HAL
open science

# Étude des marqueurs de la mémorisation d'une sensation douloureuse chez l'Homme

Anaïs Chapon

**To cite this version:**

Anaïs Chapon. Étude des marqueurs de la mémorisation d'une sensation douloureuse chez l'Homme. Neurosciences. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1338 . tel-01522640

**HAL Id: tel-01522640**

**https://theses.hal.science/tel-01522640**

Submitted on 15 May 2017

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

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

N°d'ordre NNT : 2016LYSE1338

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**
opérée au sein de
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale** n°476
**Neurosciences et Cognition**
**Spécialité de doctorat** : Neurosciences

Soutenue publiquement le 15/12/2016, par :
**Anaïs CHAPON**

---

# Etude des marqueurs de la mémorisation d'une sensation douloureuse chez l'Homme

---

Devant le jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| Bernard LAURENT | Professeur des Universités, Saint-Etienne | Président |
| Valery LEGRAIN | Directeur de recherche, Louvain | Rapporteur |
| Philip JACKSON | Professeur des Universités, Québec | Rapporteur |
| Jane PLAILLY | Chargée de Recherche, Lyon | Examinatrice |
| Claire SERGENT | Maitresse de conférence, Paris | Examinatrice |
| Philippe BOULINGUEZ | Professeur des Universités | Examinateur |
| Maud FROT | Chargée de Recherche, Lyon | Co-directrice de thèse |

N°d'ordre NNT : 2016LYSE1338

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**
opérée au sein de
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale n°476**
**Neurosciences et Cognition**
**Spécialité de doctorat** : Neurosciences

Soutenue publiquement le 15/12/2016, par :
**Anaïs CHAPON**

---

# Etude des marqueurs de la mémorisation d'une sensation douloureuse chez l'Homme

---

Devant le jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| Bernard LAURENT | Professeur des Universités, Saint-Etienne | Président |
| Valery LEGRAIN | Directeur de recherche, Louvain | Rapporteur |
| Philip JACKSON | Professeur des Universités, Québec | Rapporteur |
| Jane PLAILLY | Chargée de Recherche, Lyon | Examinatrice |
| Claire SERGENT | Maitresse de conférence, Paris | Examinatrice |
| Philippe BOULINGUEZ | Professeur des Universités | Examinateur |
| Maud FROT | Chargée de Recherche, Lyon | Co-directrice de thèse |

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

| | |
|---|---|
| **Président de l'Université** | **M. le Professeur Frédéric FLEURY** |
| Président du Conseil Académique | M. le Professeur Hamda BEN HADID |
| Vice-président du Conseil d'Administration | M. le Professeur Didier REVEL |
| Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire | M. le Professeur Philippe CHEVALIER |
| Vice-président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLÉE |
| Directrice Générale des Services | Mme Dominique MARCHAND |

## COMPOSANTES SANTE

| | |
|---|---|
| Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard | Directeur : M. le Professeur G.RODE |
| Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux | Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON |
| Faculté d'Odontologie | Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA |
| Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation | Directeur : M. X. PERROT |
| Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine | Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT |

## COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

| | |
|---|---|
| Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. F. DE MARCHI |
| Département Biologie | Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD |
| Département Chimie Biochimie | Directeur : Mme C. FELIX |
| Département GEP | Directeur : M. Hassan HAMMOURI |
| Département Informatique | Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE |
| Département Mathématiques | Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV |
| Département Mécanique | Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID |
| Département Physique | Directeur : M. le Professeur J-C PLENET |
| UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives | Directeur : M. Y.VANPOULLE |
| Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon | Directeur : M. B. GUIDERDONI |
| Polytech Lyon | Directeur : M. le Professeur E.PERRIN |
| Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique | Directeur : M. G. PIGNAULT |
| Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1 | Directeur : M. le Professeur C. VITON |
| Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education | Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE |
| Institut de Science Financière et d'Assurances | Directeur : M. N. LEBOISNE |

*Perfer et obdura, dolor hic tibi proderit olim*

**-Ovide-**

# Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu être réalisable sans le soutien financier de la Région Rhône-Alpes, que je remercie pour m'avoir offert cette opportunité. Merci également à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et toute l'équipe pédagogique pour m'avoir permis d'exercer une activité d'enseignement au cours de ces trois années.

Je souhaite ici exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance aux personnes qui ont, de près ou de loin, contribuer à cette thèse.

Je tiens à remercier tous les membres du jury, Bernard Laurent, Jane Plailly, Claire Sergent, Philippe Boulinguez et particulièrement mes deux rapporteurs Valéry Legrain et Philip Jackson pour avoir accepté de participer à l'évaluation de cette thèse. Merci également à Nadine Ravel et Léon Plaghki pour avoir encadré mon Comité de Suivi de Thèse et pour leurs conseils avisés.

Je remercie l'ensemble du laboratoire NEUROPAIN pour le soutien, l'écoute et les conseils que chacun des membres de ce laboratoire m'ont apportés. J'ai tout particulièrement apprécié les nombreuses interactions au sein du laboratoire, l'entraide constante et l'énergie qui se dégage de cette unité de recherche.

Je remercie Maud et Luis pour m'avoir confié ce projet et pour m'avoir encadrée, formée et conseillée durant ces trois années. Merci pour votre disponibilité, votre écoute, et votre soutien. Je vous remercie également tous deux pour la qualité de votre formation, pour m'avoir fait confiance et m'avoir laissé un peu voler de mes propres ailes, et m'approprié cette thèse.

Merci à Stéphanie Mazza pour sa collaboration, ses échanges, et ses idées qui ont permis de construire une partie de cette thèse.

Merci également à Caroline pour sa bonne humeur, son énergie, ses nombreux conseils, son dynamisme et sa contribution à chaque étape de cette thèse.

Merci à Hélène et Isabelle pour leur aide et leurs remarques constructives.

Merci à David Meunier pour sa réactivité et son implication dans ce projet, à toutes ces heures passées devant l'écran à essayer de me faire comprendre un autre langage…et pour avoir presque réussi !

Je souhaite également remercier tout le service d'épileptologie de l'hôpital qui nous a permis de mener à bien notre recherche. Merci à eux pour leur gentillesse et leur aide. Merci à Mathilde Petton également pour avoir réussi à organiser la recherche autour de ce service.

Merci à celle qui a partagé un bout de chemin avec moi, Claire, et qui continue de le faire malgré la distance. Tu as toujours été de très bons conseils malgré mes râleries intempestives, merci de m'avoir supportée, dans tous les sens du terme!

Un grand merci à tous celles et ceux qui ont accepté de participer à mes expériences, parce que sans eux il n'y aurait pas de recherche.

Merci également aux deux moniteurs qui ont partagé avec moi ces trois années d'organisation de TP, TD et examens en tout genre, Romain et Lise…Ces heures d'enseignements ont été une belle expérience avec vous !

Enfin, j'aimerai sincèrement remercier ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs encouragements. Ils font partie intégrante de ce travail de thèse. Merci à Lise pour avoir partagé ces « repas gras » dont on avait tellement besoin, pour ces heures de déchainements littéraires, pour avoir remotivé les troupes quand le moral n'était plus là. Enfin, je remercie mes parents et ma sœur pour leur soutien constant dans mes études, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir poussé à toujours aller plus loin. Je remercie également Richard, pour m'avoir supportée et redressée même pendant les moments les plus compliqués, pour avoir été présent chaque jour, quoiqu'il arrive.

## TABLE DES MATIERES

**Résumé** **17**

**Introduction générale** **19**

**PARTIE THEORIQUE** **21**

**Chapitre 1 : Le système nociceptif** **23**

Intégration du signal douloureux 24

Transduction 24

Transmission : de la périphérie au cortex 27

Perception : intégration corticale de la sensation douloureuse 29

Modulation du signal nociceptif 35

Contrôle spinal 35

Contrôle supra spinal 36

**Chapitre 2 : Mécanismes de mémorisation** **43**

Mémoire de la douleur 43

Mécanismes de mémorisation de la douleur 43

Pathologies en rapport à une « mémoire de la douleur » 46

Mémoire et stimulations sensorielles non douloureuses 51

Le modèle de mémoire de travail de Baddeley 51

Exemple des stimulations somatosensorielles 53

Perturber/orienter la mémoire 54

**PARTIE EXPERIMENTALE** **57**

Introduction à la partie expérimentale 59

**Etude A : Influence de la douleur sur l'encodage mnésique d'informations verbales. Etude comportementale** **61**

Introduction et objectifs 61

Méthodes 61

Sujets 61

Stimulations 62

Protocole 63
Analyse des données 65
Résultats 67
Discussion 74

**Étude B : Etude de la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives : Manipulations comportementales 77**
Introduction et objectifs 77
Méthodes 78
Sujets 78
Stimulations 78
Protocole 78
Analyse des données 80
Résultats 81
Tâche de mémoire visuelle 81
Cotations des stimulations isolées 81
Tâche de mémorisation sensorielle 82
Discussion 86

**Etude C : Etude des substrats corticaux de la mémorisation : Enregistrements intracérébraux91**
Introduction et objectifs 91
Méthodes 91
Sujets 91
Stimulations 92
Protocole 93
Enregistrements électrophysiologiques 95
Traitement des données 96
Résultats 102
Résultats comportementaux 102
Résultats électrophysiologiques 104
Discussion 113

**Etude D : Etude de la mémorisation de stimulations nociceptives chez le sujet sain : Electroencéphalographie haute densité** **117**

Introduction et objectifs 117

Méthodes 118

Sujets 118

Stimulations 118

Protocole 118

Enregistrement EEG 120

Analyse des données 120

Résultats 122

Comportement 122

Enregistrement EEG 125

Discussion 130

**Conclusion générale** **133**

**BIBLIOGRAPHIE** **141**

**ANNEXES** **157**

Etude D : Texte à mémoriser par les sujets (version féminine) 157

Etude D : « Unités-idées » créées à partir du texte 160

Article soumis dans Plos One 162

# Résumé

*Français :*

L'objectif de cette thèse était de mieux comprendre les mécanismes mnésiques liés à une stimulation nociceptive.

Un premier axe de notre travail a été d'étudier l'influence de la douleur sur la mémorisation de mots grâce à une étude comportementale. Contrairement à d'autres émotions, nous avons montré qu'une douleur n'influençait pas la mémorisation du contenu d'un texte, qu'il soit lié à la douleur ou pas.

Le deuxième axe, correspondant à la thématique majeure de la thèse, a été abordé à travers trois études : une étude comportementale permettant de tester la robustesse de la mémorisation nociceptive et ses spécificités; des enregistrements électro-encéphalographiques (EEG) intra-cérébraux afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans la mémorisation nociceptive et leurs interactions et enfin une exploration EEG de scalp chez des sujets sains permettant une vision plus globale des mécanismes mnésiques de ces stimulations.

Ces études ont montré des phénomènes liés à la mémorisation non spécifiques à la stimulation nociceptive, telle que l'augmentation de la puissance alpha pendant la phase de rétention. Elles ont également mis en relief des spécificités liées à la mémorisation nociceptive en révélant l'existence d'un biais mnésique suite à une stimulation nociceptive de forte intensité, faussant l'évaluation d'une autre stimulation survenant ultérieurement. Les enregistrements EEG ont montré une augmentation de la connectivité beta entre des régions corticales de la matrice douleur et du cortex préfrontal lors de la phase de rétention. Cette connectivité pourrait refléter une trace de la mise en mémoire des informations nociceptives.

Mots-clés : Nociception ; mémoire ; connectivité ; discrimination sensorielle ; EEG ; comportement

*English :*

The aim of this thesis was to better understand memory mechanisms of a nociceptive stimulation.

A first axis of our work was to study pain influence on memorisation of words by a behavioural study. Contrary to other emotions, we demonstrated that pain didn't influence the memory content of a text, related or not to pain.

Our second axis, corresponding to the major thematic of this thesis, was addressed through three studies: a behavioural one allowing us to test robustness of nociceptive memorisation and it specificities; intracerebral electroencephalographic recordings (EEG) to identify brain regions involved in nociceptive memorisation and their interactions, and finally scalp EEG exploration in healthy subjects allowing a broader view of memorisation mechanisms of these stimulations.

These studies demonstrated phenomena related to memorisation that was nonspecific to nociceptive stimulation, like alpha power enhancement during retention phase. They also highlight specificities related to nociceptive memorisation revealing memory bias existence following nociceptive stimulation of high intensity, distorting next stimulation evaluation. EEG recordings demonstrated beta connectivity enhancement between cortical regions of the pain matrix and prefrontal cortex during retention phase. This connectivity could reflect memory trace of nociceptive information.

Key words: Nociception; memory; connectivity; sensory discrimination; EEG; behaviour

# Introduction générale

Le souvenir d'évènements douloureux précédemment expérimentés est à la base de l'évaluation de la douleur chez les patients. L'expérience de la douleur d'un individu dans les minutes, les heures, les jours qui suivent une lésion peut en grande partie déterminer ses réactions durant les mois ou les années qui vont s'écouler et donc inscrire dans la mémoire cette expérience douloureuse. Il semble donc que la façon dont la douleur liée à un évènement est mémorisée puisse influencer l'éventuelle chronicisation de la douleur ainsi que la façon dont un individu percevra les douleurs futures (Apkarian et al. 2009). En effet, l'expérience de la douleur se construirait en partie à partir d'une sensation douloureuse et de la comparaison que l'on en fait avec les autres douleurs précédemment vécues. Il semble que la douleur soit mémorisée à la fois de manière explicite et implicite puisque des sujets n'ayant aucun souvenir conscient d'une douleur appliquée à un moment donné peuvent toutefois présenter des modifications de leur comportement douloureux tout au long de leur vie. Ces observations ont été rapportées notamment chez des enfants ou des adultes jeunes qui ont été confrontés à des douleurs intenses juste après leur naissance. Ainsi des enfants ayant subi une réanimation néonatale intensive présentent à 4 ans des scores de somatisation supérieurs, avec des plaintes récurrentes sans cause médicale, comparés à des enfants n'ayant subi aucun acte douloureux à la naissance (Grunau et al. 1994). A l'âge de 8-10 ans ces enfants continuent à présenter un comportement face une situation de douleur différent de celui des enfants contrôles (Grunau et al. 1998).

Toutefois, au-delà de ces études comportementales, il apparaît que très peu d'études s'attachent à comprendre les processus neuronaux sous-tendant les mécanismes d'encodage, de stockage et de rappel d'une sensation douloureuse. Le projet proposé vise à rechercher l'existence d'une signature cérébrale de la mémorisation à court terme d'une sensation douloureuse. Il constitue la base d'un projet plus vaste visant à comprendre les mécanismes de mémorisation d'une douleur à court mais également à long terme afin d'étudier par la suite comment cet encodage mnésique particulier pourrait être modulé selon le contexte émotionnel ou la pathologie douloureuse (par ex. : fibromyalgie, douleur neuropathique).

Pour mettre cela en évidence nous comparons les activités cérébrales lors de tâches de mémorisation à court terme de stimulations somesthésiques nociceptives ou non nociceptives mais également de stimulations d'une autre modalité sensorielle (sons) dans un premier temps chez des patients épileptiques enregistrés au moyen d'électrodes intracérébrales implantées, mais également par la suite chez les sujets sains par le biais d'enregistrements électroencéphalographiques (EEG).

# PARTIE THEORIQUE

# Chapitre 1 : Le système nociceptif

L'intégration du signal douloureux, essentielle à la survie de l'individu, est associée à « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes» (IASP). Ainsi, deux sujets distincts auront une perception différente d'une stimulation douloureuse, mais un même sujet pourra également ressentir différemment une même stimulation nociceptive. Ces variations dépendent à la fois de facteurs génétiques, physiologiques, mais également de l'état émotionnel et attentionnel du sujet, de son vécu, certaines expériences pouvant ainsi modifier le rapport du sujet avec la douleur.

La perception de la douleur est initiée par un système sensoriel spécifique, visant à conserver au maximum l'intégrité corporelle du sujet. Ce système possède une organisation qui lui est propre, permettant d'intégrer le signal douloureux de manière efficace et rapide. Il nous permet ainsi de connaître de manière précise la localisation de la douleur, son intensité, sa durée, et sa nature. On appelle « nociception » le fait de « capter » une information relative à la dégradation de tissus provocant l'activation de nocicepteurs. Quatre étapes principales interviennent dans l'intégration de la douleur : la transduction, la transmission, la perception, et la modulation. La description du système nociceptif sera abordée brièvement, nous détaillerons davantage la modulation de la perception nociceptive. On distingue la nociception, correspondant à l'ensemble des phénomènes permettant l'acheminement au niveau du système nerveux central provenant d'un stimulus activant des nocicepteurs, et la douleur, qui correspond à la sensation douloureuse perçue par un sujet.

## Intégration du signal douloureux

### Transduction

#### Nocicepteurs

##### *Définition*

Les nocicepteurs sont des récepteurs spécifiques à l'intégration du signal nociceptif, que nous possédons sur l'ensemble du corps, à l'exception du tissu cérébral. Ils se situent au niveau de terminaisons libres de fibres nerveuses, par lesquelles l'information est reléguée sous forme de potentiels d'action. Ces fibres transmettent l'information jusqu'à la moelle épinière, où s'établit une première synapse. Il existe en moyenne 6000 terminaisons libres par $cm^2$, avec une répartition inégale sur l'ensemble du corps (Sherrington, 1906).

##### *Différents types de nocicepteurs*

Il existe différents types de nocicepteurs : certains répondent plutôt à des stimulations mécaniques, d'autres thermiques et/ou chimiques. Les récepteurs unimodaux ne sont activés que par les stimulations mécaniques (mécanorécepteurs), alors que les récepteurs polymodaux répondent à la fois aux stimulations mécaniques et thermiques/chimiques (thermorécepteurs ou chimiorécepteurs). Il existe également des nocicepteurs polymodaux appelés « silencieux », au niveau de la peau, les viscères et les articulations. Ces derniers sont activés uniquement en cas de douleur pathologique.

#### Activation des nocicepteurs

Les nocicepteurs vont être activés par la libération de différentes molécules lors de la dégradation d'un tissu telles que les globulines et protéines kinases, l'acide arachidonique, l'histamine, le NGF (Nerve Growth Factor), la substance P et le CGRP (Calcitonin Gene – Related Peptide), le potassium, la sérotonine, l'achétylcholine ou encore l'acide lactique. Ces substances vont se fixer sur le canal TRP présent sur la membrane cellulaire des nocicepteurs, pouvant ainsi générer un potentiel d'action. Cette dégradation tissulaire s'accompagne d'une réaction inflammatoire prolongeant l'activation des nocicepteurs et induisant une sensibilisation (**Fig 1**).

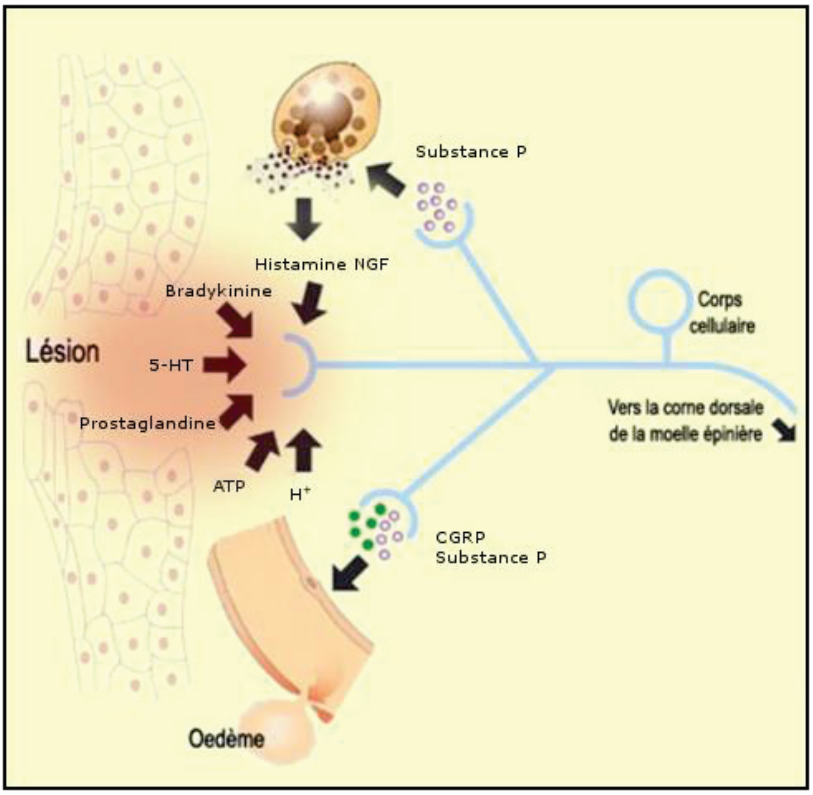



**Fig 1**. Mécanismes d'activation des nocicepteurs. Les dommages tissulaires provoquent une réaction inflammatoire et une libération de substances pouvant se fixer sur les nocicepteurs.
(http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_m/a_03_m_dou/a_03_m_dou.html)

### Les fibres nerveuses nociceptives

Les fibres Aδ et les fibres C transmettent l'information nociceptive de la périphérie vers la moelle épinière. Les fibres Aδ innervent les nocicepteurs unimodaux et sont légèrement myélinisées. Elles ont une vitesse de conduction allant de 10 à 35 $m.s^{-1}$. Les fibres C quant à elles ne sont pas myélinisées, et conduisent donc les informations des nocicepteurs polymodaux à une vitesse plus lente (de 0,5 à 1 $m.s^{-1}$). Leur corps cellulaire se situe dans la corne dorsale et le ganglion trigeminal de Gasser situé sur la racine spinale dorsale (**Fig 2, 3 et 4**) (Julius et Basbaum, 2001).

| Types de fibres | Aβ | Aδ | C |
|---|---|---|---|
| **Diamètre (microns)** | *5-15 µm* | *1-5 µm* | *0,3-1,5 µm* |
| **Gaine de myéline** | +++ | + | - |
| **Vitesse de conduction** *(mètre/seconde)* | *40-100 m/s* | *5-40 m/s* | *1-2 m/s* |
| **Récepteurs périphériques** | *Spécialisés, encapsulés* | *Mécanonocicepteurs Terminaisons libres* | *Nocicepteurs polymodaux Terminaisons libres* |
| **Stimulus spécifique** | *Pression légère* | *Pression forte* | *Pression forte T° > 45°C Chimique* |
| **Sensation produite** | *Tact, proprioception* | *Douleur rapide* | *Douleur lente* |

**Fig 2.** Caractéristiques des différentes fibres sensitives cutanées (Lazorthes, 1993)

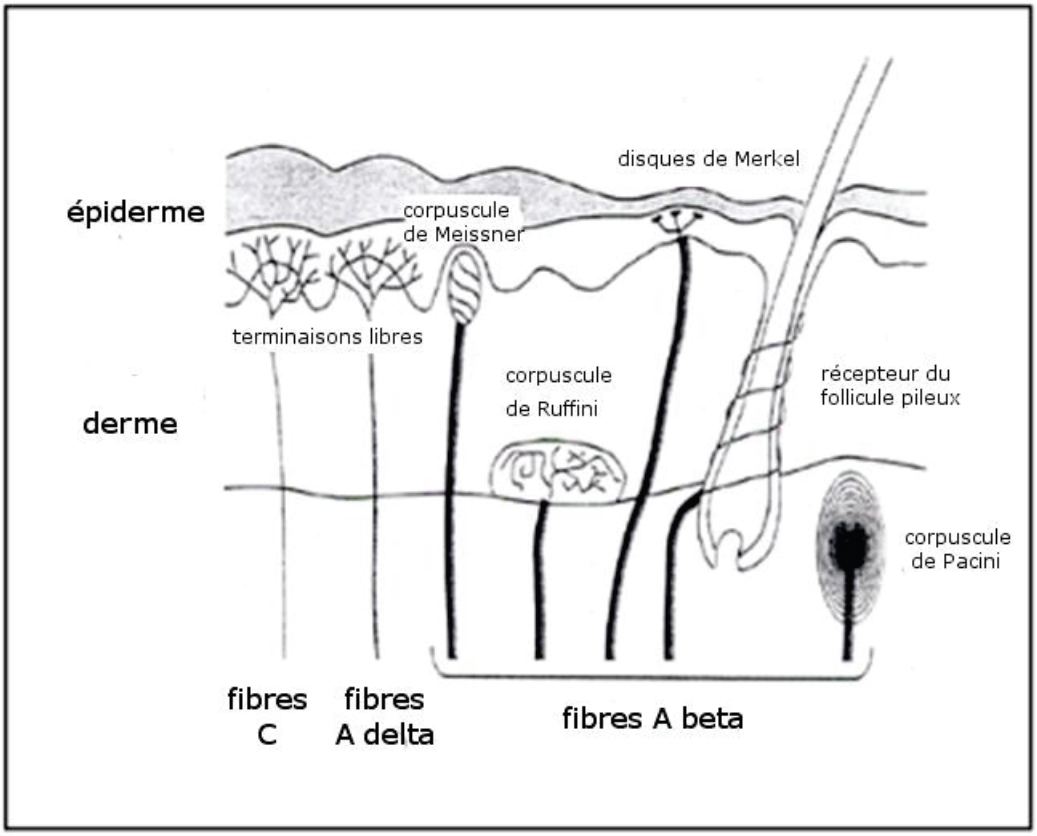



**Fig 3.** Les différentes fibres responsables de l'intégration du signal somatosensoriel. Les fibres Aδ, peu myélinisées et C, non myélinisées, permettent l'intégration des sensations thermoalgiques, alors que les Aβ, très myélinisées, sont responsables de l'intégration des sensations tactiles (http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf).

