Kunz, M., Scharmann, S., Hemmeter, U., Schepelman, K., and Lautenbacher, S. (2007). The facial expression of pain in patients with dementia. *Pain* 133, 221-228.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P.T., Laird, A.R., and Eickhoff, S.B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214, 519-534.
- Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., and Davis, K.D. (2000). An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 85, 359-374.
- Langenecker, S.A., Nielson, K.A., and Rao, S.M. (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage* 21, 192-200.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S., and Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 23, 506-510.
- Lautenbacher, S. (2012). Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain medicine (Malden, Mass)* 13 Suppl 2, S44-50.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., and Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 115, 410-418.
- Lawlis, G.F., Cuencas, R., Selby, D., and McCoy, C.E. (1989). The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine (Phila Pa 1976)* 14, 511-516.
- Lee, D.M., Pendleton, N., Tajar, A., O'Neill, T.W., O'Connor, D.B., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F.F., Finn, J.D., Forti, G., et al. (2010). Chronic widespread pain is

- associated with slower cognitive processing speed in middle-aged and older European men. *Pain* 151, 30-36.
- Lee, M.C., Mouraux, A., and Iannetti, G.D. (2009). Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. *J Neurosci* 29, 7909-7916.
- Legrain, V., Crombez, G., Plaghki, L., and Mouraux, A. (2013). Shielding cognition from nociception with working memory. *Cortex* 49, 1922-1934.
- Legrain, V., Iannetti, G.D., Plaghki, L., and Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93, 111-124.
- Lorenz, J., Minoshima, S., and Casey, K.L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126, 1079-1091.
- Lovden, M., Schmiedek, F., Kennedy, K.M., Rodrigue, K.M., Lindenberger, U., and Raz, N. (2013). Does variability in cognitive performance correlate with frontal brain volume? *Neuroimage* 64, 209-215.
- Lucci, G., Berchicci, M., Spinelli, D., Taddei, F., and Di Russo, F. (2013). The effects of aging on conflict detection. *PLoS One* 8, e56566.
- Luck, S.J., and Hillyard, S.A. (1994). Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search. *Psychophysiology* 31, 291-308.
- Lundborg, C., Hahn-Zoric, M., Biber, B., and Hansson, E. (2010). Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain. *Journal of Neuroimmunology* 220, 108-113.
- Makris, U.E., Abrams, R.C., Gurland, B., and Reid, M.C. (2014). Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 312, 825-836.
- Mansour, A.R., Baliki, M.N., Huang, L., Torbey, S., Herrmann, K.M., Schnitzer, T.J., and Apkarian, A.V. (2013). Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 154, 2160-2168.
- Marchand, F., Perretti, M., and McMahon, S.B. (2005). Role of the immune system in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience* 6, 521-532.
- Marouf, R., Caron, S., Lussier, M., Bherer, L., Piche, M., and Rainville, P. (2014). Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *Pain* 155, 494-502.
- Mattay, V.S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A.R., Berman, K.F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T.E., Callicott, J.H., and Weinberger, D.R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci Lett* 392, 32-37.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guenot, M., and Mauguiere, F. (2009). Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 146, 99-104.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl* 6, S121-126.
- Melzack, R., and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971-979.
- Merskey, H., and Bogduk, N. (1994). *International Association for the Study of Pain : Classification of Chronic Pain*, 2 ed edn (Seattle).
- Minoshima, S., Morrow, T., Koeppe, R., and Casey, K. (1995). Involvement of the insular cortex in central autonomic regulation during painful thermal stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 15, 859.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., and Yarnitsky, D. (2011). Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain* 152, 1469-1477.

- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., and Yarnitsky, D. (2012). Temporal changes in cortical activation during distraction from pain: a comparative LORETA study with conditioned pain modulation. *Brain Res* 1435, 105-117.
- Mouraux, A., and Iannetti, G.D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 101, 3258-3269.
- Moy, G., Millet, P., Haller, S., Baudois, S., de Bilbao, F., Weber, K., Lovblad, K., Lazeyras, F., Giannakopoulos, P., and Delaloye, C. (2011). Magnetic resonance imaging determinants of intraindividual variability in the elderly: combined analysis of grey and white matter. *Neuroscience* 186, 88-93.
- Muller, M.D., Mast, J.L., Patel, H., and Sinoway, L.I. (2013). Cardiac mechanics are impaired during fatiguing exercise and cold pressor test in healthy older adults. *J Appl Physiol (1985)* 114, 186-194.
- Muller, R.T., Gould, L.A., Betzu, R., Vacek, T., and Pradeep, V. (1990). Painless myocardial infarction in the elderly. *Am Heart J* 119, 202-204.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., and Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3, 207-233.
- Naert, A.L., Kehlet, H., and Kupers, R. (2008). Characterization of a novel model of tonic heat pain stimulation in healthy volunteers. *Pain* 138, 163-171.
- Nashiro, K., Sakaki, M., and Mather, M. (2012). Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? *Gerontology* 58, 156-163.
- Neri, M., and Agazzani, E. (1984). Aging and right-left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain* 19, 43-48.
- Neziri, A.Y., Scaramozzino, P., Andersen, O.K., Dickenson, A.H., Arendt-Nielsen, L., and Curatolo, M. (2011). Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur J Pain* 15, 376-383.
- Nir, R.R., Sinai, A., Moont, R., Harari, E., and Yarnitsky, D. (2012). Tonic pain and continuous EEG: prediction of subjective pain perception by alpha-1 power during stimulation and at rest. *Clin Neurophysiol* 123, 605-612.
- Norman, D.C., and Yoshikawa, T.T. (1983). Intraabdominal infections in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 31, 677-684.
- Oosterman, J.M., Dijkerman, H.C., Kessels, R.P., and Scherder, E.J. (2010). A unique association between cognitive inhibition and pain sensitivity in healthy participants. *Eur J Pain* 14, 1046-1050.
- Oosterman, J.M., Gibson, S.J., Pulles, W.L., and Veldhuijzen, D.S. (2013). On the moderating role of age in the relationship between pain and cognition. *Eur J Pain* 17, 735-741.
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O., and Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of clinical investigation* 120, 3779-3787.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., and Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12, 376-385.
- Park, D.C. (2000). Basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive functions. In *Cognitive aging: A primer*, D.C. Park, and N. Schwarz, eds. (Philadelphia: Psychology).
- Park, D.C., and Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60, 173-196.

- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., and Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18, 49-65.
- Peng, W.W., Hu, L., Zhang, Z.G., and Hu, Y. (2014). Changes of Spontaneous Oscillatory Activity to Tonic Heat Pain. *Plos One* 9.
- Persons, A.G.S.P.o.P.P.i.O. (2002). The management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 50, S205-224.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M.C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguiere, F., Michel, D., and Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 122 (Pt 9), 1765-1780.
- Pfefferbaum, A., and Ford, J.M. (1988). ERPs to stimuli requiring response production and inhibition: effects of age, probability and visual noise. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71, 55-63.
- Pfefferbaum, A., Rohlfing, T., Rosenbloom, M.J., Chu, W., Colrain, I.M., and Sullivan, E.V. (2013). Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *Neuroimage* 65, 176-193.
- Phelps, E.A., Lempert, K.M., and Sokol-Hessner, P. (2014). Emotion and decision making: multiple modulatory neural circuits. *Annu Rev Neurosci* 37, 263-287.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C.F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P.M., Rawlins, J.N., and Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 21, 9896-9903.
- Porro, C.A., Cettolo, V., Francescato, M.P., and Baraldi, P. (2003). Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19, 1738-1747.
- Posner, M.I. (1994). Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 7398-7403.
- Posner, M.I., Snyder, C.R., and Davidson, B.J. (1980). Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol* 109, 160-174.
- Potts, G.F. (2004). An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain Cogn* 56, 5-13.
- Pud, D., Granovsky, Y., and Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 144, 16-19.
- Raij, T.T., Numminen, J., Narvanen, S., Hiltunen, J., and Hari, R. (2005). Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 2147-2151.
- Rainville, P., Bao, Q.V., and Chretien, P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118, 306-318.
- Rajah, M.N., and D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain* 128, 1964-1983.
- Ramsay, M.C., and Reynolds, C.R. (1995). Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). *Neuropsychol Rev* 5, 151-171.
- Randich, A., and Maixner, W. (1984). Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 8, 343-367.