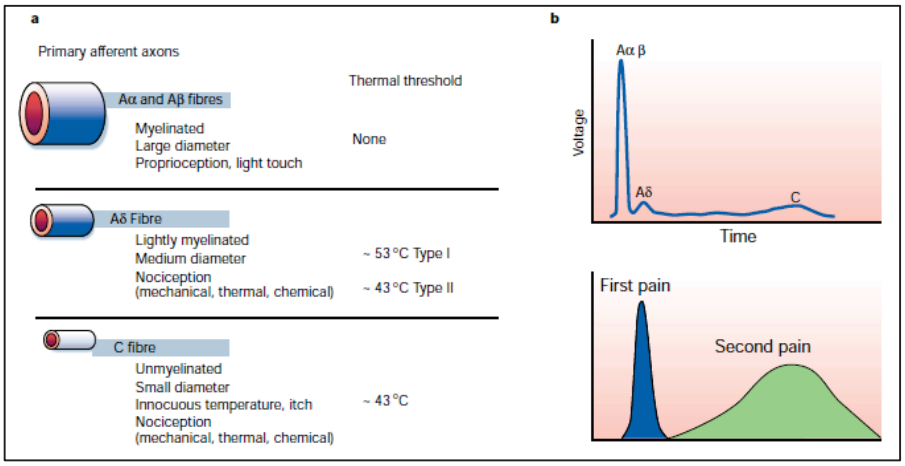



**Fig 4.** Caractéristiques des différentes fibres. Différents nocicepteurs détectent différents types de douleur. a : Nerfs périphériques, incluant les fibres afférentes myélénisées de petit diamètre (Aδ) et de diamètres moyen et large (Aα, β) ainsi que les fibres afférentes non myélénisées de petit diamètre (C). b : la vitesse de conduction des fibres est directement reliée à leur diamètre est mis en évidence par l'enregistrement de potentiels d'actions de nerfs périphériques. La majorité des nocicepteurs sont soit des fibres Aδ soit des fibres C, et leur différence de vitesse de conduction (6-25 et 1 $m.s^{-1}$, respectivement) explique la première (rapide) et la seconde (lente) réponses douloureuses suite à une blessure. (Julius et Basbaum, 2001)

## Transmission : de la périphérie au cortex

### La jonction radiculo-médullaire

Les corps cellulaires des fibres afférentes se situent dans le ganglion spinal. Ils projettent sur la racine dorsale (ou équivalent au niveau des nerfs crâniens). Les fibres nociceptives Aδ et C se placent dans la région ventro-latérale de la moelle, se projetant sur les couches I et II (substance gélatineuse de Rolando). Ils font alors synapse avec deux types de neurones (**Fig 5**) :

- Les neurones nociceptifs non spécifiques, dont les corps cellulaires sont situés dans la couche V. Ils reçoivent à la fois les informations nociceptives et non nociceptives, l'information devenant nociceptive lorsque l'intensité de la stimulation devient trop élevée.

- Les neurones nociceptifs spécifiques, dont les corps cellulaires sont localisés dans les couches I et II de la corne dorsale. Ils sont spécifiques car ils ne reçoivent que les projections des fibres nociceptives Aδ et C. Ils ne s'activent qu'à partir d'un certain seuil.

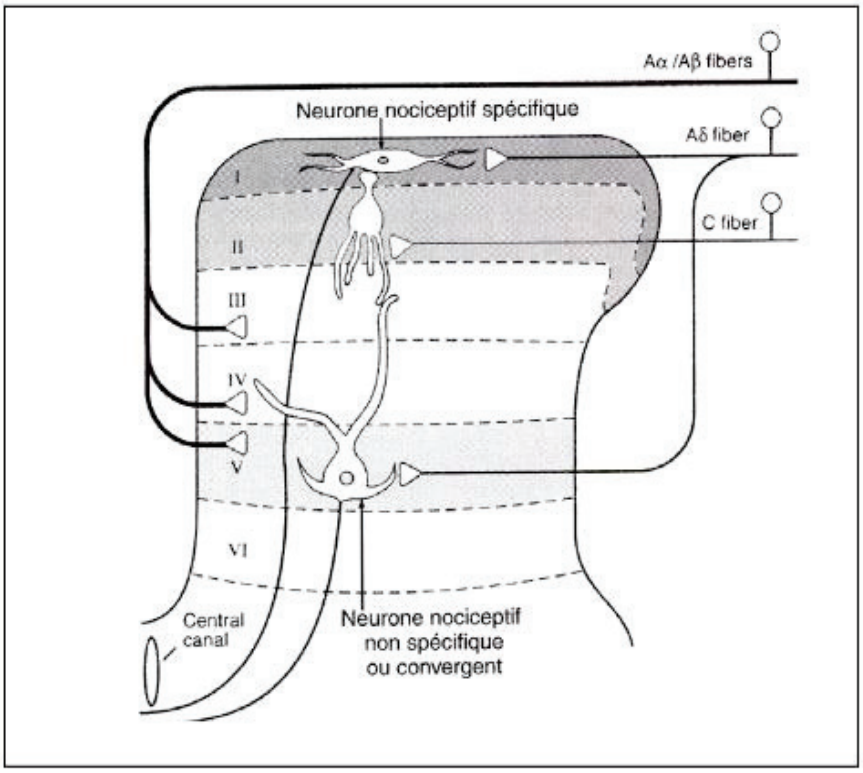



**Fig 5.** Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle (http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf)

A partir de ces neurones, l'information nociceptive va passer par des circuits réflexes spinaux par le biais d'interneurones projetant sur la corne ventrale et les motoneurones des muscles fléchisseurs des membres permettant ainsi le réflexe de retrait, ou vers la zone intermédiaire végétative de la moelle à l'origine des réflexes végétatifs spinaux à la douleur. La latence de décharge et le taux de décharge des neurones du RVM (rostral ventromedial medulla) vont permettre de transmettre l'intensité de la stimulation (Hernández et Vanegas, 2001).

Les neurotransmetteurs impliqués dans cette communication neuronale sont multiples et variés : à la fois des acides aminés excitateurs tels que le glutamate ou l'aspartate, mais également des neuropeptides tels que la substance P, la somatostatine, la neurokinine A ou encore la CGRP (**Fig 6**).

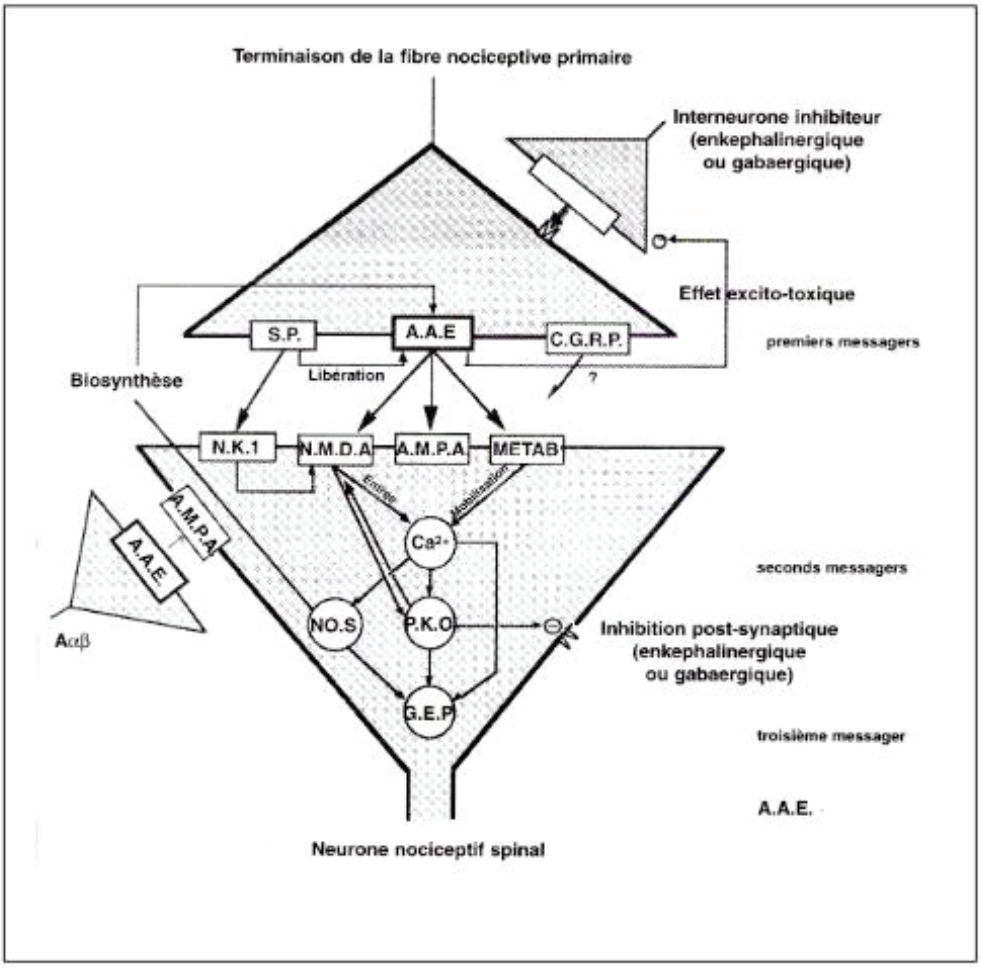



**Fig 6.** Transmission de l'influx des nocicepteurs aux neurones nociceptifs spinaux (http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf).

## Perception : intégration corticale de la sensation douloureuse

### Les voies spinales ascendantes

Après avoir décussé au niveau de la commissure grise ventrale, les neurones nociceptifs spinaux spécifiques et non spécifiques forment le faisceau spinothalamique pour finalement projeter sur le thalamus.

Ce faisceau se divise en deux (**Fig 7 et 8**):

- Le faisceau néospinothalamique, superficiel et latéral, qui n'existe que chez les mammifères supérieurs et l'Homme. Les fibres rapides (fibres Aδ) qui le composent ne

font que très peu de relais, et sont organisées de manière somatotopique : les plus caudales sont situées latéralement par rapport aux fibres rostrales, et les fibres thermosensibles sont postérieures à celles de la sensibilité douloureuse. Ce faisceau se projette sur la partie latérale du thalamus au niveau du noyau ventral postérieur latéral (VPL) et du noyau postérieur dans le noyau submedius. Ce faisceau est impliqué dans la localisation des sensations douloureuses.

- Le faisceau paléospinoréticulothalamique, profond et médial, composé de fibres de petits calibres à conduction lente (fibres C) faisant de nombreux relais synaptiques. Il projette dans le thalamus médian au niveau des noyaux intralaminaires. Il est impliqué dans le codage de l'intensité des stimuli douloureux ainsi que dans la mise en jeu des structures limbiques et corticales responsables des « comportements douloureux ».

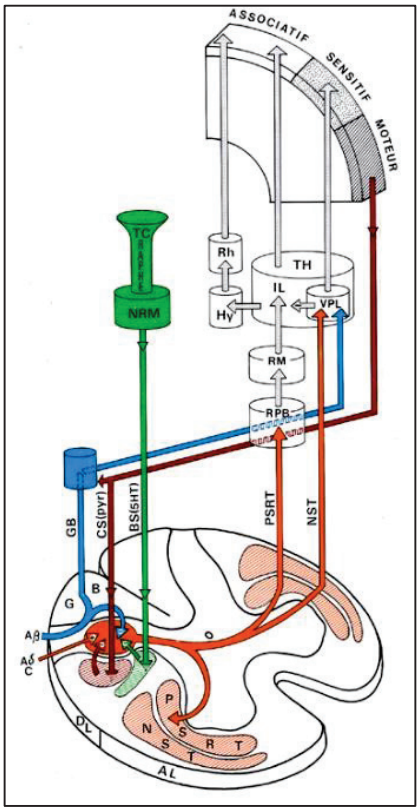



**Fig 7.** Les voies nociceptives antéro-latérales. Le système latéral met en jeu la voie néo-spino-thalamique (NST) faisant relais dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus et se projetant sur le cortex pariétal somesthésique. Il s'agit d'une voie à conduction rapide responsable d'une sensation consciente de la douleur aiguë et douée d'une capacité d'analyse qualitative de la stimulation (nature, durée, topographie). Cette voie est ainsi responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception. Le système médian, activé par la voie paléo-spino-réticulo-thalamique (PSRT) faisant relais dans la réticulée du tronc cérébral (bulbaire : RPB ; mésencéphalique : RM) et dans les noyaux non spécifiques du thalamus (intralaminaires : IL) et comportant de vastes projections sur le cortex préfrontal, les structures limbiques, l'hypothalamus et le striatum. Cette voie à conduction lente est responsable après stimulation nociceptive de la douleur sourde mal systématisée (non discrimative). Elle met en jeu des comportements d'éveil et de défense et est à l'origine des composantes cognitives, affectives et neurovégétatives de la sensation douloureuse. Ces voies nociceptives afférentes sont en permanence modulées par des systèmes régulateurs situés aux différents niveaux du système nerveux. (fibres lemniscales : GB ; tractus cortico-spinal : CS ; Noyau Raphe Magnus (NRM)) (http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf).

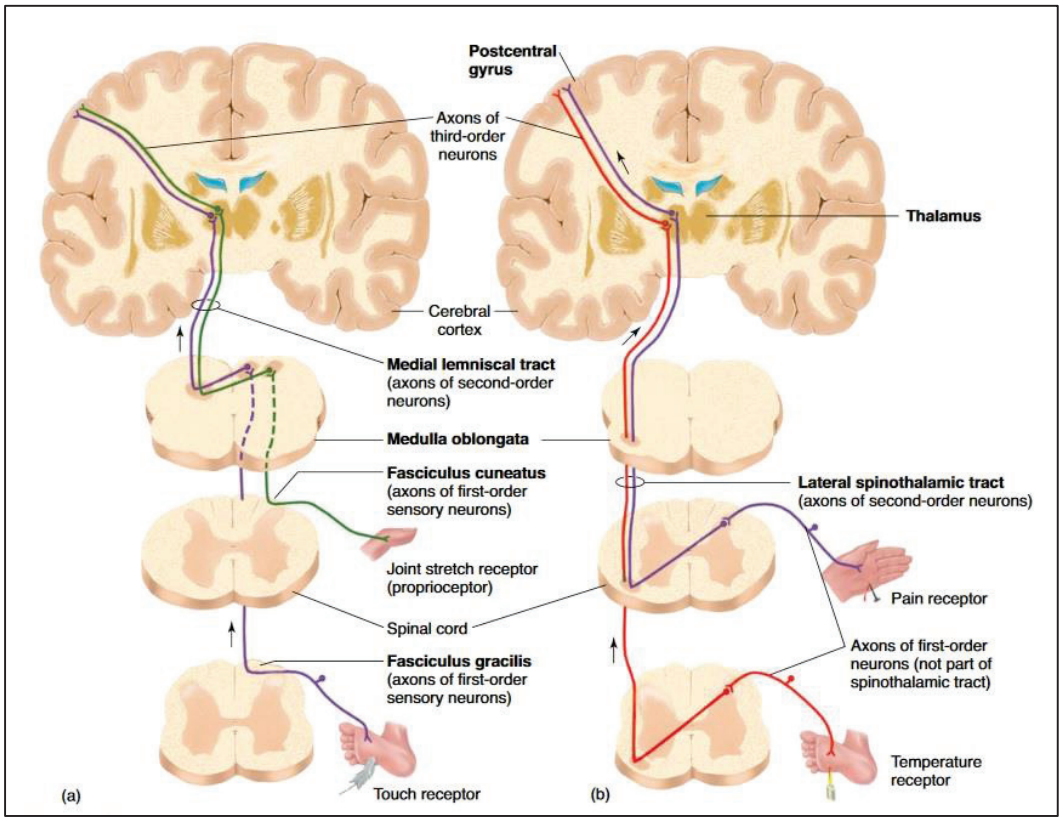



**Fig 8.** Tractus ascendants transportant l'information sensorielle provenant des récepteurs périphériques vers le cortex cérébral. La voie de la colonne dorsale gère le toucher, le sens vibrotactile, et la proprioception (a). Le tractus spinothalamique ventrolatéral gère la douleur et la température (Fox, 2008).

## Les voies nociceptives cérébrales

### *Le thalamus*

Le thalamus constitue un centre de triage de l'information sensitive. Différentes parties du thalamus vont intégrer l'information nociceptive (**Fig 9**) :

- Le thalamus latéral reçoit les projections de la voie spinothalamique qui accompagne la voie lemniscale avec une somatotopie précise, notamment au niveau de son noyau ventro-postéro-latéral (VPL). Les afférences de la face d'origine trigéminale se projettent sur le noyau ventro-latéro-médian.

- Le thalamus médial est quant à lui non spécifique, il reçoit les projections paléo-spino-reticulo-thalamiques, notamment au niveau des noyaux intralaminaires,

parafasciculaires et submedius. A partir de ceux-ci, l'information nociceptive va être diffusée à de nombreuses régions cérébrales.

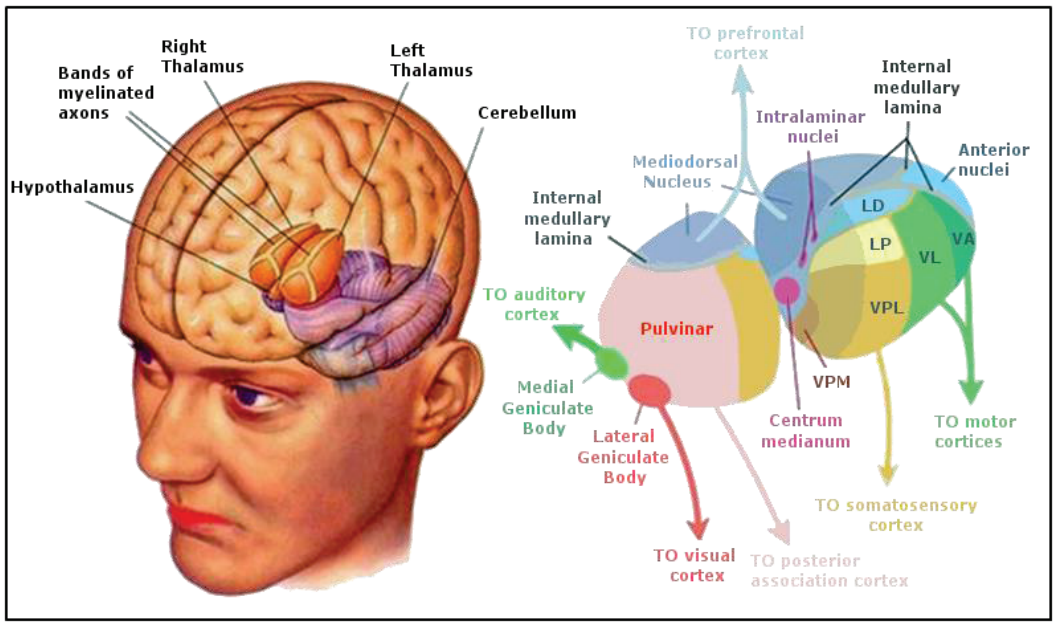



**Fig 9**. Anatomie et projections du thalamus. LD : Lateral Dorsal nucleus, LP : Lateral Posterior nucleus, VL : Ventral Lateral nucleus, VA : Ventral Anterior nucleus, VPL : Ventral PosteroLateral nucleus, VPM : Ventral PosteroMedial nucleus (http://www.blog-lecerveau.org/blog/2015/12/07/lattention-nest-pas-que-corticale-le-thalamus-a-son-mot-a-dire/)

### *Les projections corticales*

Le thalamus va permettre la transmission de l'information nociceptive à différentes régions du cortex, que l'on regroupe sous le terme de « matrices douleur » (Garcia Larrea et Peyron, 2013). Les projections thalamiques vont être dirigées vers un ensemble de régions corticales, comprenant l'insula postérieure (40 % des projections), l'opercule pariétal (30 % des projections) et le gyrus cingulaire médian (24 % des projections) (Dum et al., 2009). Seul 6% des afférences thalamiques se projettent sur le cortex somatosensoriel primaire (SI). Ces régions vont répondre très rapidement à la stimulation nociceptive (autour de 120 ms) mais leur activation ne permet pas l'accès conscient de la perception de la douleur. L'insula postérieure et l'opercule sont les deux seules régions corticales dont la stimulation directe provoque une sensation douloureuse aigue chez le sujet.

Un second ensemble de régions va ensuite s'activer autour de 140 ms, comprenant l'opercule frontal, le précunéus, le cortex orbitofrontal, l'insula antérieure, le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus cingulaire antérieur. Ces régions ne sont pas des cibles directes du tractus spinothalamique, et leur contribution à la matrice douleur varie en fonction du contexte de stimulation. L'activation de ces régions permet un accès conscient de la stimulation nociceptive. Elles ne s'activent pas spécifiquement pour les stimulations nociceptives ; des réponses au dégout sont par exemple retrouvées dans l'insula antérieure et le gyrus cingulaire antérieur. Ces dernières détectent plutôt la saillance et/ou la valeur comportementale d'un stimulus (Wiech et al., 2010). Les informations nociceptives provenant de l'insula postérieure vont être transmises à l'insula antérieure (Frot et al., 2014), qui permet la modulation des états internes du sujet ainsi que ses réactions végétatives, mesurable à travers la fréquence cardiaque, la pupillométrie, la respiration, ou encore la réponse cutanée sympathique (RCS). Ces mesures, notamment la RCS, corrélent au ressenti du sujet (Chapman et al., 2001) (**Fig 10**).

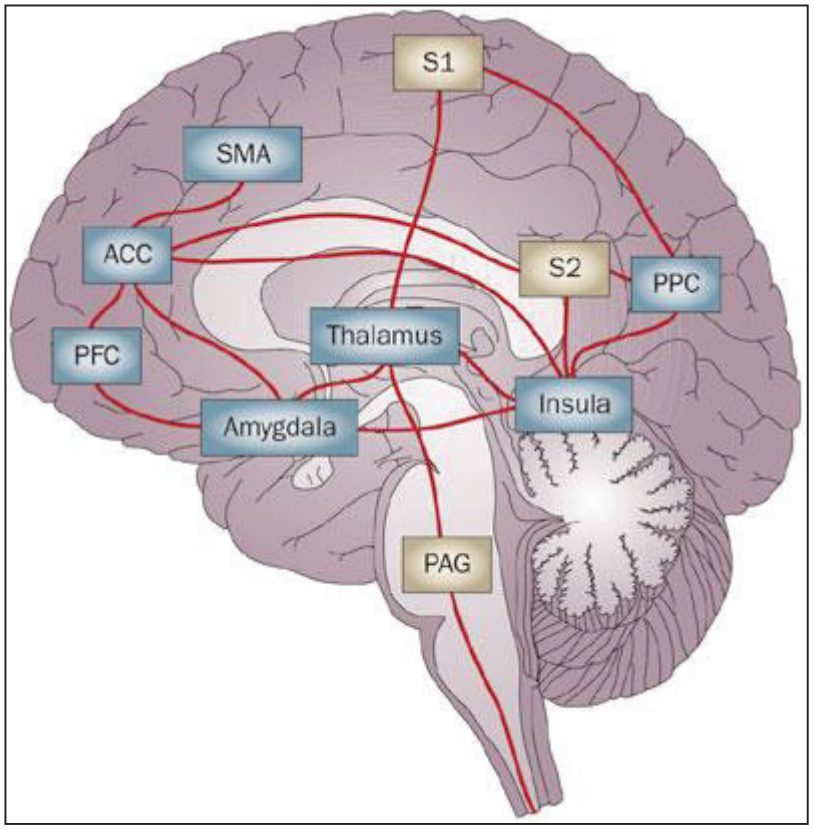



**Fig 10**. Régions corticales impliquées dans l'intégration du signal nociceptif (May, 2009).

Les régions des « matrices douleur » vont intégrer différemment le message nociceptif. Dans le cortex somatosensoriel primaire, l'amplitude de la réponse évoquée est corrélée à l'intensité de la stimulation délivrée (Ohara et al., 2004). Le cortex somatosensoriel secondaire est capable d'encoder de manière graduelle l'intensité de stimulations somesthésiques (y compris non nociceptives) jusqu'à atteindre un plateau autour du seuil nociceptif alors que l'insula postérieure, également un cortex sensoriel, continue à être activée pour les stimulations nociceptives d'intensité élevée (Frot et al., 2006). Ce premier groupe de régions corticales est ainsi impliqué dans les aspects sensoriels et discriminatifs de la stimulation nociceptive. D'autres régions, comme l'insula antérieure et le gyrus cingulaire antérieure sont quant à eux principalement mis en jeu dans les aspects émotionnels de la perception douloureuse (Rainville et al., 1997). C'est l'intégration multimodale de la stimulation nociceptive par toutes ces régions qui va permettre la perception consciente de la douleur (**Fig 11**) (Bastuji et al., 2016 : Frot et al., 2003 ; Peyron et al., 2000 ; Garcia-Larrea et al., 1997). En 2013, Garcia-Larrea et Peyron ont proposé un modèle d'intégration corticale du signal nociceptif passant par trois matrices : la première, la « matrice nociceptive », permettant l'encodage sensoriel du signal nociceptif, et impliquant les régions sensorielles de l'intégration du signal nociceptif telles que l'insula postérieure, l'opercule pariétal, le cortex cingulaire médian, ou encore le cortex somatosensoriel primaire. La seconde matrice, « matrice de deuxième ordre », permet la prise de conscience de la stimulation nociceptive ainsi que les activités de contrôle cognitif et attentionnel, et implique des régions telles que l'insula antérieure, le gyrus cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, ou encore le cortex pariétal postérieur. Enfin, la troisième matrice « matrice de troisième ordre », permet la réévaluation de la sensation douloureuse, et implique le gyrus cingulaire périgénual, le cortex orbitofrontal, ou encore le cortex préfrontal antéro latéral. (Garcia Larrea et Peyron, 2013) (**Fig 12**).

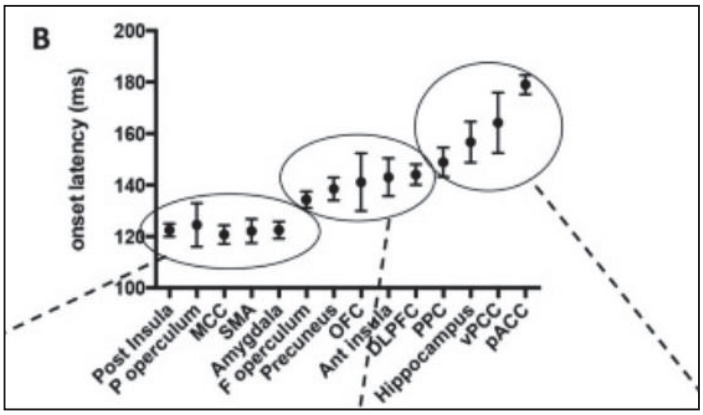



**Fig 11.** Séquence temporelle d'activation des différentes régions impliquées dans la réponse nociceptive (Bastuji et al., 2016)

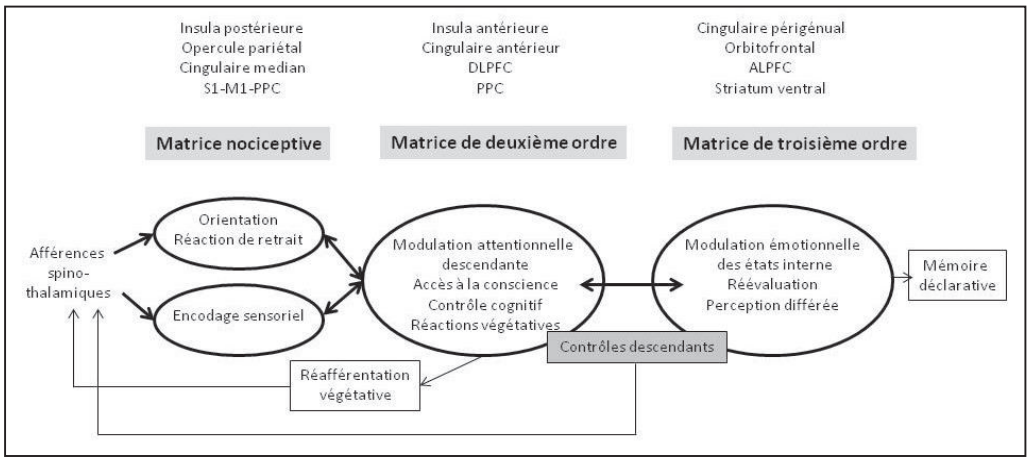



**Fig 12**. Modèle des différentes matrices douleur. (D'après Garcia-Larrea et Peyron, 2013)

La sensation douloureuse va ensuite pouvoir être modulée par des régions qui ne font pas partie de la matrice douleur.

## Modulation du signal nociceptif

La perception douloureuse n'est pas rigide, de nombreux paramètres, internes et externes au sujet, peuvent l'influencer (Jones, 2005 ; Ploner et al., 2015 ; Tracey et Mantyh, 2007).

### Contrôle spinal

Au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière existe un phénomène nommé « portillon » (« gate control »), décrit par Melzack et Wall en 1965, et révisé par Wall en 1978. En

effet, au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière, une relation d'équilibre existe entre deux types d'activités contraires qui vont être exercées sur les fibres des faisceaux ascendants spinothalamiques et spinoréticulaires : une activité excitatrice portée par l'activation des fibres A delta et C, et une activité inhibitrice portée par les fibres A alpha et beta. Ainsi, le signal nociceptif ne sera transmis aux régions supra spinales que lorsque l'activité excitatrice des fibres A delta et C est supérieure à l'activité inhibitrice des fibres A alpha et beta. Ces dernières inhibent les neurones des faisceaux ascendants spinothalamiques et spinoréticulaires par l'intermédiaire d'un interneurone de la substance gélatineuse de Rolando (couche II). D'autres interneurones sont activés par les fibres A delta et C, permettant ainsi le passage du signal nociceptif aux régions supra spinales (Melzack et Wall, 1965 ; Wall, 1978). Ce mécanisme est également soumis à des contrôles descendants supraspinaux (**Fig 13**) (Calvino et Grilo, 2006).

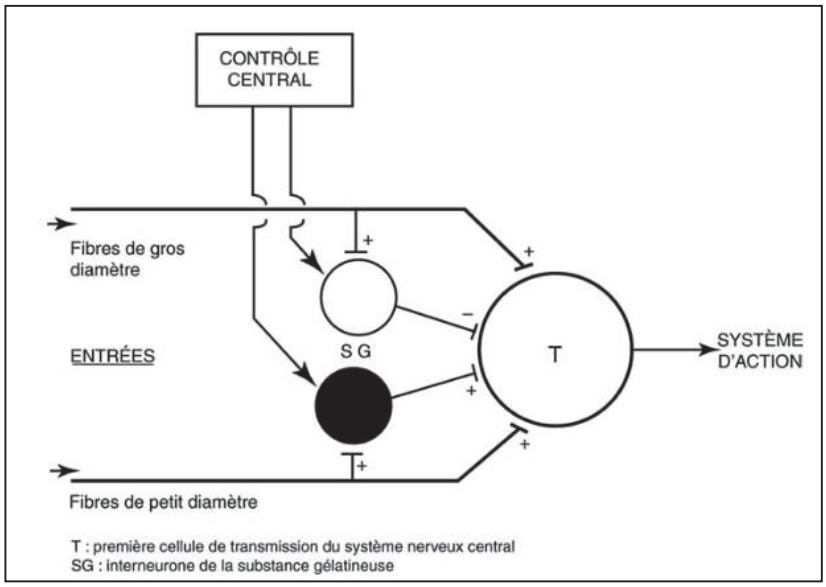



**Fig 13.** Théorie du portillon (« gate control ») (Calvino et Grilo, 2006)
La cellule « T » correspond au neurone des faisceaux spinothalamiques et spinoréticulaires, dont l'activité va être modulée par l'activité excitatrice des fibres A delta et C, ou inhibitrice des fibres A alpha et beta et les voies supra spinales. Cette modulation sera effectuée par l'intermédiaire d'un interneurone de la substance gélatineuse (« SG »).

## Contrôle supra spinal

### Attention

En fonction de l'attention portée à la stimulation nociceptive, ou au contraire détournée d'elle, les réponses corticales peuvent être modifiées (Garcia-Larrea et al., 1997 ; Peyron et al., 1999). Un exemple des possibilités expérimentales pour approcher ces phénomènes sur le plan

électrophysiologique nous est fourni par l'étude de Legrain et ses collaborateurs menée en 2002 : ces auteurs ont stimulé les deux mains d'une série de sujets volontaires avec deux intensités différentes : une intensité était délivrée fréquemment, l'autre rarement. La consigne était de se focaliser sur une main et de compter le nombre de stimulations « rares » délivrées. Les auteurs ont montré que les réponses évoquées par les stimulations délivrées sur la main où l'attention était portée étaient augmentées par rapport à celles de l'autre main (notamment le N160 et N230) (Legrain et al., 2002). L'orientation de l'attention sur la stimulation douloureuse va également augmenter le ressenti douloureux du sujet. A l'inverse, détourner l'attention d'un sujet de la stimulation douloureuse délivrée va diminuer sa perception douloureuse (Villemure et Bushnell, 2002 ; Wiech et al., 2008). Les techniques de distraction sont notamment utilisées lors de soins médicaux douloureux, permettant aux patients de mieux les tolérer (Johnson, 2005).

L'anticipation de la survenue d'une stimulation nociceptive oriente également l'attention du sujet sur la stimulation et peut modifier sa perception (Staub et al., 1971 ; Price, 1999). Pendant cette période d'anticipation, des régions corticales impliquées dans l'intégration des aspects sensoriels et émotionnels du système nociceptif vont être recrutées pendant la période pré-stimulation, notamment l'insula, le gyrus cingulaire antérieur, le cortex somatosensoriel primaire (Drevets et al., 1995 ; Hsieh et al., 1999 ; Porro et al., 2002).

### Empathie-émotion

L'empathie est un phénomène qui permet de détecter et interpréter les émotions de nos congénères, notamment la douleur. Ce phénomène est le plus souvent accompagné par l'activation chez l'observateur d'une partie du réseau cortical activé par les stimulations nociceptives, notamment l'insula antérieure et le gyrus cingulaire antérieur (Preston et de Waal, 2002 ; Singer et al., 2004 ; Villemure et Bushnell, 2002, Jauniaux et al., 2014, Jackson et al., 2005). Si au même moment, l'observateur reçoit une stimulation nociceptive, sa perception douloureuse a également tendance à augmenter : on appelle ce phénomène « l'hyperalgésie compassionnelle » (Godhino et al., 2011 ; Valeriani et al., 2008) ou parfois « vicarious pain ». Elle s'accompagne d'une augmentation de l'activité de régions polymodales telles que le cortex préfrontal antérolatéral. Des études ont démontré qu'induire une émotion négative chez un individu lorsqu'il perçoit une stimulation nociceptive semble augmenter sa perception douloureuse (Wunsch et al., 2003, Valeriani et al. 2008). L'hyperalgésie induite par la

présentation d'images évoquant une douleur a donné lieu à un article écrit au cours de cette thèse actuellement soumis à PlosOne, et ajouté dans la partie Annexes de ce manuscrit. En revanche, l'induction d'une émotion positive chez un sujet, par le biais d'images ou de musiques évoquant des émotions positives permet de diminuer sa perception douloureuse et les réactions du système autonome qui l'accompagnent telles que le diamètre pupillaire, la fréquence cardiaque ou la réponse cutanée sympathique (RCS) (Ring et al., 2013 ; De Wied et Verbaten, 2001 ; Meagher et al., 2001 ; Rainville et al., 2005, Rhudy et al., 2007).

### Placebo – nocebo – attentes du sujet

La perception douloureuse peut également être biaisée par les attentes et croyances du sujet. En effet, un individu peut ressentir un soulagement par simple autosuggestion face à des symptômes ressentis : on appelle cet effet l'effet placebo. Il est définit par « l'écart positif entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie » (Lemoine, 1998). Les études sur l'effet placebo en douleur ont démontré une implication du diencéphale, de l'hypothalamus, de l'amygdale, du gyrus cingulaire antérieur, de l'insula et du préfrontal qui seraient à l'origine de l'analgésie observée en cas d'effet placebo. Ce phénomène est dépendant du système opioïde (Colloca et Benedetti, 2005 ; Haour, 2005 ; Tracey, 2010 ; Wager et Atlas, 2015). Une implication du système de récompense a également été décrite lors du phénomène de placebo, avec une activation des systèmes dopaminergique et opioïde au niveau du noyau accumbens (Scott et al., 2008, Benedetti et al., 2007) (**Fig 14**).

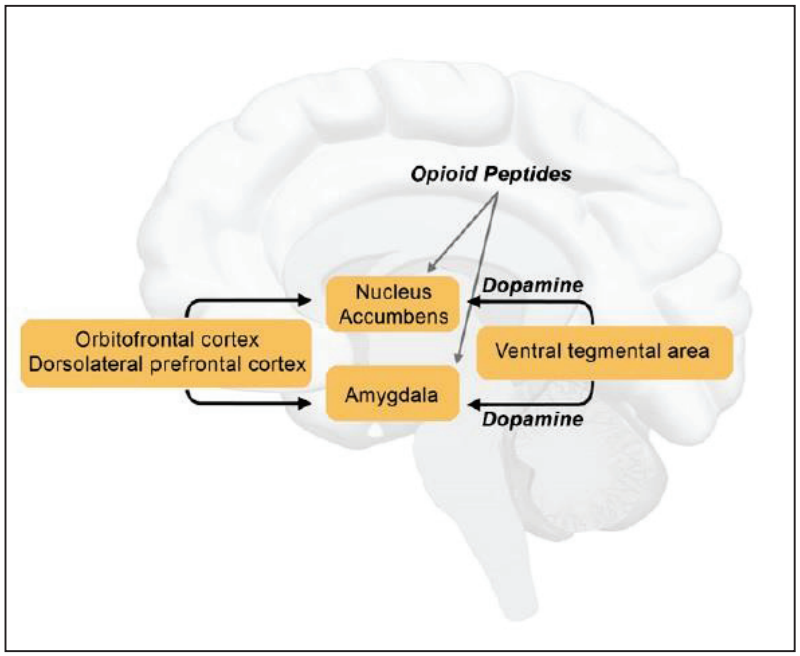



**Fig 14.** Schématisation du système de récompense impliqué dans l'effet placebo (Enck et al., 2008)

A l'inverse, l'autosuggestion peut également accentuer les symptômes ressentis par un individu. Vogtle et ses collaborateurs ont mené une étude en 2013 sur l'influence des croyances sur la perception douloureuse. Pour cela, ils ont appliqué une pommade inoffensive sur la main de sujets sains en leur indiquant soit qu'elle était inoffensive, soit qu'elle augmentait la douleur. Un troisième groupe de sujets visionnaient une vidéo où une personne exprimait plus de douleur sur la main enduite de pommade. L'ensemble des sujets ont ensuite reçu des stimulations nociceptives sur leurs deux mains. Seule la perception douloureuse des sujets ayant visionné la vidéo a augmenté sur la main enduite de pommade (Vogtle et al., 2013) : on appelle cet effet le nocebo (Swider et Babel, 2013). L'effet nocebo augmente les réponses spinales aux événements douloureux, produisant ainsi une hyperalgésie chez l'individu (Geuter et Büchel, 2013). Il est très lié aux phénomènes d'anxiété et d'anticipation, car il s'agit d'une procédure stressante et anxiogène. Durant la phase d'anticipation, une augmentation de l'activité de certaines régions telles que le gyrus cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et l'insula ont été démontré, et cette activité est corrélée aux attentes de magnitude de douleur des sujets (Koyama et al., 2005). Il semblerait que le système de récompense soit également impliqué dans l'effet nocebo car des diminution de dopamine et d'opioïdes ont été observé dans le noyau Accumbens (Enck et al., 2008 ; Scott et al., 2008) (**Fig 15**).

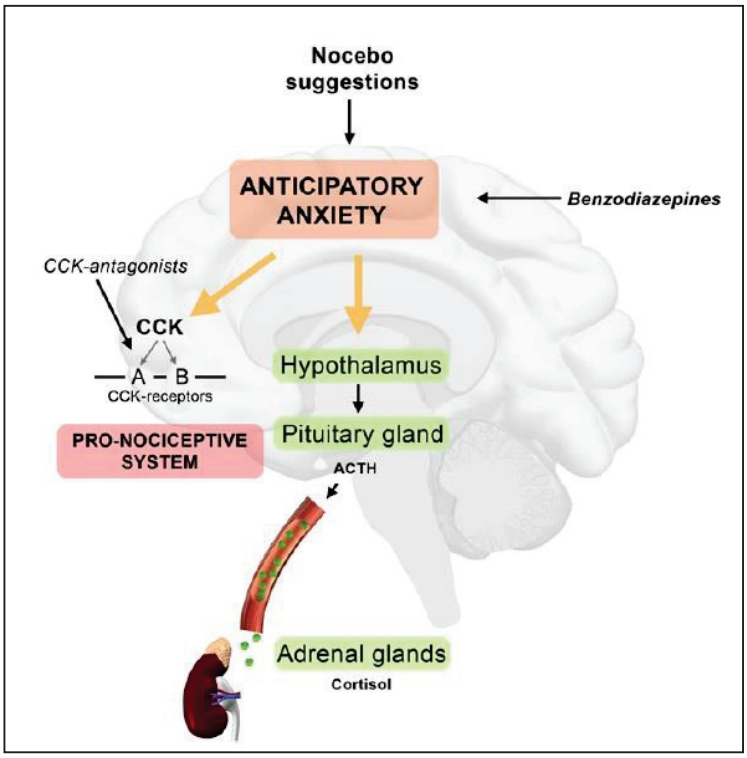



**Fig 15**. Mécanismes de l'effet hyperalgésique du nocebo (Enck et al., 2008)

## Le système modulateur descendant

### *Contrôle inhibiteur*

Le cortex frontal inhibe les afférences de la corne dorsale par l'intermédiaire de l'amygdale qui projette sur la substance périacquéducale (SGPA) (Tracey, 2002 ; La Cesa, 2014), qui projette à son tour sur la région bulbaire rostro-ventrale (RBRV) (Fields, 2000 ; Villemure et Bushnell, 2002, Quintero, 2013 ; Millan, 2002 ; Calvino et Grilo, 2006). La stimulation de la SGPA située au niveau du mésencéphale, ou de la RBRV et du noyau du raphé magnus (NRM) conduit à des effets analgésiques, mettant en relief le contrôle inhibiteur descendant impliquant ces régions. En effet, les neurones de la SGPA projettent sur les neurones sérotoninergiques de la RBRV et du NRM qui à leur tour projettent sur la corne postérieure de la moelle épinière et inhibe la voie ascendante spinothalamique (Basbaum et Fields, 1984). Un autre système, noradrénergique cette fois, entrerait en jeu dans le contrôle inhibiteur descendant du signal nociceptif. Ce dernier impliquerait alors les loci coeruleus (LC) et subcoeruleus et leurs projections inhibitrices sur la corne postérieure de la moelle épinière (Bonnet et Vézinet, 1997) (**Fig 16**).

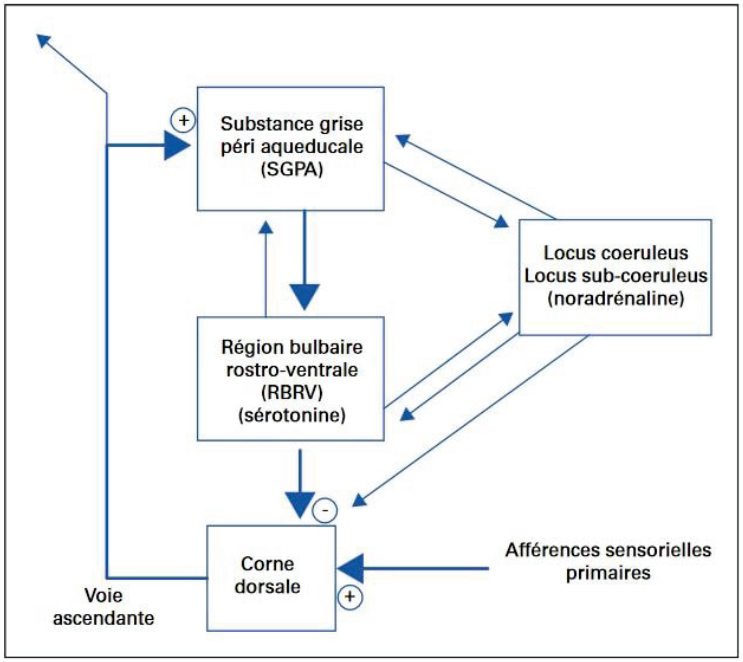



**Fig 16.** Boucle de rétroaction négative spinobulbospinale (Calvino et Grilo, 2006)

### *Système facilitateur descendants*

Il existe également un système facilitateur descendant, qui exacerbe les conséquences d'une stimulation nociceptive au niveau spinal. Des études menées par Zhou et Gebhart en 1990 et 1997 ont permis de caractériser ce système. Alors que des stimulations de la RBVR à des intensités élevées provoquent un effet analgésiques, des stimulations à des intensités beaucoup plus faibles de cette région ont des effets pro-algiques (Zhou et Gebhart, 1990 ; Zhou et Gebhart, 1997). Dans cette région, on distingue en effet trois types de cellules : des cellules ON, qui s'activent juste avant le réflexe de retrait à la suite d'une stimulation nociceptive, des cellules OFF, dont l'activité tonique s'arrête juste avant le réflexe de retrait, et des cellules neutres, qui ne répondent pas aux stimulations nociceptives (Fields, 1992). Ainsi, les cellules ON de la RBRV facilitent la transmission de l'information nociceptive, alors que les cellules OFF l'inhibent.