- Raz, N., Gunning-Dixon, F.M., Head, D., Dupuis, J.H., and Acker, J.D. (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 12, 95-114.
- Raz, N., Gunning, F.M., Head, D., Dupuis, J.H., McQuain, J., Briggs, S.D., Loken, W.J., Thornton, A.E., and Acker, J.D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex* 7, 268-282.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., and Haacke, E.M. (2007). Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci* 1097, 84-93.
- Reid, K.J., Harker, J., Bala, M.M., Truyers, C., Kellen, E., Bekkering, G.E., and Kleijnen, J. (2011). Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 27, 449-462.
- Reitan, R.M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology* 19, 393-394.
- Resnick, S.M., Pham, D.L., Kraut, M.A., Zonderman, A.B., and Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 23, 3295-3301.
- Reuter-Lorenz, P.A., and Cappell, K.A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* 17, 177-182.
- Riley, J.L., 3rd, Cruz-Almeida, Y., Glover, T.L., King, C.D., Goodin, B.R., Sibille, K.T., Bartley, E.J., Herbert, M.S., Sotolongo, A., Fessler, B.J., et al. (2014). Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain* 15, 272-282.
- Riley, J.L., 3rd, King, C.D., Wong, F., Fillingim, R.B., and Mauderli, A.P. (2010). Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain* 150, 153-160.
- Ruffman, T., Henry, J.D., Livingstone, V., and Phillips, L.H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 863-881.
- Saliasi, E., Geerligs, L., Lorist, M.M., and Maurits, N.M. (2013). The relationship between P3 amplitude and working memory performance differs in young and older adults. *PLoS One* 8, e63701.
- Salinas, E., and Sejnowski, T.J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2, 539-550.
- Schomberg, D., and Olson, J.K. (2012). Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states. *Experimental neurology* 234, 262-270.
- Schulz, E., May, E.S., Postorino, M., Tiemann, L., Nickel, M.M., Witkovsky, V., Schmidt, P., Gross, J., and Ploner, M. (2015). Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans. *Cereb Cortex*.
- Schulz, E., Tiemann, L., Witkovsky, V., Schmidt, P., and Ploner, M. (2012). gamma Oscillations are involved in the sensorimotor transformation of pain. *J Neurophysiol* 108, 1025-1031.
- Sebastian, A., Baldermann, C., Feige, B., Katzev, M., Scheller, E., Hellwig, B., Lieb, K., Weiller, C., Tuscher, O., and Kloppel, S. (2013). Differential effects of age on subcomponents of response inhibition. *Neurobiol Aging* 34, 2183-2193.
- Seifert, F., Bschorer, K., De Col, R., Filitz, J., Peltz, E., Koppert, W., and Maihofner, C. (2009). Medial prefrontal cortex activity is predictive for hyperalgesia and pharmacological antihyperalgesia. *J Neurosci* 29, 6167-6175.

- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Sherrington, C.S. (1906). *The integrative Action of the Nervous System* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157-1162.
- Smith, E.E., Geva, A., Jonides, J., Miller, A., Reuter-Lorenz, P., and Koepp, R.A. (2001). The neural basis of task-switching in working memory: effects of performance and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2095-2100.
- Smith, J.L., and Douglas, K.M. (2011). On the use of event-related potentials to auditory stimuli in the Go/NoGo task. *Psychiatry Res* 193, 177-181.
- Smith, J.L., Johnstone, S.J., and Barry, R.J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clin Neurophysiol* 119, 704-714.
- Spieler, D.H., Balota, D.A., and Faust, M.E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance* 22, 461-479.
- Streff, A., Kuehl, L.K., Michaux, G., and Anton, F. (2010). Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *Eur J Pain* 14, 266-272.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology* 18, 643-662.
- Swick, D., and Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia* 40, 1240-1253.
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. *Thieme Classics*.
- Taylor, J.A., and Ivry, R.B. (2014). Cerebellar and prefrontal cortex contributions to adaptation, strategies, and reinforcement learning. *Prog Brain Res* 210, 217-253.
- Towle, V.L., Bolanos, J., Suarez, D., Tan, K., Grzeszczuk, R., Levin, D.N., Cakmur, R., Frank, S.A., and Spire, J.P. (1993). The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86, 1-6.
- Tracey, I. (2011). Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nat Rev Neurol* 7, 173-181.
- Tracey, I., and Mantyh, P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377-391.
- Turner, G.R., and Spreng, R.N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol Aging* 33, 826 e821-813.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., and Tolle, T.R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 109, 399-408.
- Vallesi, A., Stuss, D.T., McIntosh, A.R., and Picton, T.W. (2009). Age-related differences in processing irrelevant information: evidence from event-related potentials. *Neuropsychologia* 47, 577-586.
- Verhaeghen, P., and Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 849-857.