### *Les contrôles inhibiteurs diffus induits (CIDN)*

Ce système permet la régulation du message nociceptif suite à une stimulation nociceptive par une autre stimulation nociceptive appliquée sur une autre partie du corps. Ce mécanisme est différent du contrôle inhibiteur descendant expliqué précédemment car dans ce cas, la stimulation nociceptive intense ne va pas seulement inhiber la région stimulée mais l'ensemble du corps. Cependant, les régions impliquées dans ce mécanisme restent les mêmes : la SGPA va inhiber la corne dorsale de la moelle épinière par le biais du RBRV (Calvino et Grilo, 2006).

La figure 17 résume l'ensemble des régions impliquées dans l'intégration du signal nociceptive et celles également impliquées dans le système descendant (**Fig 17**).

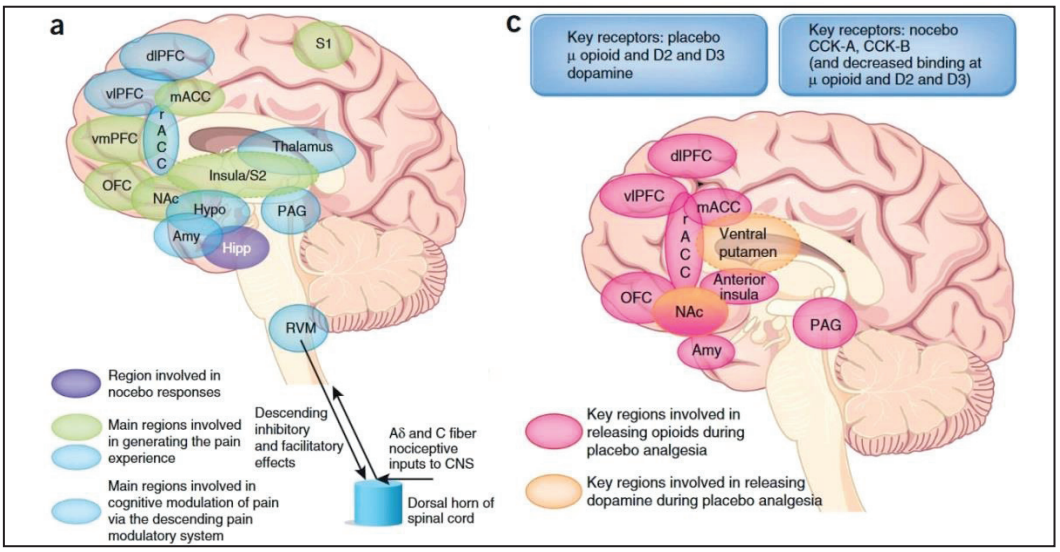



**Fig 17.** Schéma des régions corticales impliquées dans l'intégration du signal nociceptif (en vert, bleu et violet) avec en bleu les régions participant également au système descendant (Tracey, 2010).

# Chapitre 2 : Mécanismes de mémorisation

Le chapitre précédent a permis de présenter l'intégration d'une stimulation nociceptive au niveau périphérique puis central, ainsi que les modulations de la perception douloureuse pouvant s'effectuer chez un individu. Le chapitre suivant se focalise sur le devenir de cette perception douloureuse en termes de mémorisation.

Une revue de la bibliographie sur la mémorisation d'une stimulation nociceptive au niveau cellulaire, à court terme et à long terme sera développée, ainsi que les conséquences possibles de cette mémorisation. Cette rétrospective nous permettra de mettre en relief les enjeux de cette recherche et les questions encore en suspend dans ce domaine, notamment en ce qui concerne la mémorisation à court terme d'une sensation douloureuse. Afin de tenter d'élaborer un modèle de mécanismes de mémorisation à court terme de la douleur, une mise en parallèle avec les connaissances actuelles des mécanismes de mémorisation d'autres modalités sensorielles et les modèles actuels de cette mémorisation au niveau cortical seront ensuite présentés.

## Mémoire de la douleur

La mémoire et la douleur sont deux mécanismes très complexes qui interagissent l'un avec l'autre. L'ensemble des mécanismes de la « mémoire de la douleur » comprend à la fois des phénomènes génétiques, moléculaires, cellulaires et cognitifs dans le but de préserver l'organisme vivant des agressions de l'environnement.

### Mécanismes de mémorisation de la douleur

#### Phénomène de sensibilisation centrale et périphérique : mémoire cellulaire

Le premier type de mémoire de la douleur que l'on peut évoquer est l'hypersensibilité provoquée par une stimulation douloureuse, qui découle de mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale.

La sensibilisation périphérique correspond à l'augmentation de la sensibilité douloureuse au site de la stimulation nociceptive, phénomène observé par exemple lors d'un coup de soleil. Ce mécanisme est sous-tendu par la réaction inflammatoire au niveau du site de la stimulation, et la libération de molécules telles que la Bradykinine, la prostaglandine ou encore le NGF (Nerve Growth Factor). Ces molécules vont modifier la sensibilité des nocicepteurs qui vont alors être activés à des seuils de stimulation plus faible, provoquant ainsi une allodynie (**Fig 18**).

La sensibilisation centrale correspond à une augmentation de l'excitabilité des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière, notamment les fibres C. Il s'agit d'une augmentation de leur efficacité synaptique suite à une stimulation nociceptive intense. Elle provoque une amplification des réponses nociceptives (hyperalgésie), une réduction des seuils nociceptifs (allodynie), et une extension de la zone douloureuse à des territoires non touchés par la stimulation (Cook et al., 1987). Ce mécanisme est mis en place afin de prévenir l'organisme de manière plus rapide lors d'une prochaine stimulation douloureuse (Walter, 1994). Cette sensibilisation peut perdurer pendant plusieurs heures, et a également été observée dans l'amygdale ou le gyrus cingulaire antérieur (Petrenko et al., 2003). L'application d'agonistes opioïdes au niveau de la corne inhibe cette hypersensibilisation, ce qui démontre leur implications dans ce mécanisme (Drdla et al., 2012 ; Roeckel et al., 2016). Ce phénomène est très proche du mécanisme de LTP (Long Term Potential) que l'on retrouve dans les processus de mémorisation au niveau de l'hippocampe dans le cas d'autres modalités sensorielles (Ji et al., 2003).

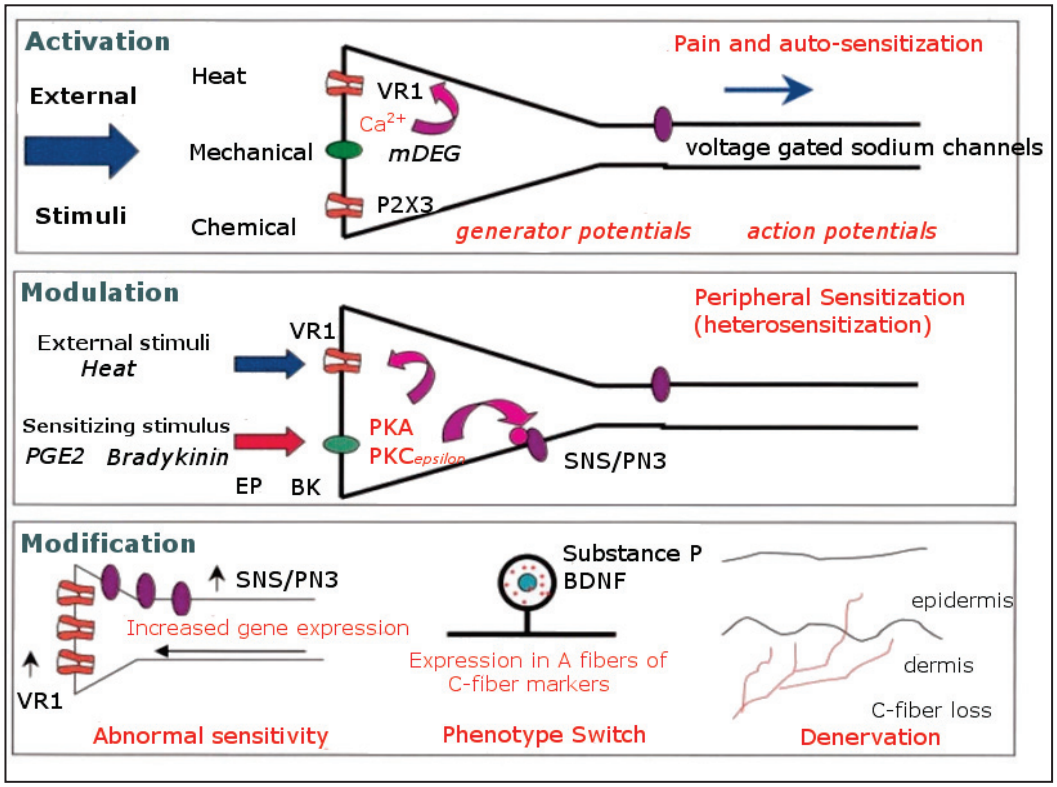



**Fig 18.** Schématisation des phénomènes d'hypersensibilisation (Woolf et al., 2000).

### Mémoire à court terme de la douleur

Les mécanismes de mémorisation à court terme de la douleur ainsi que ses caractéristiques ne sont pas encore très bien connus. Une étude menée en 2004 par Rainville et ses collègues démontrent que cette mémoire n'a pas une capacité temporelle très longue, les performances des sujets diminuant progressivement entre 4 et 14 secondes après une stimulation douloureuse (Rainville et al., 2004). Pendant la période de mémorisation, des régions impliquées dans l'intégration du signal douloureux se réactivent, notamment l'insula antérieure et le cortex somatosensoriel primaire ainsi que le cortex préfrontal (Albanese et al., 2007, Fairhust et al., 2012). Pendant cette période, les informations sensorielles de la stimulation vont être transformée en mémoire explicite, elles vont devenir une représentation mentale de la stimulation par le sujet autorisant le rappel déclaratif (Khoshnejad et al., 2013). Une étude en EEG de scalp démontre que la tâche de mémorisation de la stimulation douloureuse fait émerger une composante tardive au niveau du cortex frontal, ainsi qu'une augmentation de la puissance de la bande de fréquence alpha au niveau du lobe pariétal (Wang et al., 2016). Cependant, il

reste encore de nombreuses questions sur les mécanismes mis en place lors de la mémorisation d'une stimulation douloureuse, notamment au niveau des réseaux fonctionnels impliqués ainsi que leur évolution temporelle.

### Mémoire à long terme

Se rappeler d'un événement douloureux fait appel à différentes mémoires, notamment la mémoire épisodique (où et quand les faits se sont déroulés), sémantique (mémoire des mots) et la mémoire émotionnelle (Laurent, 2006 ; Pickering, 2013). Une étude de 2007 de Terry et ses collaborateurs a démontré que la mémoire épisodique est préférentiellement utilisée lors du rappel d'un événement douloureux apparu deux semaines avant le rappel, alors que la mémoire sémantique est moins impliquée (Terry et al., 2007).

Le contexte émotionnel entourant l'événement douloureux va jouer un rôle essentiel dans la mémorisation de cet événement : le souvenir d'une douleur aigue associée à une forte charge émotionnelle va être ravivé plus facilement, avec plus de précisions. Ce souvenir ne correspondra pas à la restitution fidèle de l'événement douloureux mais sera amplifié, déformé par le contexte émotionnel qui l'entoure. Des études sur le souvenir de la douleur lors d'un accouchement conforte cette idée : plus l'accouchement a été vécu comme un événement émotionnellement positif, plus les femmes interrogées ont tendance à diminuer facilement la douleur qu'elles ont ressenties au cours des années (Waldenström et al., 2008). Que le souvenir de l'accouchement soit positif ou négatif, les femmes gardent un souvenirs du contexte très précis, contrairement à leur souvenirs de la douleur en elle-même trois à quatre ans après l'accouchement (Niven et al., 1995).

## Pathologies en rapport à une « mémoire de la douleur »

### Les douleurs néonatales

Il a été longtemps considéré que les nouveaux nés ne pouvaient pas ressentir la douleur. De récentes études démontrent aujourd'hui que non seulement ils la ressentent, mais ils sont également capables de la mémoriser. Ainsi, les procédures douloureuses appliquées lors de la période néonatale vont modifier de manière durable le système nociceptif (Anand et al., 1987 ; Grunau et al., 1994). Les mécanismes qui sous-tendent cette mémorisation ne sont pas encore très bien connus. Néanmoins, les périodes prénatales et néonatales sont des périodes particulièrement propices à la mémorisation puisque la plasticité synaptique est plus grande

pendant cette période que pendant le reste de la vie de l'individu (Will et al., 1985). Ces perturbations entraineraient notamment une diminution de la sensibilité douloureuse jusqu'à l'âge adulte (hypoalgésie) due à la surexpression d'opioïdes endogènes que provoque la douleur inflammatoire postnatale (Grunau et al., 2006 ; Knaepen et al. 2012 ; LaPrairie et al., 2009).

### Les douleurs chroniques

Les douleurs chroniques ont été définies comme « une persistance de mémoire de la douleur et/ou l'incapacité d'éteindre la mémoire de la douleur évoquée par une blessure initiale » (Apkarian et al., 2009).

Il existe un grand nombre de types de douleurs chroniques, et on estime aujourd'hui que 30 % de la population française en est atteinte. C'est donc une pathologie très répandue, dont les mécanismes sont très complexes et dont les conséquences sur la qualité de vie du patient peuvent être importantes.

Des études sur différents types de douleur chroniques (comme les lombalgies, l'arthrose, les douleurs pelviennes chroniques, etc…) ont démontré que les régions corticales impliquées dans ces pathologies divergent pour chacune d'entre elles. Par exemple, dans le cas de la lombalgie, certains auteurs ont rapporté des corrélations entre l'activité du cortex préfrontal médian et la cotation douloureuse ressentie par le patient ainsi qu'une corrélation entre le nombre d'années de douleur chronique et l'activité de l'insula, mais pas dans le cas de l'arthrose (**Fig 19**). Cela démontre la très grande complexité de l'étude de ces pathologies.

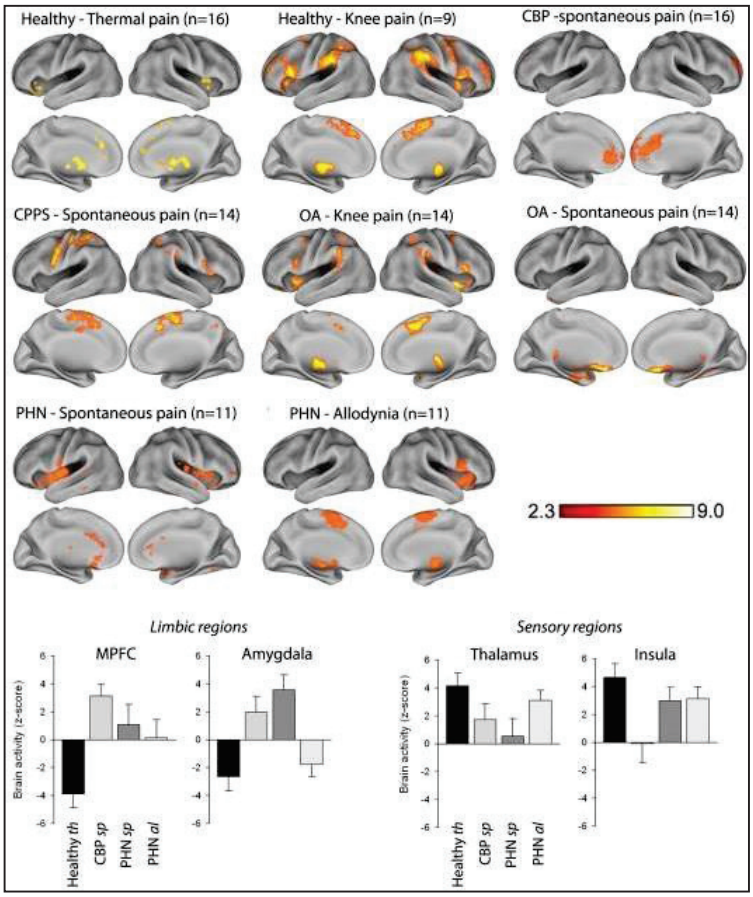



**Fig 19.** Activité cérébrale nociceptive chez différentes populations et conditions de douloureux chroniques. OA = Osteoarthritis patients (arthrose), CBP = Chronic Back Pain (lombalgie), CPPS = Pelvic Pain (douleur pelvienne), PHN = Post-Herpetic Neuralgia (névralgie post-herpétique). Les histogrammes représentent l'amplitude d'activité dans deux régions limbiques (préfrontal médian et amygdale) et deux régions sensorielles (thalamus et insula) chez quatre populations (Apkarian et al., 2010).

Malgré leurs différences, toutes ces douleurs chroniques vont profondément modifier le fonctionnement cérébral des patients, allant jusqu'à perturber l'activité de leur cerveau à l'état de repos. Ainsi, chez les patients souffrant de lombalgie, on observe une augmentation de la puissance des hautes fréquences notamment dans l'insula et le gyrus cingulaire antérieur. Il a également été démontré que ces patients présentent un dysfonctionnement des systèmes descendants de modulation nociceptive (Bushnell et al., 2013) (**Fig 20**).

Des études ont également montré des modifications de la connectivité du Noyau Accumbens chez les patients atteints de lombalgie, avec une augmentation sa connectivité avec le préfrontal médian et une diminution avec l'insula (Baliki et al., 2010).

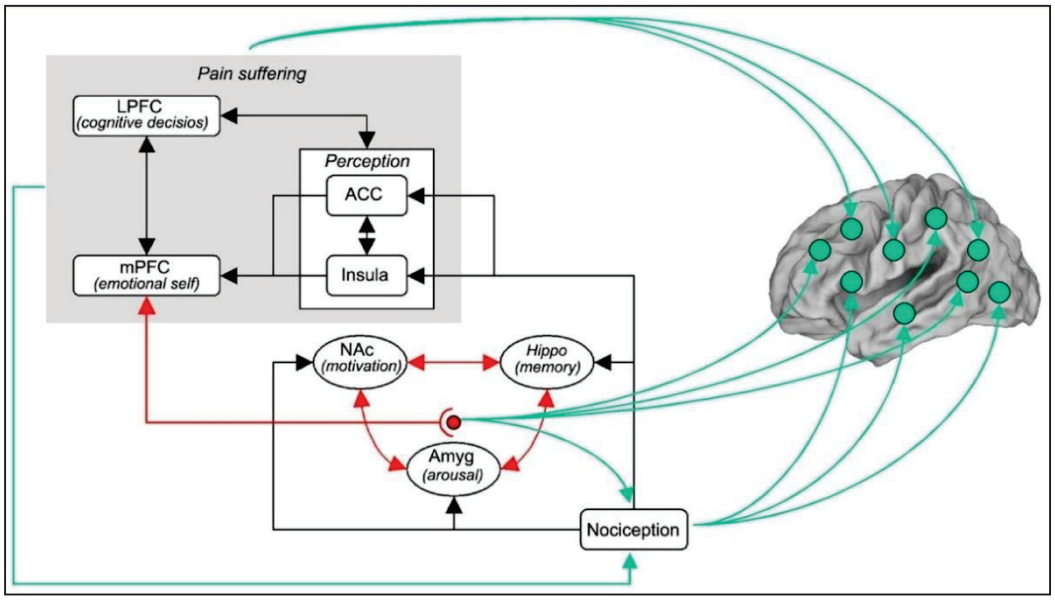



**Fig 20.** Modèle des circuits cérébraux impliqués dans la transition entre douleur aiguë et douleur chronique. Les informations nociceptives, pouvant être modifiées par une sensibilisation périphérique, affectent le circuit limbique (Hippo = hippocampe ; NAc = Noyau Accumbens ; Amyg = Amygdale) (Apkarian et al., 2010).

Des modifications morphologiques sont également observables chez l'ensemble des patients douloureux chroniques, notamment une diminution de la matière grise ainsi qu'une matière blanche présentant des anomalies (Apkarian et al., 2004 ; Mansour et al., 2013).

Enfin, l'expression des gènes est également affectée par la douleur chronique, des études ayant démontré une modification de la méthylation de l'ADN au niveau préfrontal, ainsi que la modification de l'expression d'environ 1147 gènes (Alvarado et al., 2015). Une autre étude de 2011 de Laferrière et ses collègues a démontré qu'une blessure cutanée ou une stimulation spinale induisaient une augmentation de la protéine kinase PKMζ spécifiquement, qui est impliquée dans la mémorisation à long terme. L'inhibition de cette protéine provoque l'absence de douleur persistante et d'hypersensibilité, démontrant son rôle essentiel dans le maintien d'une douleur grâce à la plasticité spinale nociceptive (Laferrière et al., 2011). D'autres études ont démontré l'importance de différentes molécules dans la chronicisation de douleur, notamment au niveau du gyrus cingulaire antérieur (Kim et al., 2010).

La douleur chronique peut être décrite comme un apprentissage continu de la douleur sans possibilité d'oubli. En effet, la douleur chronique va survenir très régulièrement à n'importe quel

moment, ne laissant pas au patient la possibilité de se déconditionner. Ainsi, les études en imagerie fonctionnelle ont démontré un engagement préférentiel des régions médianes préfrontales, des régions limbiques telles que l'amygdale ou l'hippocampe au détriment des régions sensorielles de la douleur (Apkarian et al., 2009 ; Apkarian, 2011 ; Bushnell et al., 2013, Yi et Zhang, 2011) (**Fig 21**). Des cas de patients douloureux chroniques victimes d'amnésie soudaine ont été rapportés et décrivent une diminution de la douleur ainsi que l'arrêt du traitement médicamenteux chez ces patients après l'amnésie, ce qui démontre le parallèle entre douleur chronique et phénomène d'apprentissage (Choi 2007).

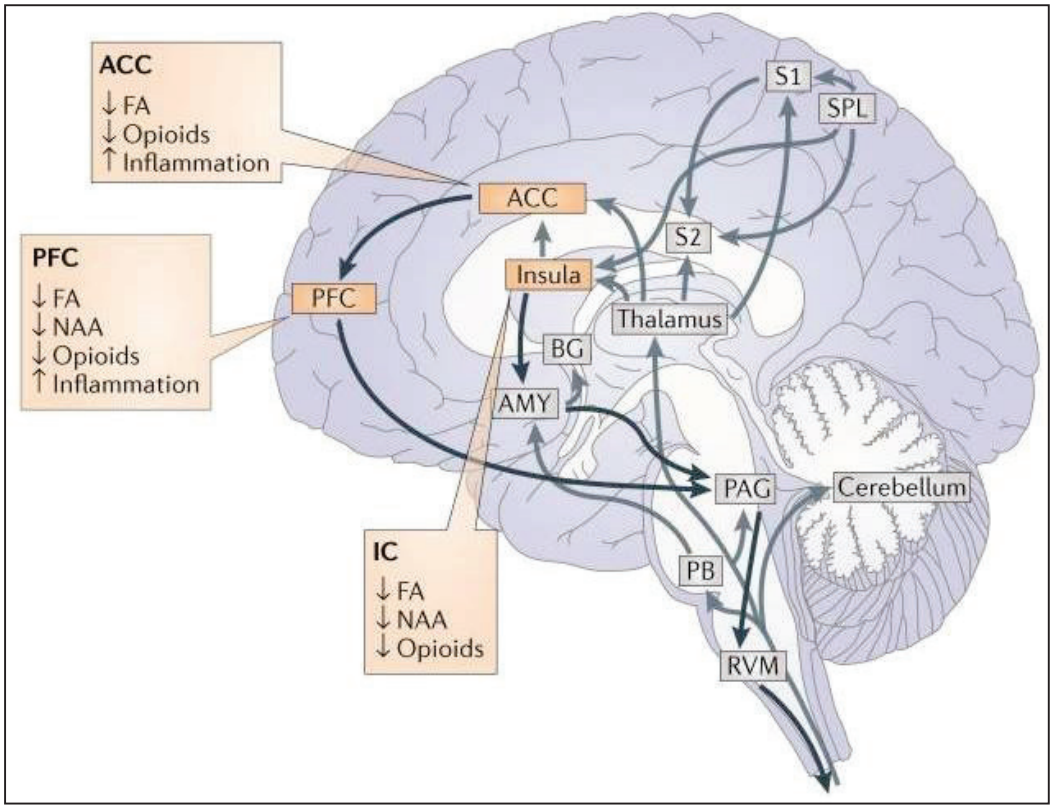



**Fig 21.** Modifications corticales des patients souffrant de douleur chronique. Une diminution de l'épaisseur des matières grise et blanche est surtout remarquable dans le gyrus cingulaire antérieur (ACC), le cortex préfrontal (PFC), et l'insula. Une diminution des récepteurs opioïdes a également été observée dans ces régions, ainsi qu'une neuroinflammation dans l'ACC et le PFC. Les flèches noires présentent le réseau descendant, les flèches grises présentent le réseau ascendant (Bushnell et al., 2015).

L'évolution de la pathologie va dépendre de différents facteurs, notamment de l'état d'anxiété et de dépression du patient ainsi que des changements et dysfonctionnements qui vont s'opérer au niveau cérébral. L'augmentation de l'anxiété et de la dépression chez le patient vont amplifier la pathologie, alors qu'une humeur positive, les thérapies cognitivo-comportementales,

l'exercice, l'aide sociale, et les techniques de relaxation et d'introspection peuvent réduire l'impact de la douleur chronique (Bushnell et al., 2015).

## Mémoire et stimulations sensorielles non douloureuses

### Le modèle de mémoire de travail de Baddeley

La mémoire à court terme se distingue de la mémoire à long terme principalement par la durée maximale de rétention des informations. Les informations maintenues et rappelées lors de la mémoire à court terme vont alimenter la mémoire à long terme qui ancre de manière plus ou moins durable les informations.

Ce passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme est observable lorsqu'on demande à des sujets de retenir une liste de mots. Ce sont les premiers et les derniers mots de la liste qui sont le plus souvent retenus ; on appelle ces phénomènes les effets de récence (pour les derniers mots) et de primauté (pour les premiers mots). L'effet de récence marque l'existence de la mémoire à court terme, et l'effet de primauté la mémoire à long terme. La capacité des sujets à retenir les mots de la liste va dépendre de l'attention du sujet, son état interne (fatigue, etc), ses capacités propres, mais également le type d'items présenté. Par exemple, une série de mots sera d'autant plus facile à retenir que les mots seront courts, auront un lien entre eux, seront connus ou auront un sens particulier pour le sujet (Baddeley, 1966 ; Baddeley et al., 1975).

La mémoire de travail est une mémoire à court terme demandant un travail cognitif, comme répéter une suite de chiffres dans le sens inverse de leur énonciation. Elle est limitée en temps et en capacité, ne durant que quelques secondes, et ne pouvant contenir que 9 items maximum.

Plusieurs modèles de la mémoire de travail ont été développés, mais le plus communément répandu est celui proposé par Baddeley et Hitch (Baddeley et Hitch, 1974). Ce modèle est composé de trois éléments principaux, un centre exécutif, présentant une limite de capacité liée à l'attention, qui domine une boucle phonologique et un calepin visuo-spatial (**Fiq 22**).

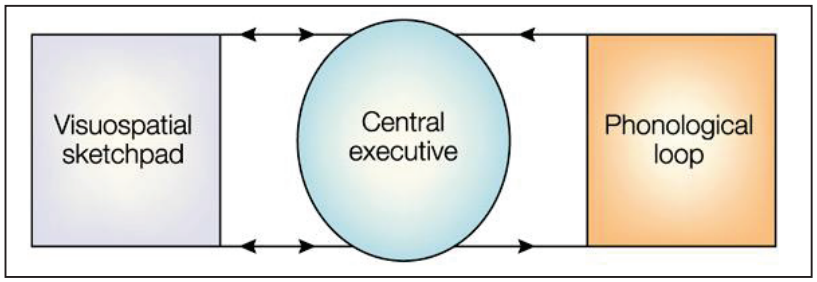



**Fig 22.** Les trois composantes du modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley et Hitch en 1974 (Baddeley et Hitch, 1974).

La boucle phonologique comprend à la fois un stockage phonologique et un processus de répétition des informations, qui permet de rafraichir la trace mnésique. Elle entrerait en jeu notamment dans l'acquisition du langage en le facilitant. Elle est sous tendue par des régions temporo-pariétales gauches.

Le calepin visuo-spatial garde en mémoire toutes les caractéristiques visuelles du stimulus (forme, couleur, etc) en parallèle et les met en relation les unes avec les autres, afin d'obtenir une représentation globale du stimulus. C'est la force des liens entre les caractéristiques qui détermine la force de la mémorisation. Tout comme la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial comprend une partie de stockage de l'information, et une partie de répétition de l'information. Les informations de lieu (le « où ? ») et d'identification (le « quoi ? ») ne sont pas stockées au même endroit : le lieu est stocké au niveau pariétal, l'identification au niveau temporal.

Enfin, le centre exécutif est le plus important des 3 composants de la mémoire de travail. Il comprend 2 parties : la première correspond au contrôle du comportement par des schémas habituels (comme conduire pour aller au travail), qui n'implique pas beaucoup l'attention du sujet, et la seconde correspond à un système d'activation superviseur, limité par les capacités attentionnels du sujet, pour les événements moins routiniers (comme prendre un nouvel itinéraire). Il impliquerait surtout des régions frontales (Baddeley, 2003). (**Fig 23**)

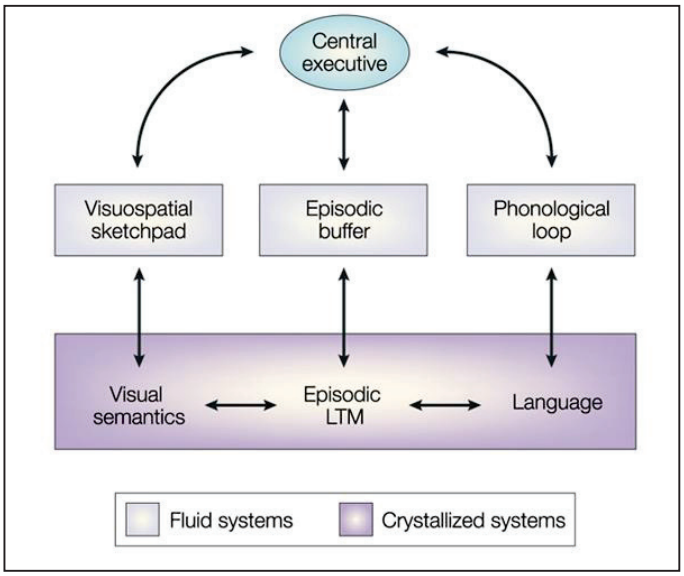



**Fig 23.** Schématisation de la mémoire de travail selon le modèle de Baddeley. Les aires violettes représentent des connaissances à long terme (Baddeley, 2003).

### Exemple des stimulations somatosensorielles

Depuis les années 70, un grand nombre d'études se sont focalisées sur les mécanismes de mémorisation à court terme de stimulations tactiles. Toutes ces études reposent sur l'utilisation d'une tâche de « match-to-sample » : elle consiste à délivrer une première stimulation, qui est alors encodée, puis maintenue en mémoire pendant un certain temps. Une seconde stimulation est ensuite délivrée, et également encodée. Le sujet compare alors les deux stimulations (en fonction des consignes données par l'expérimentateur), puis il donnera sa réponse (**Fig 24**).

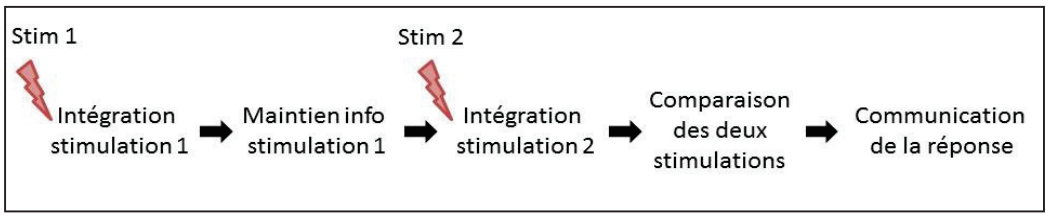



**Fig 24.** Différentes phases d'une tâche « match-to-sample »

Après l'intégration de la première stimulation tactile, une trace mnésique est maintenue au sein des cortex somatosensoriels primaire et secondaire (Harris et al., 2002) grâce à des « cellules mémoire » qui vont continuer à décharger quelques millisecondes après la stimulation (Squire et al., 1986 ; Thompson 1986, Zhou et al., 1996). Cette trace mnésique sera plutôt sensorielle, elle est précise mais très fugace. Elle est rapidement transmise à des régions associatives telles que

le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal en passant par l'insula. La trace mnésique de la stimulation devient alors une représentation mentale moins précise mais plus durable dans le temps (Sinclair et Burton 1996, Romo et Salinas, 2003, Pastenak et Greenlee, 2005 ; Burton et Sinclair, 2000 ; Ku et al., 2015, Klinberg et al. 1996) (**Fig 25**). Le passage de l'information des cortex sensoriels aux régions associatives va se faire par le biais de synchronisations neuronales : des études ont démontré une augmentation de la puissance des bandes de fréquence beta et gamma dans le cortex préfrontal (notamment le cortex préfrontal dorsolatéral) et les cortex somatosensoriels lors de la phase de rétention. Lors de cette même phase, une augmentation de la puissance de la bande de fréquence alpha est observée dans les régions non impliquées dans la mémorisation des stimulations (comme le cortex somatosensoriel ispilatéral à la stimulation), permettant ainsi d'inhiber toute entrée d'information non pertinente pour le maintien de l'information à mémoriser (Haegens et al., 2009 ; Spitzer et al., 2012 ; Spitzer et al., 2013).

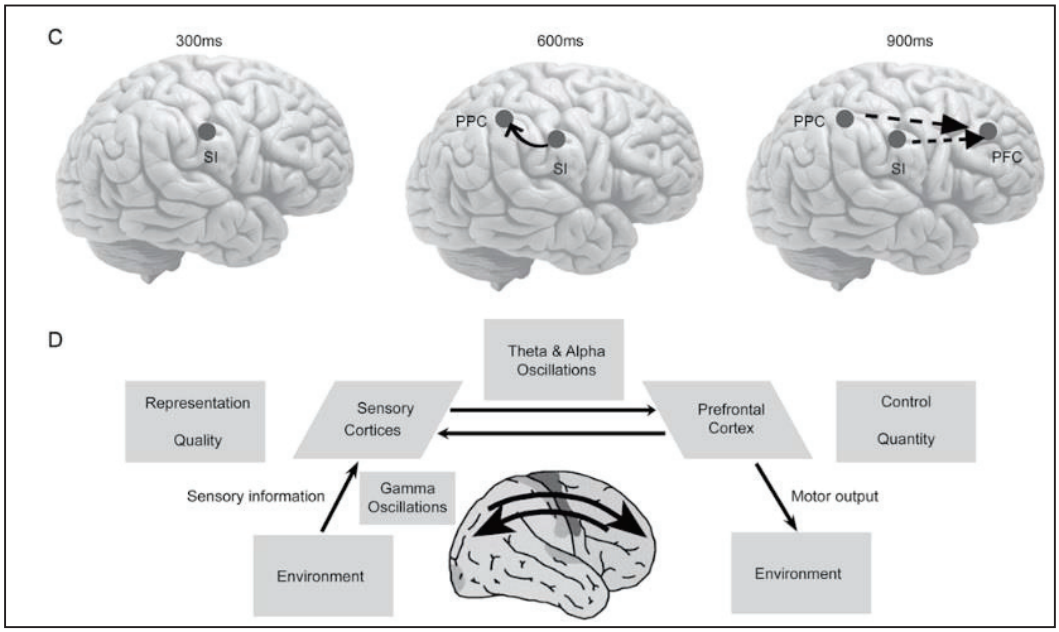



**Fig 25.** Modèle de mémorisation à court terme des stimulations tactiles (Ku et al., 2015)

### Perturber/orienter la mémoire

Des études sur l'influence de l'état émotionnel sur la mémoire ont démontré qu'on a tendance à mieux se souvenir d'informations de même valence que notre état émotionnel. Ainsi, lorsqu'il est demandé à des individus de retenir une liste de mots après avoir induit une émotion positive, les mots à valence positive de la liste sont mieux rappelés. Le même phénomène est

observable pour les émotions négatives. Ce phénomène est appelé le « mood congruity effect » (Bower, 1981). D'autres études sur cet effet suggèrent que lors de la tâche de reconnaissance, les sujets ont également plus tendance à reconnaitre des mots non présents dans la liste à retenir lorsqu'il s'agit de l'émotion dans laquelle ils ont été induits. On appelle ces erreurs les « faux souvenirs » (Ruci et al., 2009 ; Howe et al., 2010).

La douleur peut également orienter la mémorisation de mots émotionnels. Plusieurs études ont testé l'influence d'une stimulation douloureuse sur les différentes étapes de la mémorisation à court terme de mots exprimant une émotion soit positive, soit négative, ou des mots neutres. Ces études utilisent le Cold Pressor Test (CPT) afin d'induire une douleur tonique et prolongée. Cette technique consiste à plonger la main dans un bac d'eau froide (entre 0 et 4 degrés) pendant deux à trois minutes. Le CPT était délivré soit pendant l'encodage des mots, soit pendant le rappel des mots, soit pendant les deux périodes, ou aucune d'entre elles. Il en résulte que l'induction de la douleur pendant l'encodage diminue le rappel des mots positifs, alors que la douleur induite pendant le rappel augmente ce dernier pour les mots négatifs (Seltzer et Yarczower, 1991). Néanmoins, certaines études sont en désaccord avec ces résultats, ne trouvant pas d'effet de l'induction de la douleur sur le rappel (Pearce et al., 1990, Carter Kuhajda et al., 1998). Aucune de ces études n'a testé l'effet de l'induction de la douleur lors de la phase de rétention des mots.

# PARTIE EXPERIMENTALE

# Introduction à la partie expérimentale

Les connaissances actuelles sur les mécanismes de mémorisation à court terme des stimulations nociceptives ont été décrites dans la partie théorique de ce manuscrit. Le peu d'études portant sur la compréhension de cette mémorisation laissent encore de nombreuses questions en suspens, notamment quant aux mécanismes cérébraux qui la sous-tendent (Albanese et al., 2007 ; Rainville et al., 2004 ; Wang et al., 2016).

Cette thèse vise tout d'abord à mieux comprendre les liens qui unissent la douleur et la mémoire, et notamment l'influence que peut avoir la douleur sur des processus mnésiques. En effet, comme présenté dans la partie théorique de ce manuscrit, il a été démontré qu'induire une émotion chez une personne juste avant qu'elle ne mémorise des mots pouvait favoriser la rétention des mots exprimant la même émotion que celle induite chez le sujet. La douleur étant à la fois une sensation et une émotion, plusieurs études ont déjà testé l'impact de l'induction d'une douleur lors de l'encodage de mots sans pour autant réussir à être en accord les unes avec les autres (Seltzer et Yarczower, 1991 ; Pearce et al., 1990, Carter Kuhajda et al., 1998). De plus, aucune de ces études n'a testé l'effet de l'induction lors d'autres phases de la mémorisation, comme la phase de rétention ou de rappel. Nous avons donc mené une étude sur l'influence de la douleur dans les différentes phases de la mémorisation d'un texte comprenant des mots évoquant de la douleur (étude A).

Cette thèse propose également d'approfondir les connaissances actuelles sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives à travers trois études complémentaires. La première (étude B) est une étude comportementale menée chez des sujets sains afin de tester différentes caractéristiques de cette mémorisation, la seconde (étude C) a été réalisée chez des patients épileptiques ayant des électrodes intracérébrales implantées afin d'identifier les acteurs cérébraux de cette mémorisation et leur interactions, et la troisième (étude D) consiste en un enregistrement électroencéphalographique de scalp (EEG) chez des sujets sains afin d'avoir une vision plus globale de l'activité cérébrale au cours de la mémorisation des stimulations nociceptives. Afin de mettre en relief la spécificité de la mémorisation de stimulations douloureuses, les résultats obtenus au cours de la mémorisation de stimulations nociceptives dans ces trois études ont été comparés à ceux obtenus suite à des stimulations somesthésiques non nociceptives et des stimulations sonores devant être

mémorisées dans des protocoles strictement analogues. Ces trois études reposaient sur des protocoles similaires qui consistaient à comparer l'intensité des stimulations délivrées à un intervalle de temps court. L'étude D ne présente que des résultats préliminaires car elle a été commencée en toute fin de thèse et l'analyse des données recueillies est encore en cours.

# Etude A : Influence de la douleur sur l'encodage mnésique d'informations verbales. Etude comportementale.

## Introduction et objectifs

Cette première étude se focalisait sur l'interaction entre mémoire et douleur, et notamment comment la douleur peut influencer la mémoire verbale. En effet, comme expliqué dans la partie théorique il est possible d'influencer la mémorisation d'informations à valence émotionnelle en induisant une émotion chez un sujet juste avant qu'il ne doive mémoriser des mots dont certains sont reliés à cette même émotion : c'est le « mood congruity effect » (Bower et al., 1981). Des chercheurs ont tenté de reproduire cet effet avec la douleur, qui est à la fois une sensation et une émotion, en induisant une douleur lors de la phase d'encodage de mots dont certains évoquaient une douleur physique ou émotionnelle. Les résultats de ces différentes études sont contradictoires, certaines démontrant un « mood congruity effect », et d'autres pas (Seltzer et Yarczower, 1991 ; Pearce et al., 1990, Carter Kuhajda et al., 1998).

L'étude menée au cours de cette thèse proposait de tester l'effet de l'induction d'une douleur tonique telle que celle obtenue pendant le Cold Pressor Test (CPT), à différentes périodes de la mémorisation d'un texte comprenant des phrases de différentes valences émotionnelles. Ainsi, le CPT a été réalisé lors de l'encodage mais également lors de la phase de rétention. Une troisième période d'induction de la douleur au cours du rappel était initialement prévue dans cette étude, mais n'a pas encore pu être réalisée et ne sera donc pas présentée dans cette thèse.

## Méthodes

### Sujets

Soixante-dix-neuf sujets sains (44 femmes, 22,2 ± 2 ,7 ans) ont participé à cette étude. Aucun des sujets n'étaient sous traitement médicamenteux incluant des antalgiques, ou des médicaments pouvant provoquer des troubles de la perception ou de la mémoire. Afin de nous

assurer que les sujets inclus dans l'étude avaient des capacités mnésiques normales, un test mnésique MEM III a été effectué avant le début de l'expérience. Un test HAD (Hospital Anxiety and Depression, Zigmond et Snaith, 1983) a également été effectué afin d'éviter l'inclusion de sujets anxieux ou dépressifs. Cette étude a été menée sous l'accord d'un Comité d'Ethique local (CCPPRB Léon Bérard –Lyon) et promu par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

## Stimulations

### Texte

Le texte utilisé dans cette étude a été élaboré au sein du laboratoire (**annexe 1**). Il raconte l'histoire d'une personne qui apprend que son cousin a un accident alors qu'elle est dans un pays étranger. Elle veut alors rentrer le voir mais se fait mal en trébuchant dans la rue. Elle apprend finalement que son cousin est sain et sauf. Ce texte est composé de 32 phrases consécutives dont 8 expriment des émotions positives, 8 des situations neutres, 8 décrivent une douleur physique et 8 une douleur émotionnelle, ces différentes catégories ayant été réparties de manière homogène dans le texte. La validation des différentes catégories a été effectuée auprès de 219 étudiants des universités Lyon 1 et Lyon 2. Une première version du texte a été testée sur 109 sujets (78 femmes et 31 hommes, âge : 33 ans +/- 10,15) et une deuxième version sur 110 sujets (82 femmes et 28 hommes, âge : 21,9 ans, +/- 3,18). Pour chacune des phrases les sujets devaient décider si pour eux elle était plutôt positive, neutre, exprimant une douleur physique ou émotionnelle. Le texte a été considéré comme validé lorsque toutes les phrases ont obtenu un taux de bonnes réponses significativement supérieur au hasard (fixé à 25 % ici) pour l'émotion qu'elles étaient censées exprimer. En moyenne, la valence des phrases a bien été identifiée à 75,29 +/- 21,33 %.

### Cold Pressor Test

La technique sélectionnée pour induire une douleur dans cette étude est le Cold Pressor Test (CPT) (**Fig 26**). Il consiste à immerger une partie du corps dans de l'eau froide afin d'induire une douleur tonique et durable. Dans cette étude, les sujets devaient plonger leur main dans un bac d'eau additionnée de glaçons dont la température était maintenue autour de 12°C. Un thermomètre laser a permis de vérifier la température de l'eau au cours de l'expérience. La température de la condition contrôle était fixée à 26°C.