- Verhaeghen, P., Cerella, J., Semenec, S.C., Leo, M.A., Bopp, K.L., and Steitz, D.W. (2002). Cognitive efficiency modes in old age: performance on sequential and coordinative verbal and visuospatial tasks. *Psychol Aging* 17, 558-570.
- Verhoeven, K., Van Damme, S., Eccleston, C., Van Ryckeghem, D.M., Legrain, V., and Crombez, G. (2011). Distraction from pain and executive functioning: an experimental investigation of the role of inhibition, task switching and working memory. *Eur J Pain* 15, 866-873.
- Villemure, C., and Bushnell, M.C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci* 29, 705-715.
- Viskontas, I.V., Possin, K.L., and Miller, B.L. (2007). Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1121, 528-545.
- Walsh, N.E., Schoenfeld, L., Ramamurthy, S., and Hoffman, J. (1989). Normative model for cold pressor test. *Am J Phys Med Rehabil* 68, 6-11.
- Wary, B., and Villard, J.F. (2006). [Specificity of pain assessment in the aged]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 4, 171-178.
- Washington, L.L., Gibson, S.J., and Helme, R.D. (2000). Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain* 89, 89-96.
- Wiech, K., Ploner, M., and Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 12, 306-313.
- Wieck, C., and Kunzmann, U. (2015). Age differences in empathy: Multidirectional and context-dependent. *Psychol Aging* 30, 407-419.
- Wild-Wall, N., and Falkenstein, M. (2010). Age-dependent impairment of auditory processing under spatially focused and divided attention: an electrophysiological study. *Biol Psychol* 83, 27-36.
- Willis, M.W., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Herscovitch, P., Danielson, A.L., Benson, B.E., and Post, R.M. (2002). Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. *Psychiatry Res* 114, 23-37.
- Wolf, S., and Hardy, J.D. (1941). STUDIES ON PAIN. OBSERVATIONS ON PAIN DUE TO LOCAL COOLING AND ON FACTORS INVOLVED IN THE "COLD PRESSOR" EFFECT. *The Journal of clinical investigation* 20, 521-533.
- Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-15.
- Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T., and Shibasaki, H. (1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 8, 555-559.
- Yarnitsky, D., Granot, M., and Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain* 155, 663-665.
- Zhang, Z.G., Hu, L., Hung, Y.S., Mouraux, A., and Iannetti, G.D. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J Neurosci* 32, 7429-7438.
- Zheng, Z., Wang, K., Yao, D., Xue, C.C., and Arendt-Nielsen, L. (2014). Adaptability to pain is associated with potency of local pain inhibition, but not conditioned pain modulation: a healthy human study. *Pain* 155, 968-976.
- Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A., and Stohler, C.S. (2001). Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 293, 311-315.

Zysset, S., Schroeter, M.L., Neumann, J., and von Cramon, D.Y. (2007). Stroop interference, hemodynamic response and aging: an event-related fMRI study. *Neurobiol Aging* 28, 937-946.

Publications

- ZHOU S, KEMP J, DESPRES O, PEBAYLE T, DUFOUR A. The association between inhibition and pain tolerance in the elderly: Evidence from event-related potentials. **Eur J Pain** **19**: 669-676, 2015.
- ZHOU S, DESPRES O, PEBAYLE T, DUFOUR A. Age-related decline in cognitive pain modulation induced by distraction: Evidence from event-related potentials. **J Pain**: pii: S1526-5900(15)00704-X, 2015.
- ZHOU S, LITHFOUS S, DESPRES O, PEBAYLE T, DUFOUR A. The implication of prefrontal functions in pain tolerance in ageing: Evidence from neuropsychological assessment and EEG-based source reconstruction. **PAIN**, 2015. (Soumis)

Communications

- ZHOU S, DESPRES O, PEBAYLE T, DUFOUR A. Distraction from pain – Age-related differences and the underlying neuropsychological mechanism: Evidence from event-related potentials. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) **13th Annual Pain Medicine Meeting**, November 13-16, 2014, San Francisco, USA.

Mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement

De nombreuses études ont montré une modification de la perception de la douleur au cours du vieillissement. Cette modification s'exprime principalement par une diminution du seuil de la douleur aiguë et une augmentation de la prévalence de douleurs chroniques. Parallèlement, le vieillissement provoque des altérations cérébrales importantes, notamment dans les réseaux frontaux. Dans ce travail de thèse, nous avons étudié les mécanismes centraux, notamment les fonctions des réseaux frontaux sur la perception et la modulation de la douleur chez la personne âgée. Les résultats des expériences 1 à 3 suggèrent une forte corrélation positive entre l'altération des fonctions exécutives et le déclin de la modulation cognitive de la douleur et de la résistance à la douleur tonique. Dans l'expérience 4, nos résultats montrent que les scores aux tests mesurant les fonctions émotionnelles (e.g. la reconnaissance des émotions) sont corrélés au ressenti de la douleur. Cela pourrait indiquer un déficit chez les personnes âgées de la composante émotionnelle qui entre en jeu dans la perception de la douleur.

Mots clés : vieillissement non-pathologique, douleur tonique, modulation de la douleur, cortex préfrontal, fonctions exécutives, fonctions émotionnelles

Central mechanisms of pain perception and modulation in ageing

Age-related changes in pain perception have been widely reported in the literature, showing a reduced acute pain perception and an increased prevalence of chronic pain. Ageing also results in considerable alterations in brain structures and functions, particularly in frontal networks. In this thesis, we explored the underlying central mechanisms, especially the role of frontal functions in the age-related alterations in pain perception. Results of experiments 1-3 demonstrated a strong positive correlation between the age-related alterations in executive function and the decline in pain tolerance and cognitive pain modulation. In experiment 4 we observed that the emotional function measured by a test of emotions recognition was correlated to the verbal expression of perceived pain, indicating that the reduced pain expression in the elderly may result from the deficient responses to emotion.

Key words: non-pathological ageing, tonic pain, pain modulation, prefrontal cortex, executive functions, emotional functions