**Fig 26.** Illustration du Cold Pressor Test

### Protocole

Les sujets étaient installés confortablement sur un siège en face d'un écran. Il leur était alors indiqué qu'ils allaient écouter un texte et qu'ils devaient en mémoriser le maximum d'informations. Un casque audio leur était alors installé afin qu'ils puissent écouter le texte 2 fois, soit environ 6 min d'écoute. Une version féminine énoncée par une voix féminine était proposée aux sujets féminins, et une version masculine énoncée par une voix masculine était proposée aux sujets masculins afin de permettre une meilleure identification du sujet à l'histoire. Deux exercices de rappel étaient proposés aux sujets 2 min après la fin de l'écoute du texte à l'aide du logiciel OpenSesame © (Mathôt et al., 2012). Le premier exercice consistait en un rappel libre de 5 min, pendant lequel les sujets devaient donner le maximum d'informations sur le texte qu'ils avaient entendu. Le second exercice était un exercice de reconnaissance, où les sujets entendaient des mots à travers le casque audio et devaient indiquer sur un écran si chacun des mots faisait partie du texte. La voix utilisée lors de cet exercice était la même que celle qui avait été utilisée pour la lecture du texte. Après avoir donné leur réponse, ils devaient indiquer leur degré de certitude sur une échelle allant de « pas sûr » à « sûr ». 67 mots étaient présentés, dont 32 présents dans le texte (8 de chaque valence), 32 absents mais sémantiquement proches des mots du texte, et 3 mots supra-catégoriels non présents dans le texte : « bonheur » pour le positif, « douleur », pour la douleur physique, « malheur » pour la douleur émotionnelle (**Fig 27**).

| Positive | | Neutre | | Douleur émotionnelle | | Douleur physique | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BONHEUR | | | | MALHEUR | | DOULEUR | |
| présents | Intrus | présents | intrus | présents | intrus | présents | Intrus |
| fasciné | émerveillé | enfance | jeunesse | pénible | désagréable | lourdeurs | Engourdissement |
| épanouie | radieuse | pays | état | inquiète | anxieuse | violentes | brutales |
| adorait | raffolait | société | compagnie | effondrée | Consternée | heurta | percuta |
| aimait | chérissait | agence | bureau | démoralisée | découragée | intense | fort |
| joie | Gaieté | trottoir | rue | angoissée | soucieuse | fracturée | Brisée |
| tranquillisée | Calmée | taxi | bus | oppressée | suffocante | insoutenables | Extrêmes |
| rassurée | apaisée | rendez-vous | réunion | insupportable | atroce | tiraillement | palpitation |
| soulagée | délivrée | journée | matin | déprimée | abattue | dans un étau | compressé |

**Fig 27.** Mots utilisés pour l'exercice de reconnaissance

Le CPT a été appliqué à différentes périodes en fonction du groupe de sujets : le groupe 1 a reçu le CPT lors de l'écoute du texte, le groupe 2 juste après l'écoute du texte, période pendant laquelle les sujets devaient tenter de garder en mémoire le texte, et le groupe 3 lors du rappel et de la reconnaissance (la passation du groupe 3 n'a pas encore pu être mise en place). Pour chaque groupe, la moitié des sujets recevaient le CPT, et l'autre moitié plongeait la main dans l'eau à température ambiante (26°C). Les sujets devaient coter leur ressenti douloureux sur des Echelle Visuelle Analogique (EVA), représentées par un trait de 10 cm, allant de « pas de douleur », à « beaucoup de douleur ». En fonction des groupes, les périodes de cotations différaient (voir **Fig 28**). Pour tous les groupes, une première EVA était effectuée au début de l'expérience afin de s'assurer qu'aucun sujet ne ressentait de douleur (EVA pré), et une dernière leur était présentée quelques minutes après la fin de l'immersion de la main dans l'eau pour s'assurer que tous les sujets ne ressentaient alors plus de douleur (EVA post). Pour le groupe 1, deux EVA étaient présentées au sujet pendant l'immersion de la main dans l'eau (CPT ou contrôle), à 180 secondes et 360 secondes. Pour le groupe 2, les sujets complétaient une EVA toutes les 20 secondes lors de l'immersion de la main dans l'eau, soit 7 EVA.

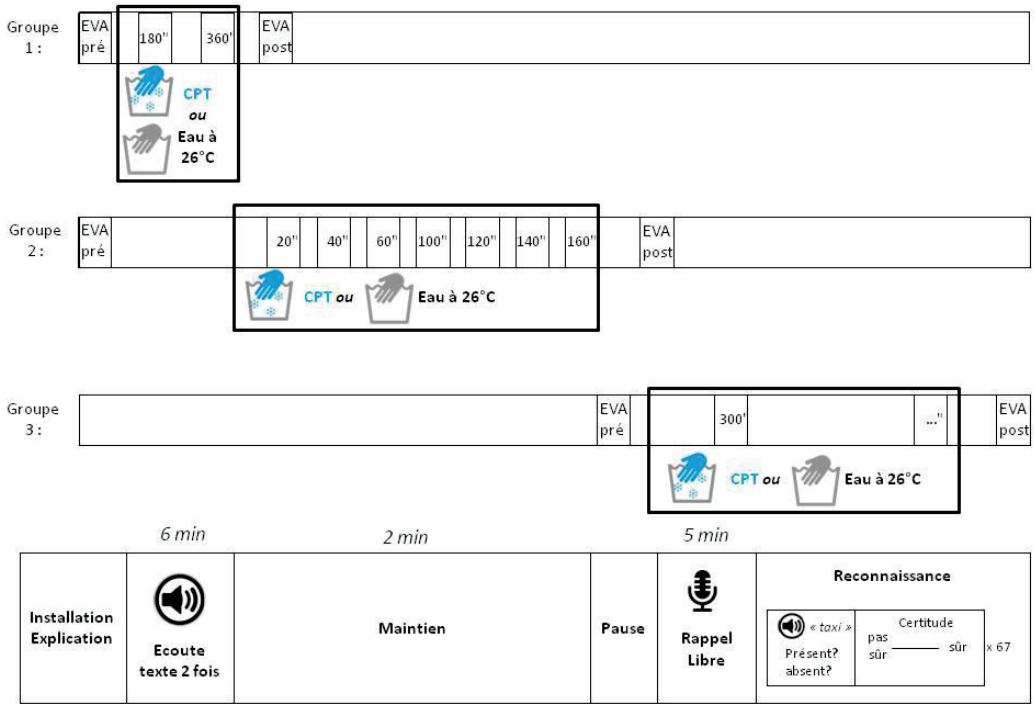



**Fig 28.** Protocole et périodes de cotations des différents groupes sur les EVA

## Analyse des données

### Cotation de la douleur (EVA)

La moyenne des cotations EVA a été calculée pour les périodes pré-, per- et post-immersion, pour les sujets ayant introduit la main dans l'eau froide (« douleur ») ou l'eau à température ambiante (« Contrôle »), soit au moment de l'encodage (groupe 1) soit du maintien (groupe 2). Une ANOVA 3 facteurs a été appliquée sur les données avec comme facteur le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la période de cotation (pré immersion, immersion, ou post immersion).

### Rappel libre

Le rappel libre a été analysé de quatre manières différentes :

#### *Analyse en « unités-idées »*

Chaque phrase du texte a été divisée en une, deux ou trois « unités-idées » résumant l'idée générale de la phrase. Au total, 14 unités idées par valence ont été définies avec l'aide d'Isabelle Tapiero, une linguiste de l'Université Lyon 2 (voir **annexe 2**). Le nombre d'unités idées par valence a été calculé pour chaque sujet et transformé en pourcentages. Une ANOVA à 3 facteurs

et mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les taux d'unités idées rappelées des différents groupes, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, neutre, douleur physique, douleur émotionnelle). Des tests post-hoc de Bonferroni ont été ensuite appliqués aux données.

### *Analyse des superlatifs*

Les superlatifs utilisés dans le rappel libre par les sujets pour chaque niveau de valence ont été dénombrés et sommés, sauf pour le neutre. Une ANOVA à 3 facteurs et mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les taux de superlatifs employés par les différents groupes, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, douleur physique, douleur émotionnelle).

### *Analyse des mots employés*

Un comptage et une addition des mots à valence positive, exprimant une douleur physique ou émotionnelle énoncés par les sujets lors du rappel libre a été effectué. Une ANOVA à 3 facteurs et mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les taux de mots employés par les différents groupes, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, douleur physique, douleur émotionnelle).

### *Analyse des mots employés provenant du texte*

Pour chaque valence, sauf le neutre, 8 mots du texte exprimant la valence en question ont été sélectionnés, puis dénombrés et sommés dans les rappels libres des sujets (**Fig 29**). Une ANOVA à 3 facteurs et mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les taux de mots employés par les différents groupes, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, douleur physique, douleur émotionnelle).

| Positive | Douleur physique | Douleur émotionnelle |
|---|---|---|
| Fasciné | Lourdeurs | Pénible |
| Epanoui | Violentes | Inquiet |
| Adorait | Heurta | Démoralisé |
| Aimait | Intense | Angoissé |
| Joie | Fracturée | Oppressé |
| Tranquillisé | Insoutenable | Insupportable |
| Rassuré | Tiraillement | Déprimé |
| Soulagé | Dans un étau | Effondré |

**Fig 29.** Mots du texte sélectionnés pour chaque valence

### Reconnaissance

Un calcul du taux de bonnes réponses a été effectué pour chaque valence et chaque sujet. Une ANOVA 3 facteurs à mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les taux de bonnes réponses obtenus dans les différentes conditions, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, neutre, douleur physique, douleur émotionnelle).

Une analyse du type d'erreur et de bonne réponse a également été effectuée, en catégorisant chaque réponse en fonction de la réponse attendue, comme présenté dans le tableau suivant (**Tableau 1**). Une ANOVA 3 facteurs à mesures répétées a ensuite été effectuée afin de comparer les différents types de réponses obtenues dans les différentes conditions, avec comme facteurs le groupe (Douleur ou Contrôle), la période de stimulation (Encodage ou Maintien), et la valence d'unités idées (positif, neutre, douleur physique, douleur émotionnelle).

| **Réponse attendue** / **Réponse sujet** | **Présent** | **Absent** |
|---|---|---|
| **Présent** | Détection correcte | Fausse alarme |
| **Absent** | Omission | Rejet correct |

**Tableau 1.** Analyse des réponses des sujets en fonction de la réponse attendue

## Résultats

### Cotation de la douleur (EVA)

L'ANOVA effectuée sur les cotations de douleur des sujets démontre une augmentation significative pendant l'immersion comparée aux deux autres périodes de temps ($F_{(1,2)}$=225.288, $p<0.0001$ pour les deux comparaisons). On observe notamment une augmentation des cotations

pendant l'immersion de la main dans l'eau froide par rapport au contrôle ($t_{(1,76)}$=15.229, p<0.0001). En revanche, il n'y a pas de différence de cotation de douleur pour les deux groupes de sujets ayant subi le CPT (que ce soit pendant l'encodage ou le maintien) (**Fig 30**).

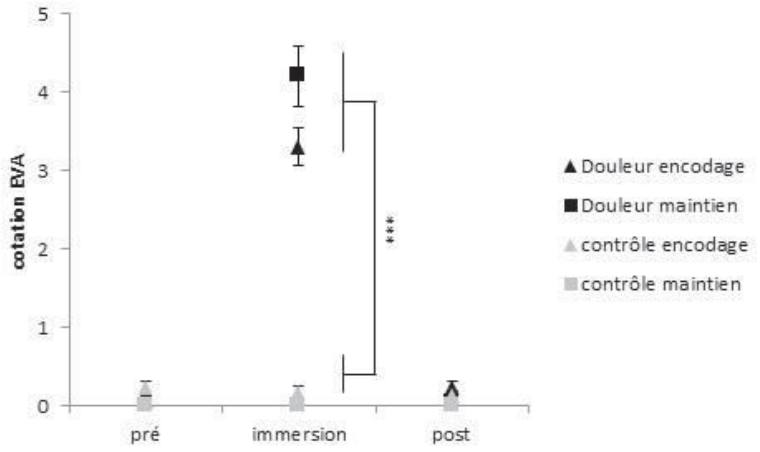



**Fig 30.** Moyenne de cotation de la douleur pour les sujets ayant immergé la main dans l'eau froide (« douleur ») ou l'eau à température ambiante (« Contrôle ») au moment de l'encodage ou du maintien. ***p<0,001.

## Rappel libre

### *Unités idées*

Une diminution significative du nombre d'unités-idées rappelées par les sujets a été constatée lorsque la stimulation (main dans l'eau) était appliquée durant l'encodage ($F_{(1,19)}$ = 39,544, p<0,0001). Les tests post-hoc montrent que cette différence est surtout portée par un plus faible taux d'unités idées rappelées lorsque la stimulation délivrée lors de l'encodage était douloureuse (p<0,0306 avec les deux groupes ayant reçu une stimulation durant la phase de maintien), alors que la diminution n'était pas significative lorsque la stimulation n'était pas douloureuse.

Enfin, un effet significatif de la valence sur le nombre d'unités idées rappelées a été démontré ($F_{(3,19)}$ = 38,312, p<0,0001) : plus d'unités idées ont été rappelées pour la valence neutre, puis positive, puis de douleur physique et enfin de douleur émotionnelle (tous les p<0,0001). L'analyse statistique des unités idées rappelées en fonction de leur valence a révélé une diminution significative du nombre d'unités idées pour les deux sessions de stimulations pendant l'encodage pour les valences neutre (p<0.002) et douleur physique (p<0.001) lorsqu'on

les compare aux deux sessions de stimulations durant le maintien. Une diminution significative entre les stimulations douloureuse et non douloureuse délivrées pendant l'encodage pour la valence positive a également été démontrée (p<0.005) (**Fig 31**).

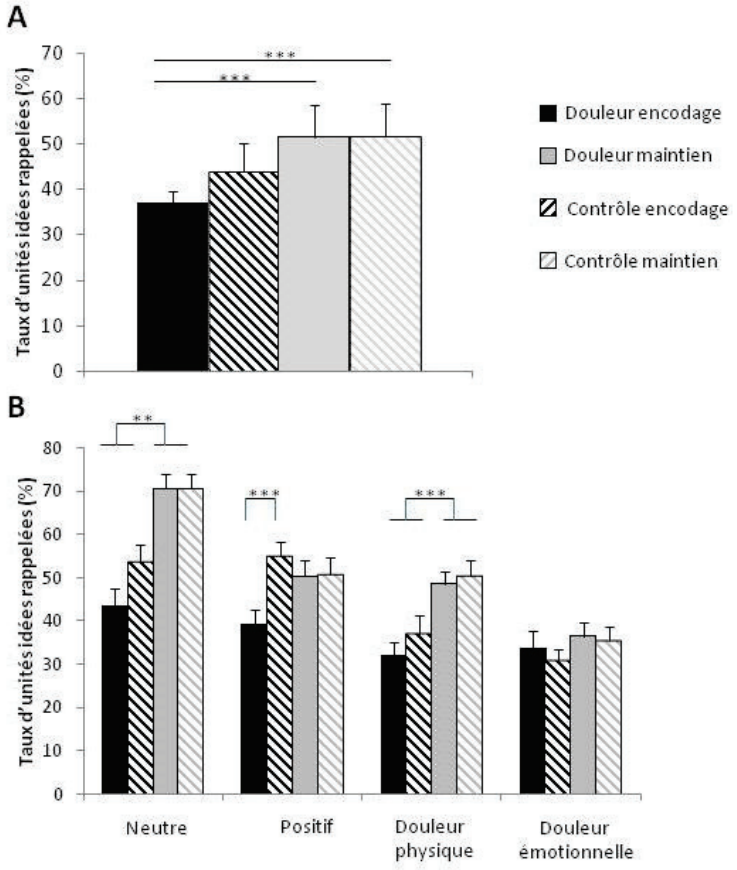



**Fig 31.** Taux moyen d'unités idées rappelées par les sujets des différents groupes : le groupe ayant perçu la stimulation douloureuse pendant l'encodage (« Douleur encodage »), ou pendant la phase de maintien (« Douleur maintien ») et leur contrôle respectif (« Contrôle encodage » et « Contrôle maintien ») (A). Distinction des taux moyen d'unités idées en fonction de leur valence pour les différents groupes (B). **p<0,01 ***p<0,001.

### *Superlatifs et mots employés*

Les sujets ayant plongé la main dans l'eau (froide ou à température ambiante) lors de la période d'encodage ont rapporté moins de mots de manière générale et moins de superlatifs que les sujets ayant plongé la main dans l'eau lors de la période de maintien ($F_{(1, 18)} = 20,806$ ; $p < 0,0001$ pour les mots employés, $F_{(1, 18)} = 21,7$ ; $p < 0,0001$ pour les superlatifs).

Un effet significatif de la valence des mots et des superlatifs a également été observé ($F_{(2, 18)}$ = 41,081 et $F_{(2, 18)}$ = 70,818 ; $p < 0,0001$ dans les deux cas), avec plus de mots et de superlatifs exprimant une douleur physique rapportés que de mots et de superlatifs à valence positive ou exprimant une douleur émotionnelle ($p<0,0001$ pour toutes les comparaisons). Enfin, un effet d'interaction entre la période de stimulation (encodage ou maintien) et la valence des mots employés a été observée ($F_{(2, 18)}$ = 8,309 ; $p = 0,0003$).

En ce qui concerne les mots employés, les tests post-hoc ont démontré une augmentation significative du nombre moyen de mots positifs employés lorsque les sujets percevaient une stimulation douloureuse lors du maintien, comparé à lorsqu'ils la percevaient lors de l'encodage ($p < 0,0001$). Une différence significative entre les sessions de stimulation pendant l'encodage et celles lors du maintien a été observée pour les mots exprimant une douleur physique, avec Plus de mots exprimant une douleur physique ont été employés par les sujets lors de la tâche de rappel lorsqu'ils étaient stimulés pendant la période de maintien (de manière douloureuse ou non), comparés au nombre de mots employés par les sujets stimulés lors de la période de rétention ($p < 0,001$).

Les tests post hoc effectués sur les superlatifs employés par les sujets au cours du rappel libre ont démontré une diminution significative des superlatifs positifs employés lorsque la stimulation, douloureuse ou non, survenait au cours de l'encodage ($p < 0,05$ dans les deux cas). Ils ont également démontré une augmentation de l'emploi de superlatifs exprimant une douleur physique lorsque la stimulation, douloureuse ou non, était perçue au cours de la phase de maintien ($p < 0,01$ pour les deux comparaisons).

Enfin, l'analyse de l'emploi des mots du texte lors du rappel libre n'a pas démontré de différence significative entre les 4 conditions testées (**Fig 32**).

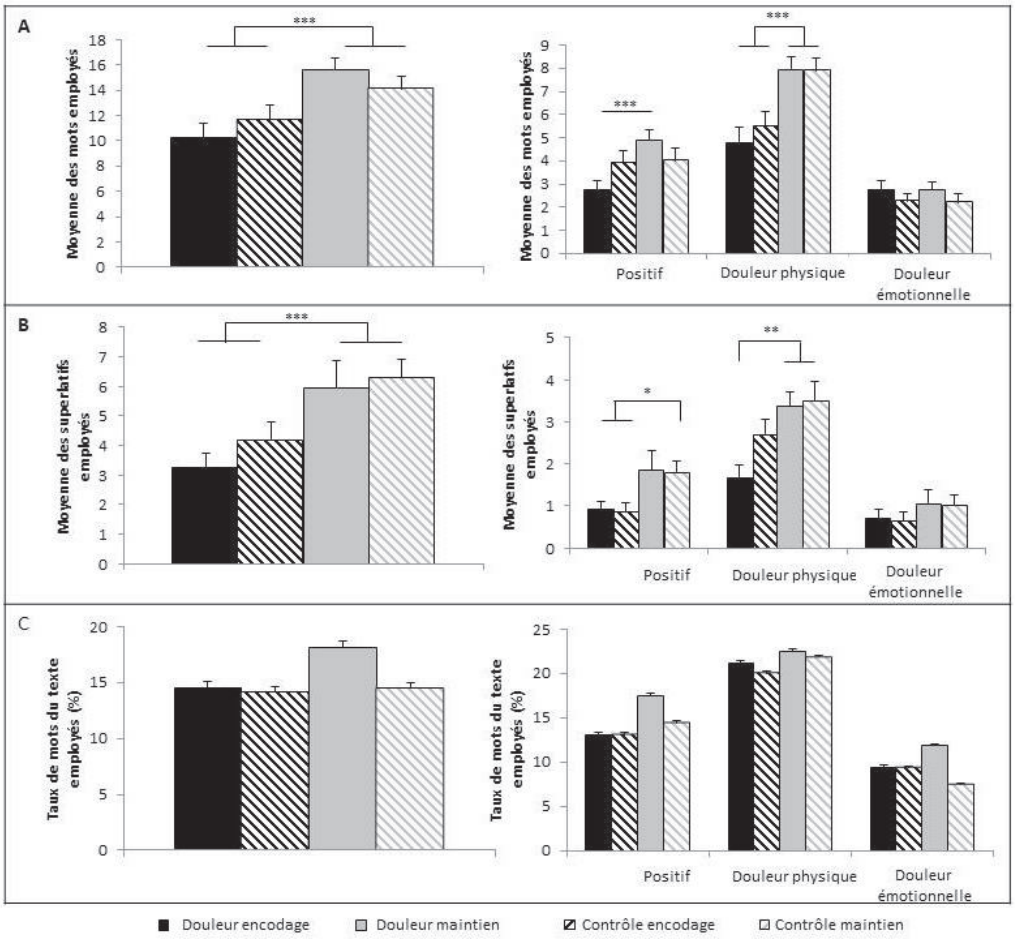



**Fig 32.** Moyenne des mots (A), des superlatifs (B) et des mots provenant du texte (C) employés par les sujets, toutes valences confondues (gauche) et valences séparées (droite). *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001.

### Reconnaissance

Une différence significative des performances des sujets a été observée entre les sessions dont la stimulation a eu lieu pendant l'encodage et celles dont la stimulation a eu lieu pendant le maintien ($F_{(1,39)}$ = 12,492, p=0,0005). La même différence a été observé au niveau des taux de certitude des sujets : ils étaient moins sûrs de leurs réponses lorsque la stimulation était délivrée lors de l'encodage ($F_{(1,39)}$ = 6,584, p=0,0108). De plus, leur taux de certitude a également été influencé par le type de stimulation délivrée : leur taux de certitude était significativement plus bas lors que la stimulation était douloureuse ($F_{(1,39)}$ = 24,076, p < 0,0001).

Les taux de performance et les taux de certitude dans le test de reconnaissance ont été influencé par la valence des mots présentés ($F_{(3,19)}$ = 4,474, p=0,0043 et $F_{(3,19)}$ = 6,193, p=0,0004 respectivement) : ainsi les sujets reconnaissent mieux les mots neutres présents dans le texte lorsque la stimulation (douloureuse ou non) a été délivrée lors de la phase de maintien (p < 0,05 pour toutes les comparaisons). De meilleures performances ont également été observées lorsque la stimulation était délivrée lors du maintien par rapport à la stimulation douloureuse lors de l'encodage pour les mots exprimant une douleur physique ((p<0,05 pour toutes les comparaisons). Les sujets sont plus sûrs de leurs bonnes réponses pour les mots positifs, neutres, exprimant une douleur physique ou émotionnelle lorsque la stimulation non douloureuse était appliquée lors du maintien, par rapport aux taux de certitude obtenus lorsque la stimulation douloureuse était appliquée lors de l'encodage (p < 0,02 pour toutes les comparaisons). On retrouve également cette différence de taux de certitude entre les stimulations douloureuses délivrées lors de l'encodage et lors du maintien pour les mots positifs (p = 0,02) (**Fig 33**).

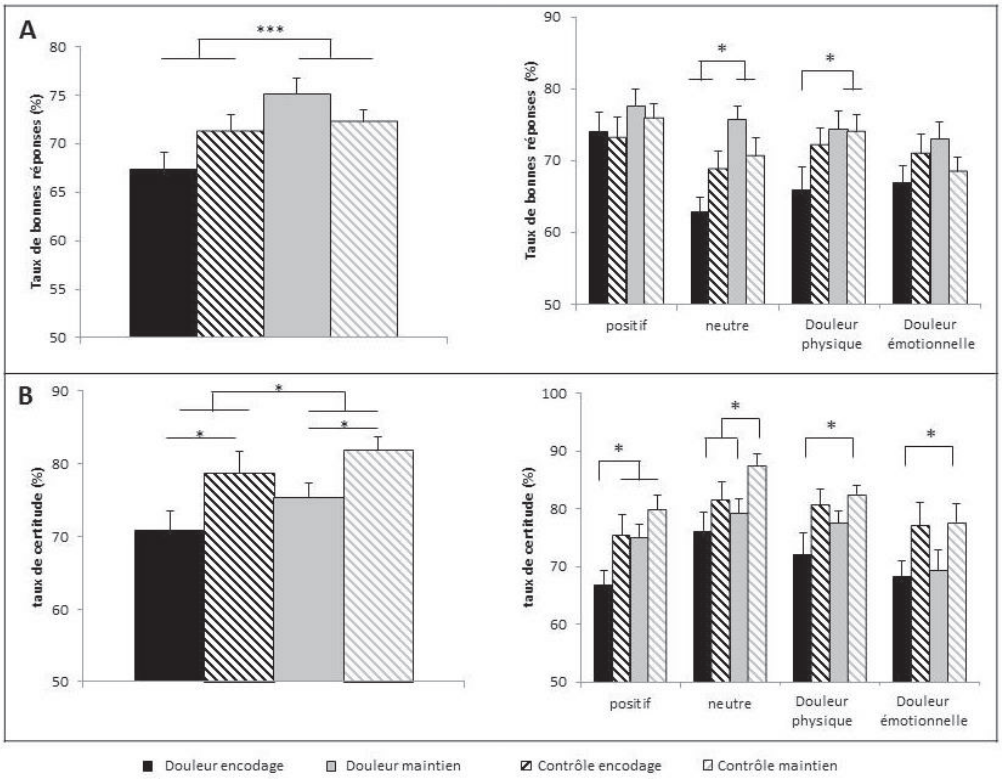



**Fig 33.** Performances des sujets (A) et taux de certitude des bonnes réponses (B) dans les 4 conditions étudiées. Les valeurs moyennes de chaque condition sont représentées à droite, et les valeurs par valence à gauche. * p<0,05 ; *** p < 0,001.

Il n'y a pas de différence significative entre les différents types de réponses données par les quatre différents groupes de sujets (**Fig 34**).

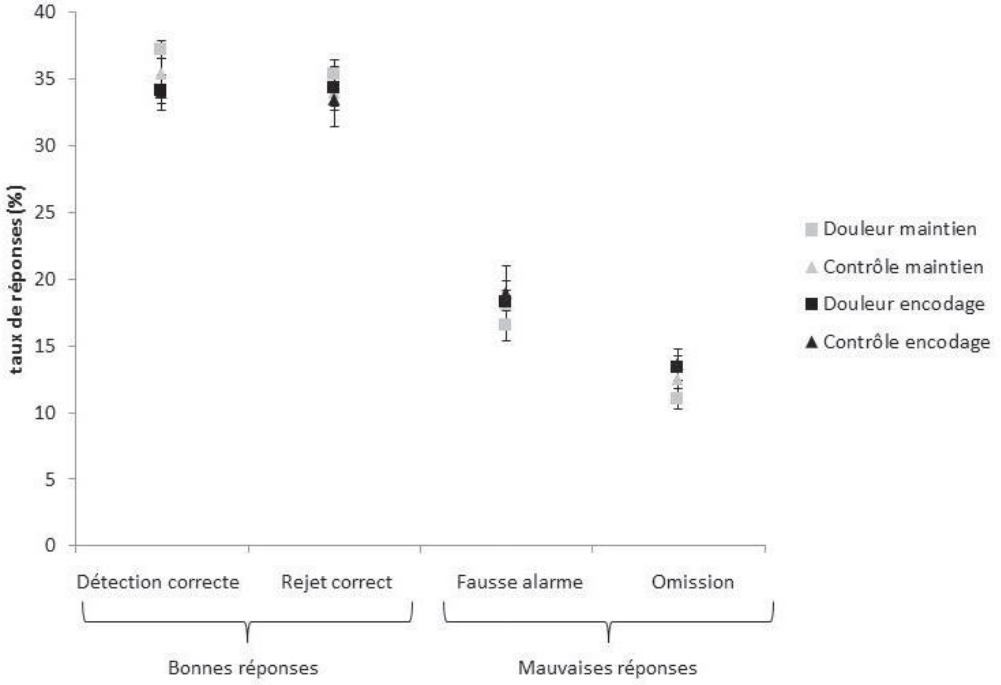



**Fig 34.** Performances des sujets (A) et taux de certitude des bonnes réponses (B) dans les 4 conditions étudiées. Les valeurs moyennes de chaque condition sont représentées à droite, et les valeurs par valence à gauche. * p<0,05 ; *** p < 0,001.

De manière générale, les sujets ont moins souvent indiqué que les mots supra-catégoriels étaient présents dans le texte lorsque la stimulation douloureuse était appliquée lors du maintien par rapport à lorsqu'elle était appliquée lors de l'encodage (qu'elle soit douloureuse ou non pendant l'encodage) ($p < 0,04$ pour les deux comparaisons). Cette différence a été observée pour les trois mots supra-catégoriels ($p < 0,05$ pour toutes les comparaisons) (**Fig 35**).

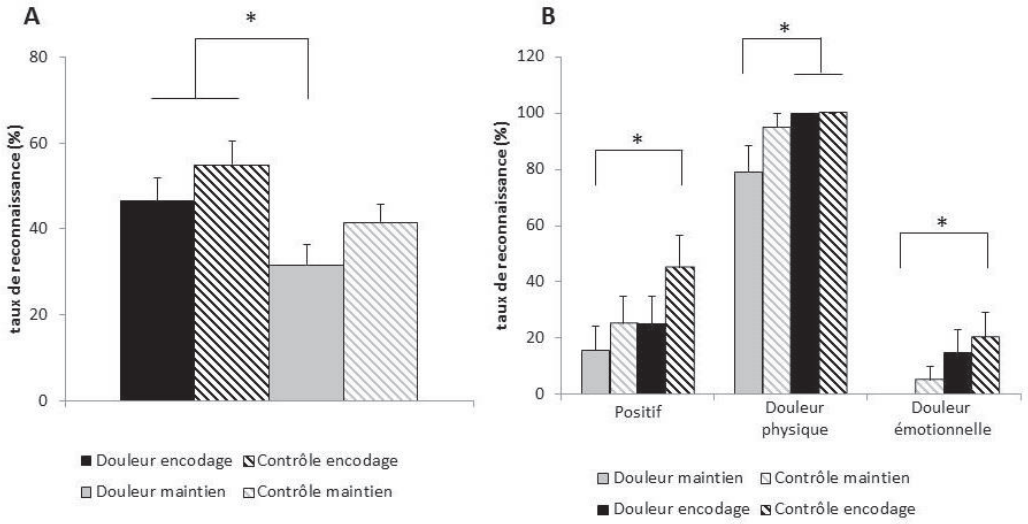



**Fig 35.** Taux de mots supra-catégoriels reconnus par les sujets dans les différentes sessions (A) et en fonction de la valence des mots (B). *p<0,05.

**RESUME**

L'application d'une stimulation, qu'elle soit douloureuse ou non, lors de l'encodage de l'information, provoque une diminution des performances des sujets au niveau du rappel libre. Les sujets créent également plus de faux souvenirs lorsque la stimulation était délivrée lors de l'encodage. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les stimulations douloureuses et leur contrôle respectif. Seul le taux de certitude des sujets par rapport à leur réponse au cours du test de reconnaissance semble être affecté par la nature de la stimulation : les sujets ont été moins sûrs de leurs bonnes réponses lorsque la stimulation était douloureuse que lorsqu'elle ne l'était pas.

## Discussion

L'objectif de cette étude était de tester l'influence de la douleur sur les différentes phases de la mémoire verbale à court terme. Pour ce faire, nous avons élaboré un texte comprenant à la fois des phrases à valence positive, des phrases neutres, et des phrases exprimant une douleur physique ou émotionnelle, que des sujets sains devaient mémoriser et rappeler quelques minutes après. La douleur a été induite par un cold pressor test (CPT), c'est-à-

dire l'immersion de la main dans une eau froide et douloureuse, à différentes phases de la mémorisation : pendant l'encodage (lors de l'écoute du texte), pendant le maintien (entre l'écoute et le rappel), et une troisième période de stimulation pas encore réalisée à ce jour lors du rappel des informations relatives au texte.

Les résultats de cette étude ne démontrent pas d'effet spécifique de la douleur sur la mémorisation du texte présenté : en effet, il n'y a pas de différence en termes de performances entre l'application d'une stimulation douloureuse ou non douloureuse pour une période donnée. Nos résultats contredisent ceux obtenus en 1991 par Seltzer et Yarczower, qui observaient un mood congruity effect lors de l'encodage, avec des conditions expérimentales équivalentes (Seltzer et Yarczower, 1991). En revanche, ils sont en accord avec l'étude de Carter Kuhajda et ses collaborateurs en 1998 qui avaient tenté de répliquer les résultats obtenus par Seltzer et Yarczower, sans réussite, et avec ceux obtenus par Pearce et ses collaborateurs en 1990, qui avaient également appliqué une douleur par CPT pendant l'encodage et/ou pendant le rappel de mots à valence négative ou positive, et n'avaient pas observé de mood congruity effect, c'est-à-dire pas de meilleure mémorisation des mots négatifs (Carter Kuhajda et al., 1998 ; Pearce et al., 1990). Cette dernière étude démontrait un mood congruity effect à la douleur seulement sur une population de douloureux chronique, alors que la population saine qu'ils ont étudié ne présentait pas ce phénomène (Pearce et al., 1990). Une des explications possibles de cette différence de résultats pourrait être que contrairement aux sujets sains, les patients atteints de douleur chronique ont une relation constante intense avec la douleur : la congruence entre leur état physique et émotionnel et les mots exprimant une douleur est donc très forte ; ils seraient alors plus aptes à mémoriser ces mots. Une autre explication pourrait être que les patients douloureux chroniques emploient plus fréquemment ces mots douloureux, le champ sémantique de la douleur pour ces patients serait alors plus développé, et plus facilement réactivé car plus souvent utilisé. Cependant, Carter Kuhajda et ses collaborateurs ont tenté en 2002 de tester une autre population de douloureux chroniques pour retrouver ce mood congruity effect à la douleur. Ils ont sélectionné des patients diagnostiqués pour des maux de tête de longues durées, et ont appliqué le même protocole de mémorisation de mots à valence positive ou négative que les études précédentes, en appliquant le CPT à l'encodage et/ou au rappel. Aucun mood congruity effect n'a été observé cette fois dans cette population de douloureux chroniques (Carter Kuhajda et al ., 2002). Il semblerait donc que l'effet de la douleur sur la mémoire soit différent de celui des autres émotions sur cette dernière. La douleur étant

un phénomène à la fois sensoriel et émotionnel, il se pourrait que son influence sur la mémoire soit plus complexe que les autres émotions.

Le mood congruity effect se manifeste également par une augmentation des faux souvenirs des mots exprimant l'émotion dans laquelle se trouvent les sujets. L'augmentation des faux souvenirs d'items évoquant la même émotion que celle induite chez un sujet peut être expliquée par une facilitation du rapprochement sémantique lors de la reconnaissance entre les mots présentés à l'encodage et ceux sémantiquement proches de ceux-ci mais absents à l'encodage. L'induction de l'émotion chez le sujet activerait tout le champ sémantique lié aux mots présentés, induisant ainsi une plus grande confusion lors du test de reconnaissance (Bower, 1981 ; Roediger et McDermott, 1995).

Dans notre étude, on a pu constater une diminution des performances des sujets lorsque la stimulation, douloureuse ou non, était effectuée lors de l'encodage. Cet effet peut être expliqué par la distraction que provoque l'immersion de la main dans l'eau : l'attention du sujet est alors divisée entre le texte qu'il doit mémoriser et les sensations provenant de la main placée dans l'eau. Bien qu'il n'y ai pas de différence significative entre les sessions CPT et contrôle de l'encodage, on peut tout de même remarquer que les performances des sujets tendent à être plus faibles lorsque la stimulation est douloureuse : l'attention du sujet est d'autant plus dirigée vers la main immergée quand la sensation est douloureuse, et les performances des sujets s'en ressentent. En effet, c'est la saillance d'un stimulus qui a déterminé son pouvoir d'attraction de l'attention : la douleur étant un signal fort pour l'organisme, elle va plus interférer avec la tâche de mémorisation qu'une stimulation non douloureuse (Egeth and Yantis, 1997, Eccleston et Crombez, 1999). Cet effet de distraction de la douleur a déjà été décrit notamment en 1999 par Eccleston et Crombez (Eccleston et Crombez, 1999). C'est également ce qui a été observé dans l'étude de Carter Kuhajda et ses collaborateurs en 2002 (Carter Kuhajda et al., 2002). Les sujets seraient alors moins attentifs à l'écoute du texte, ce qui perturberait la mémorisation des informations contenues dans ce dernier.

Les résultats que nous allons obtenir après la passation du troisième groupe de sujets nous permettront d'avoir de nouveaux éléments afin de mieux comprendre l'influence de la douleur sur la mémoire.

# Étude B : Etude de la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives : Manipulations comportementales

## Introduction et objectifs

Une des rares études comportementales portant sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives est celle menée par Rainville et ses collaborateurs en 2004 (Rainville et al., 2004). Cette étude consistait à délivrer des paires de stimulations nociceptives ou non nociceptives par le biais d'une thermode. L'écart entre les deux stimulations d'une paire était de 4, 8 ou 12 secondes. Les sujets devaient indiquer si la seconde stimulation était identique ou différente de la première, et leur certitude quant à leur réponse était également récoltée après chaque réponse. Cette étude a principalement démontré que les performances des sujets (c'est-à-dire leur capacité à bien évaluer la seconde stimulation par rapport à la première) diminuaient lorsque l'intervalle entre les stimulations augmentait.

Notre étude comportementale s'inspirait de cette étude et visait à établir la durabilité, la robustesse de la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives électriques, et de la comparer à la mémorisation de stimulations somesthésiques non nociceptives électriques et sonores afin d'en comprendre les éventuelles spécificités. Bien que les stimulations électriques nociceptives douloureuses utilisées ne permettaient pas de stimuler spécifiquement les fibres nociceptives, elles avaient l'avantage de proposer une plus grande variabilité quant aux nombre d'intensités délivrables pour chaque sujet. Ainsi, les performances de sujets sains ont été étudiées lors de la mémorisation de l'intensité de stimulations espacées de trois à dix-huit secondes les unes des autres. Les stimulations étant délivrées par paires, l'étude des performances des sujets en fonction de la différence d'intensité entre les deux stimulations délivrées a également été étudiée pour les trois types de stimulations. Enfin, un retour subjectif des sujets a été récolté après chaque réponse donnée afin de connaitre leurs certitudes quant à leur réponse.

## Méthodes

### Sujets

Vingt-cinq sujets sains (12 femmes, 23.8 ± 3.2 ans) ont participé à cette étude. Aucun des sujets n'était sous traitement médicamenteux incluant des antalgiques, ou des médicaments pouvant provoquer des troubles de la perception ou de la mémoire. Afin de s'assurer que les sujets inclus dans l'étude avaient des capacités mnésiques normales, un test d'empan mnésique a été effectué avant le début de l'expérience. Cette étude a été menée sous l'accord d'un Comité d'Ethique local (CCPPRB Léon Bérard –Lyon) et promu par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

### Stimulations

#### Stimuli électriques

Les stimulations ont été délivrées par le biais d'un stimulateur Micromed © (ENERGY) sur le pouce droit des sujets. Les stimulations nociceptives étaient effectuées via une électrode planaire concentrique (Walter Graphtek GmbH, Lübeck, Germany) et celles non-nociceptives grâce à des bagues avec la cathode en position proximale. Les stimulations étaient délivrées sous forme de pulses électriques d'une durée de 100 µs. Pour chaque type de stimulation, deux intensités étaient sélectionnées (une basse et une haute) en fonction de la sensibilité des sujets et étaient ensuite maintenues stables tout au long de l'expérience.

#### Images

Les images utilisées au cours de l'expérience représentaient des fruits, des légumes ou des objets du quotidien et ont été sélectionnées parmi une batterie d'images disponible sur internet. Ces images ne devaient présenter qu'un seul élément, sans autre contexte qu'un fond blanc.

### Protocole

Les sujets ont été installés confortablement devant un écran d'ordinateur. L'expérience était composée de 4 sessions présentées dans un ordre aléatoire, deux sessions comportant des stimulations nociceptives, et les deux autres des stimulations tactiles non nociceptives.

Chaque session débutait avec une période de cotation des stimulations. Les sujets devaient coter de manière isolée les stimulations les unes après les autres, à raison de quatorze

stimulations par session. Les intensités utilisées correspondaient aux deux intensités choisies pour l'expérience dans chacune des modalités (7 stimulations à intensité basse, 7 stimulations à intensité haute). La cotation était effectuée sur une échelle visuelle analogique (EVA) afin d'éviter l'encodage numérique de la perception des stimulations. Pour les stimulations nociceptives, l'échelle s'étendait de « Pas de douleur » à « Fortement douloureux », et pour les stimulations non-nociceptives, de « Pas de sensation » à « Fortement perçue ». Il était clairement expliqué aux sujets que pour cette cotation, « fortement perçue » correspondait à une sensation non douloureuse.

Chaque session test était ensuite composée de 32 essais. Chaque essai comportait deux tâches mnésiques consécutives, d'abord du type « rappel après délai » pour les stimulations somesthésiques, ensuite de type « match-to-sample » pour les stimuli visuels. Pour la première tâche, les sujets recevaient un couple de stimulations de la même modalité (nociceptive ou non), les deux stimulations étant séparées par 3, 8, 13 ou 18 secondes, de manière aléatoire. Après avoir reçu la seconde stimulation d'un couple, les sujets devaient indiquer si elle était plus forte, identique, ou moins forte que la première stimulation du couple. Les sujets évaluaient ensuite le niveau de certitude de leur réponse à l'aide d'une ligne horizontale qui apparaissait à l'écran et sur laquelle ils pouvaient cliquer, allant de « Pas du tout sûr » à « Totalement sûr ».

Après chaque tâche somesthésique, les sujets effectuaient la tâche de mémoire visuelle de type « match-to-sample ». Quatre images représentant des fruits, des légumes ou des objets du quotidien apparaissaient à l'écran pendant 2 secondes, puis un écran noir les remplaçait pendant 2 secondes, et enfin une image isolée apparaissait. Les sujets devaient alors indiquer si cette dernière faisait partie des quatre images précédemment présentées. Cette tâche a été conçue afin de limiter le plus possible toute trace mnésique laissée par la tâche de comparaison des stimulations somesthésiques. Ainsi, nous souhaitions que les sujets puissent effectuer les comparaisons d'intensité au sein d'un couple de stimulations sans être influencés par les comparaisons précédemment effectuées. (**Fig 36**).

Au début de l'expérience, une session d'entraînement a été effectuée pour chaque sujet.

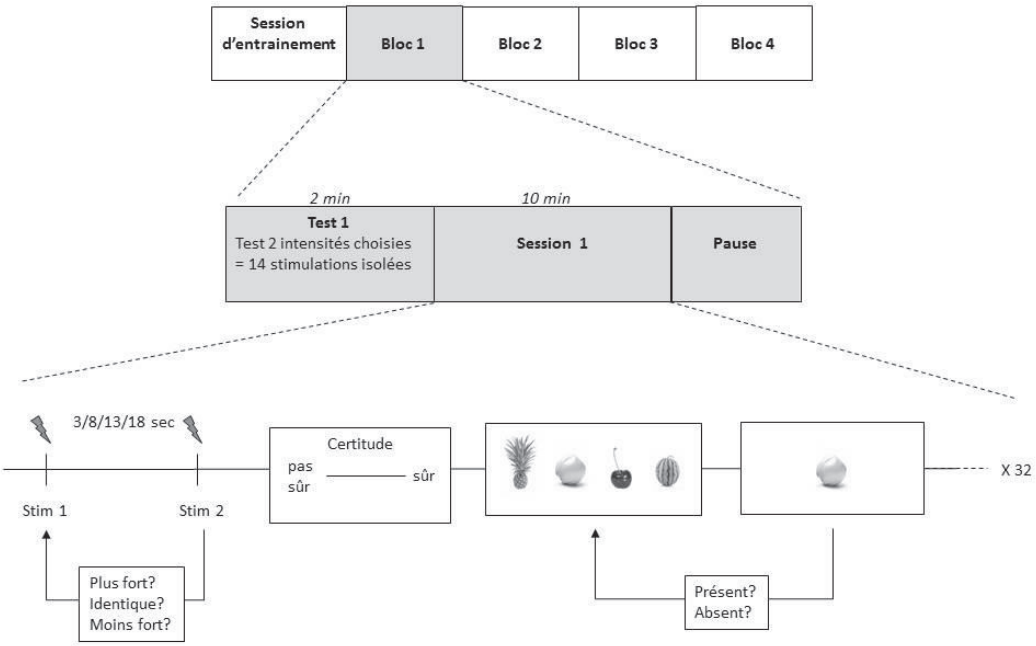



**Fig 36.** Protocole expérimental

## Analyse des données

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statview ©, et le niveau de significativité a été fixé à $p<0,05$. Lorsque cela était nécessaire, un test post hoc de Bonferroni a été appliqué aux données. Les données sont représentées avec leur SEM sur toutes les figures.

### Cotations des stimulations isolées

Les cotations isolées ont été moyennées pour chaque intensité (basse ou haute) et chaque type de stimulation (nociceptive ou non nociceptive). Puis un test de Student a été effectué afin de vérifier que les sujets avaient bien différencié les deux niveaux d'intensité pour chaque type, préalablement aux tests de reconnaissance.

### Tâche de mémoire sensorielle

Les performances de chaque sujet ont été calculées, c'est à dire le nombre de bonnes réponses obtenues, ainsi que le degré de certitude de chaque réponse donnée par le sujet. Des moyennes des performances de tous les sujets et du taux de certitude pour les bonnes réponses ont été effectuées.

Dans cette étude, quatre couples de stimulations étaient possibles : soit deux intensités basses, soit deux intensités hautes, soit la première basse et la seconde haute, soit la première haute et la seconde basse. Nous avons ainsi pu faire une moyenne du taux de bonne réponse et de certitude par type de stimulation, d'intervalle, et de couple de stimulations pour chaque sujet.

Un test d'ANOVA à mesures répétées à 3 facteurs a été appliqué sur les performances, les facteurs testés étant en premier lieu le type de stimulation (nociceptive vs non nociceptive), en second lieu l'intervalle inter stimuli (intervalle entre les deux stimulations : 3, 8, 13 ou 18 secondes) et enfin le couple de stimulation délivré (basse– basse, basse – haute, haute – basse ou haute – haute).

En ce qui concerne le taux de certitude, une ANOVA à mesures répétées à 4 facteurs a été appliquée aux données, en ajoutant aux 3 facteurs de l'analyse des performances celui de la réponse des sujets (bonne réponse ou mauvaise réponse).

#### Tâche de mémoire visuelle

Les performances des sujets ont été mesurées en calculant le taux de reconnaissance correcte dans chaque session. Une moyenne générale de toutes les sessions a également été réalisée. Les performances ont été comparées entre les sessions par le biais d'une ANOVA un facteur à mesures répétées, avec l'ordre des sessions comme facteur.

## Résultats

### Tâche de mémoire visuelle

La moyenne des bonnes réponses pour cette tâche était de 93 ± 4,14% sans différence significative entre les quatre sessions ($F_{24,3}$ = 1,397, ns), suggérant que l'attention des sujets était bien orientée vers la tâche et était stable durant toute l'expérience.

### Cotations des stimulations isolées

Les intensités basses pour les stimulations nociceptives et non nociceptives ont été cotées significativement plus faibles que les intensités hautes, ce qui signifie que les sujets ont bien distingué les deux intensités choisies pour chaque modalité ($t_{(24)}$ = 9,641, p<0,0001 pour les stimulations nociceptives ; $t_{(24)}$ = 15,10, p<0,0001 pour les stimulations non nociceptives). Des échelles différentes ayant été utilisées pour les deux modalités de stimulations, aucune comparaison entre les cotations des stimulations nociceptives et non nociceptives n'a pu être

réalisée. Les cotations des sujets ont été transformées en pourcentage d'EVA maximale nociceptive et d'EVA non nociceptive (**Tableau 2**).

| | Intensité basse | Intensité haute |
|---|---|---|
| Stimulations nociceptives (% d'intensité max) | 49,96 ± 16,88 | 78,91 ± 7,37 |
| Stimulations non-nociceptives (% d'intensité max) | 30,91 ± 14,34 | 73,33 ± 10,82 |

**Tableau 2.** Cotations moyennes des intensités basses et hautes pour les stimulations nociceptives et non nociceptives.

### Tâche de mémorisation sensorielle

Les taux de bonnes réponses étaient de 57,31 ± 14,59 % pour les stimulations nociceptives et de 62,22 ± 11,8 % pour les stimulations non nociceptives. Les performances des sujets sont significativement supérieures au hasard (fixé ici à 33%) pour les deux types de stimulations ($p<0,001$).

En ce qui concerne le taux de certitude, des taux relativement hauts ont été observés dans chaque condition (65,78 ± 3,3 % pour les stimulations nociceptives, 68,89 ± 3,3 % pour les stimulations non nociceptives), ce qui indique que les sujets étaient plutôt confiants dans leur réponse même si leurs performances sont assez basses, notamment pour les stimulations nociceptives.

#### Effet du type de stimulation

Les taux de bonnes réponses obtenus ont été significativement plus élevés quand les sujets devaient comparer des stimulations non nociceptives ($F_{(24, 1)} = 18.075$; $p=0.0003$). Il n'y a en revanche pas d'effet du type de stimulation sur le taux de certitude des sujets.

#### Effet de l'intervalle inter-stimuli (IIS)

L'IIS a influencé le taux de bonnes réponses des sujets ($F_{(24, 3)} = 3.816$; $p=0.0135$). Les performances des sujets sont significativement meilleures lorsque les deux stimulations à comparer étaient séparées par 3 ou 8 secondes, par rapport à l'intervalle plus long de 13 secondes. Le taux de certitude diminue également de manière significative lorsque l'IIS augmente ($F_{(24, 3)} = 13.991$; $p < 0.0001$). Les tests post-hoc ont démontré un taux de certitude plus élevé pour les bonnes réponses données à 3 secondes comparé à ceux des autres IIS ($p = 0.0156$ pour 8 secondes; $p<0.0001$ pour 13 et 18 secondes), ainsi qu'une diminution du taux de certitude entre 8 et 18 secondes ($p =0.0018$) (**Fig 37**).

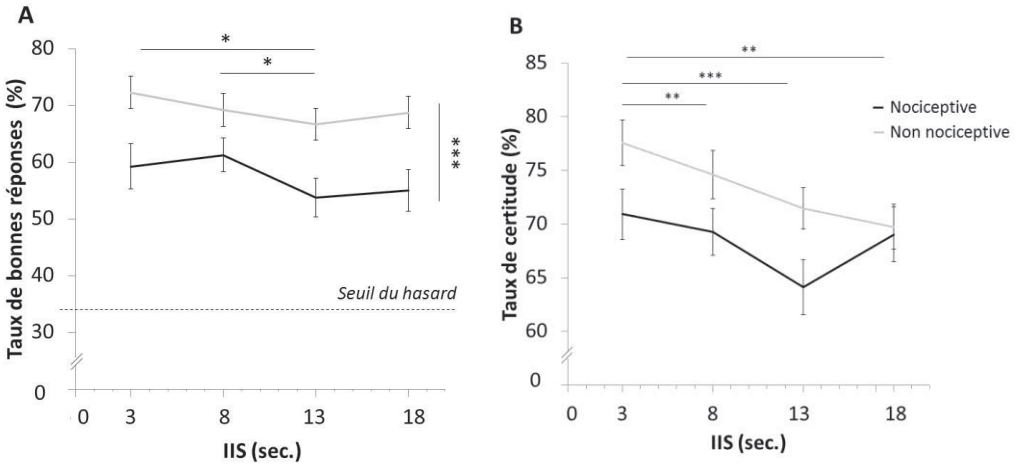



**Fig 37.** Effet de l'IIS sur les performances de discrimination (A) et les taux de certitude des bonnes réponses (B) pour les stimulations douloureuses et non douloureuses (moyenne ± SEM).**p<0.01; ***p<0.001.

### Effet du couple de stimulations délivré

Les performances des sujets variaient également en fonction du couple de stimulations délivré ($F_{(24, 3)}$ =40.919; p<0.0001). Pour les stimulations nociceptives et non nociceptives, les meilleures performances ont été observées lorsque le premier stimulus était de plus faible intensité que le second, comparé au trois autres couples de stimulations (p<0.0001 pour les trois comparaisons). Les plus mauvaises performances ont été observées lorsque les deux stimulations étaient hautes (p< 0.001 pour bas-haut et haut-bas; p = 0.006 pour bas-bas).

Le taux de certitude des sujets variaient également en fonction du couple de stimulations délivré ($F_{(24, 3)}$ = 9.193; p<0.0001). Ainsi, les sujets étaient plus sûrs d'eux lorsque le second stimulus était d'intensité différente au premier, et surtout lorsque le second était plus fort (p<0.0001 pour chaque comparaison sauf la comparaison haut-bas avec haut-haut, p = 0.006) (**Fig 38 et 39**).

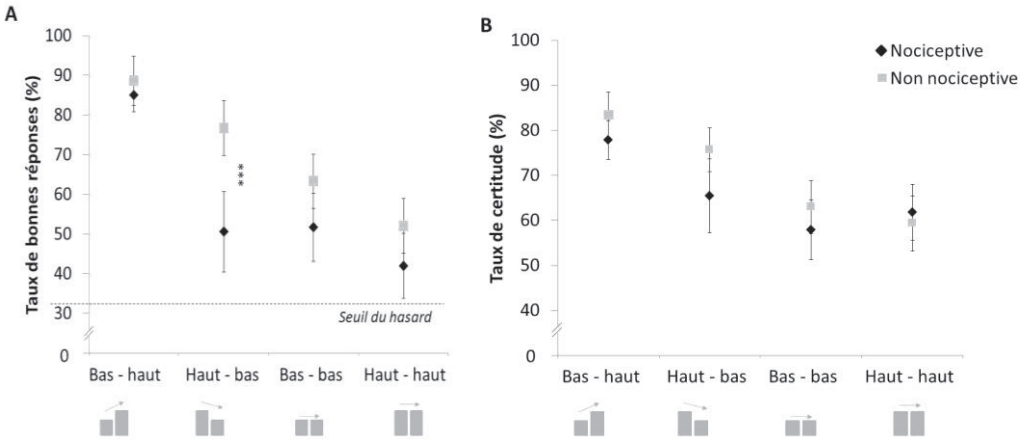



**Fig 38.** Effet du couple de stimulation délivré sur les performances de discrimination (A) et les taux de certitude (B) pour les stimulations nociceptives et non nociceptives (moyenne ± sem). ***p<0,001. Les résultats sont présentés avec leur intervalle de confiance.

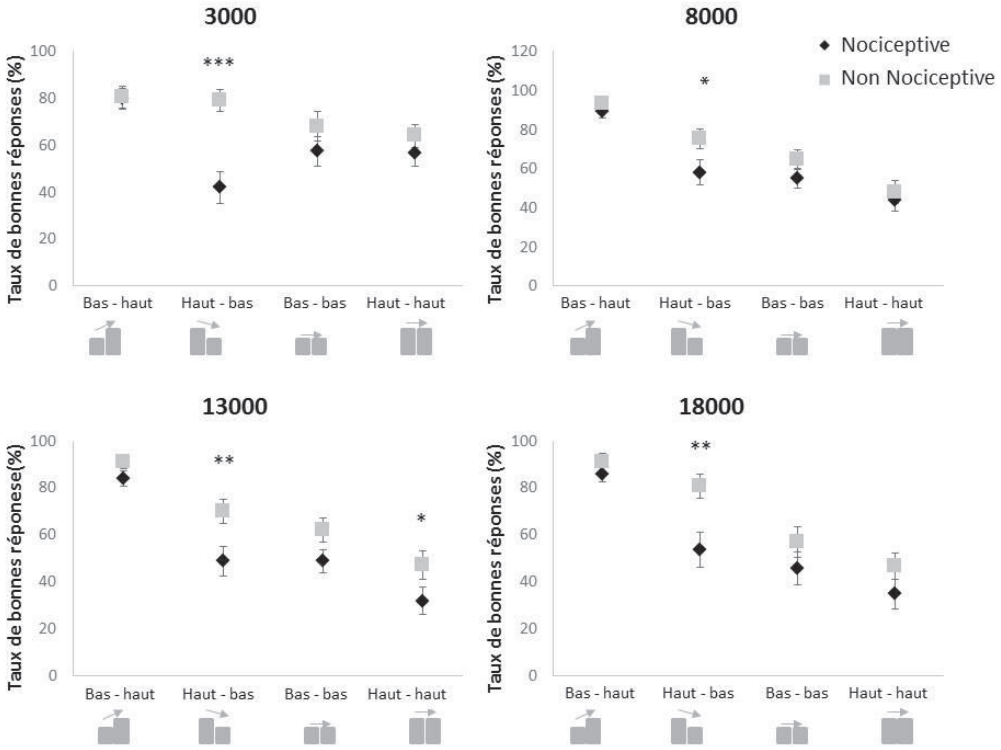



**Fig 39.** Effet de l'IIS et du couple de stimulation délivré sur les performances de discrimination. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0 ,001.

Les ANOVA appliquées sur les performances ont aussi révélé une interaction significative entre le couple de stimulations délivré et le type de stimulations (nociceptives ou non nociceptives) ($F_{(24,\ 3)} = 7.183$; $p = 0.0003$). Cette interaction est surtout expliquée par les moins bonnes performances en condition nociceptive, par surestimation de la deuxième stimulation lorsqu'elle

était plus basse que la première ($t_{(24,1)}$= 5.367; p<0.0001). Cependant, pour les stimulations non nociceptives, le gradient de performances suivant a été observé : bas-haut > haut-bas > bas-bas > haut-haut alors que pour les stimulations nociceptives, les performances étaient grandes uniquement pour le couple bas-haut et ont chuté drastiquement pour les trois autres couples.

Afin de comprendre les différences de performances observées en fonction du couple de stimulations délivré, nous avons analysé les réponses incorrectes.

En général, les sujets faisaient plus de surestimations que de sous-estimations, tous types de stimulations confondus ($F_{(24, 1)}$ = 57.749, p <0.0001). Les sujets ont effectué beaucoup plus de surestimations pour les stimulations nociceptives que non nociceptives ($F_{(24, 1)}$ = 33.72, p < 0.0001) mais autant de sous estimations pour les deux types de stimulation (**Fig 40**).

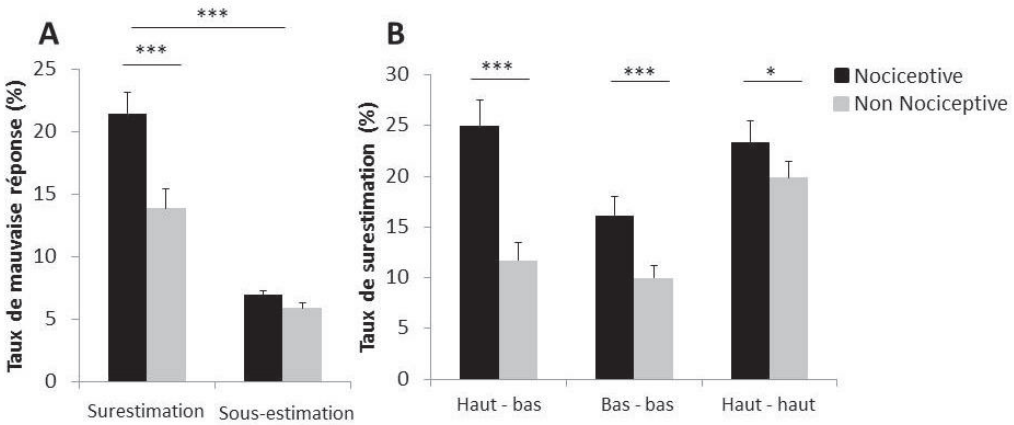



**Fig 40.** Taux de mauvaises réponses des sujets en terme de surestimations ou sous – estimations de la seconde stimulation par rapport à la première, pour les stimulations nociceptives et non nociceptives (A). Taux de surestimation de la seconde stimulation en fonction du couple de stimulation délivré pour les stimulations nociceptives et non nociceptives (B).

**RESUME**

Dans cette étude, aussi bien les performances que les taux de certitude des sujets ont diminués avec l'augmentation de l'intervalle inter-stimuli. Le taux de bonnes réponses était légèrement inférieur pour la discrimination des stimulations nociceptives (57%) que non-nociceptives (62%), ceci étant lié à une tendance spécifique à la surestimation des secondes stimulations des couples nociceptifs, lorsqu'elles étaient précédées d'un stimulus douloureux plus fort.

## Discussion

L'objectif de cette étude était d'étudier différents paramètres comportementaux de la mémorisation à court terme d'une stimulation nociceptive, et d'en comprendre la spécificité en la comparant à celle de stimulations somesthésiques non nociceptives.

D'après notre étude, l'augmentation de l'intervalle inter stimuli diminue les performances des sujets et leur taux de certitude, pour les deux types de stimulations délivrées. Ces diminutions témoignent de la dégradation de la trace mnésique au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la stimulation à mémoriser. Néanmoins, cette diminution de performances reste modérée puisque celles-ci diminuent de moins de 5% entre l'intervalle le plus court et le plus long, et reste au-dessus du seuil du hasard. Cette baisse des performances était attendue et est cohérente avec l'étude menée par Rainville et ses collaborateurs en 2004, qui démontrait également des diminutions de performances lors de comparaisons de stimulations nociceptives ou non nociceptives délivrées à l'aide d'une thermode. Leurs stimulations étaient espacées de 4, 8 ou 12 secondes (Rainville et al., 2004). Notre étude permet donc de confirmer cette diminution de performances au fil du temps en utilisant une stimulation électrique, et en ajoutant un intervalle de 18 secondes à ceux utilisés dans l'étude précédemment citée.

Malgré ces bonnes performances, les sujets ont souvent rapporté qu'ils pensaient avoir beaucoup moins bien réussi la tâche de comparaison sur les intervalles les plus longs, en témoigne la baisse de leur taux de certitude quand l'intervalle augmente. Cette diminution de confiance en leurs réponses malgré des taux de performances relativement bons pourrait s'expliquer par la mise en place de processus de mémorisation différents entre les intervalles courts et longs. Selon l'étude de Sinclair et Burton de 1996 sur la mémorisation de stimulations vibrotactiles espacées de 0,5 à 30 secondes, il semblerait que deux processus de mémorisation interviennent selon l'intervalle entre les stimulations : une mémorisation dite « sensorielle » jusqu'à 5 secondes d'écart, qui est une mémorisation précise, ce qui explique les bonnes performances des sujets, et une mémorisation faisant plutôt appel à des représentations de la stimulation et ses caractéristiques après 5 secondes (Sinclair et Burton, 1996). Cette dernière est moins précise que la mémorisation « sensorielle », mais est plus stable et donc plus durable, ce

qui expliquerait que les performances des sujets diminuent après 8 secondes dans notre étude, mais ne s'effondrent pas et restent assez stables même au-delà.

Nous avons observé que les performances pour les couples de stimulations d'intensité identique étaient plus basses que lorsqu'elles étaient d'intensités différentes, aussi bien pour les stimulations nociceptives que non nociceptives. Ceci peut s'expliquer par différentes raisons : d'abord, deux stimulations de même intensité délivrées exactement au même endroit ne vont pas activer exactement le même nombre de fibres et la perception peut donc varier d'une stimulation à l'autre. De plus, au cours de la tâche, les sujets se focalisaient sur les différences entre les intensités des deux stimulations délivrées, leur attention était totalement orientée sur ces dernières : la moindre variation de sensation pouvait donc être amplifiée. En effet, les sujets n'étaient pas au courant du nombre d'intensités délivrées pour chaque type de stimulation : à la fin de l'expérience, il leur était demandé d'indiquer le nombre d'intensités ressenties au cours de chaque session, et de manière générale ils en rapportaient entre 5 et 10. Il semble donc cohérent d'obtenir de moins bonnes performances lorsque les stimulations d'un couple étaient de même intensité.

En ce qui concerne les stimulations d'intensités différentes au sein d'un couple, on observe une différence de performances uniquement pour les stimulations nociceptives entre les deux couples de stimulations possibles. En effet, les sujets ont eu de meilleures performances lorsque la première stimulation nociceptive du couple était d'intensité inférieure à la seconde. Lorsque la première stimulation était plus forte que la seconde, les performances des sujets diminuent jusqu'à être comparables à celles des couples de stimulations de même intensité. Cette différence n'est pas observable dans le cas des stimulations non nociceptives. On remarque également que cette différence est observable pour tous les intervalles testés. Elle n'est donc pas due à un biais attentionnel provoqué par une première stimulation forte, puisque ce dernier n'aurait influencé que les performances des intervalles les plus courts entre les deux stimulations.

De plus l'analyse des erreurs commises par les sujets selon le couple de stimulations présenté démontre que le taux de surestimation des secondes stimulations est largement supérieur lorsque la première stimulation nociceptive était plus forte que la seconde, comparé à celui obtenu pour les stimulations non nociceptives. La première stimulation nociceptive d'intensité forte biaise donc la perception de la seconde stimulation, et ce même après 18 secondes. Il s'agit donc d'un effet robuste et spécifique à la stimulation nociceptive. Ces résultats peuvent être mis

en relation avec des  études menées sur le rapport subjectif de douleur chez des patients atteints de douleur chronique : en effet, ces études ont démontré que ces patients n'ont pas un bon souvenir de leurs douleurs passées, ils ont tendance à les sous-estimer par rapport à leur douleur actuelle (Matera et al., 2003; Feine et al., 1998).

Les taux de certitude de ce couple dont la première stimulation est de plus forte intensité que la seconde, ne sont pas différents pour les stimulations nociceptives et non nociceptives. Cela pourrait indiquer que les sujets n'éprouvent pas plus de difficulté à comparer les stimulations nociceptives et non nociceptives pour ce couple de stimulation. La diminution des performances que l'on observe pour ce couple dans le cas des stimulations nociceptives n'est pas donc dû à une difficulté plus grande pour les sujets à  répondre.

Afin de mieux comprendre l'origine de ce biais mnésique, une analyse des cotations isolées de la session test a été effectuée. Ainsi, nous avons comparé les cotations des stimulations nociceptives d'intensité faible lorsqu'elles étaient délivrées après une stimulation de forte intensité dans la session test, ou lorsqu'elles étaient délivrées après une stimulation de faible intensité. Il s'est avéré que les cotations des sujets pour les stimulations nociceptives de faible intensité ne différaient pas en fonction de l'intensité des stimulations qui les précédaient. Le biais mnésique que nous avons observé lors de la tâche de mémorisation de stimulations nociceptives n'est donc présent que lorsque les sujets ont pour consigne de mémoriser et comparer le couple de stimulation. C'est donc la mémorisation de la stimulation nociceptive de forte intensité qui perturbe la perception de la deuxième stimulation.

Dans la littérature, les  études basées sur la comparaison de l'intensité de deux stimulations offrent généralement aux sujets seulement deux possibilités de réponses, qui peuvent alors indiquer si les stimulations sont identiques ou différentes. Or, lorsque les sujets répondent que les stimulations sont différentes, ils peuvent avoir ressenti la deuxième stimulation plus forte ou moins forte que la seconde. Ainsi certaines erreurs peuvent être considérées comme des bonnes réponses dans ces études. Dans notre protocole, nous proposions trois possibilités de réponses: identique, plus forte ou moins forte. Il s'avère que pour les stimulations nociceptives, lorsque la seconde stimulation était plus faible que la première, 10,75 % des réponses des sujets indiquaient qu'ils la ressentaient de manière plus forte que la première. Ce résultat indique tout d'abord qu'utiliser ces trois propositions au lieu de seulement deux est nécessaire à une bonne analyse des réponses des sujets, et que le biais mnésique provoqué par la première stimulation nociceptive est très important et robuste : non seulement les sujets ne ressentent pas la

seconde stimulation moins forte que la première dans 50% des cas, mais ils la ressentent même plus forte dans 10 % des cas.

En résumé, cette première étude comportementale sur la mémoire à court terme de stimulations nociceptives nous a permis d'étudier sa robustesse : lorsque l'intervalle entre deux stimulations est supérieur à 8 secondes, les performances des sujets commencent à diminuer mais ne s'effondre pas. Ce travail nous a également permis d'en explorer sa spécificité : lorsqu'une première stimulation nociceptive est d'une intensité élevée, il semblerait qu'elle provoque un biais mnésique robuste dans le temps, qui induit une mauvaise évaluation de la seconde stimulation.

Cette étude est actuellement l'objet de la rédaction d'un article.

# Etude C : Etude des substrats corticaux de la mémorisation : Enregistrements intracérébraux

## Introduction et objectifs

L'étude comportementale précédente a permis de tester des paramètres comportementaux de la mémorisation à court terme d'une stimulation nociceptive. Mais l'enjeu de ce travail de thèse était également d'explorer les substrats corticaux de cette mémorisation, qui ne sont à ce jour que très peu connus. L'étude IRMf d'Albanese et ses collaborateurs menée en 2007 a permis d'identifier certains de ces acteurs cérébraux de la mémorisation à court terme d'une stimulation nociceptive, en mettant en lumière l'implication du cortex préfrontal lors de la phase de maintien de l'information, mais également de régions connues pour intégrer le signal nociceptif, tels que le cortex somatosensoriel primaire (Albanese et al., 2007). Cependant, cette étude ne permettait pas de comprendre les interactions entre les différentes régions impliquées dans la mémorisation de stimulations nociceptives.

L'enjeu de notre étude était donc non seulement de confirmer l'implication des régions préfrontales et de régions sensorielles intégrant la stimulation nociceptive dans la mémorisation de cette dernière, mais également de comprendre les connexions entre ces différentes régions.

Nous avons donc enregistré directement l'activité cérébrale de régions corticales par le biais d'enregistrements intracérébraux chez des patients épileptiques lors de la mémorisation de stimulations nociceptives, mais également somesthésiques non nociceptives et sonores.

## Méthodes

### Sujets

Quinze patients (9 femmes, 38,23 ± 6,8 ans) atteints d'épilepsie pharmaco résistante ont été inclus dans cette étude. Ces patients étaient hospitalisés pendant une dizaine de jours afin de localiser leur foyer épileptique par le biais d'enregistrements intracérébraux.

Les patients inclus dans cette étude ne souffraient pas de trouble de la perception ou de la mémoire, et ont donné leur consentement éclairé. Cette étude a été approuvée par un comité

d'éthique local (Comité de Protection des Personnes CCPPRB, Léon Bérard Lyon) et a eue comme promoteur l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM).

Les enregistrements ont été effectués au lit des patients, dans le service de Neurologie fonctionnelle et d'épileptologie de l'Hôpital Neurologique de Bron, 5 à 10 jours après leur implantation. Les traitements anti épileptiques de ces derniers étaient alors partiellement ou totalement arrêtés (**Tableau 3**).

| Patient | Age/Genre | Traitement | Nombre d'électrodes |
|---|---|---|---|
| P1 | 44/F | | 10/G |
| P2 | 27/H | Tegretol 100<br>Epitomax 40<br>Lamictal 50 | 13/D |
| P3 | 42/H | | 15/D |
| P4 | 42/F | Zonegran 50<br>Vimpat 100 | 12/D |
| P5 | 34/H | Epitomax 100<br>Vimpat 100<br>Zebenix 80<br>Eupantol 20 | 11/G |
| P6 | 28/H | Tegretol LP 200<br>Fluoxétine 200 | 15/D |
| P7 | 40/H | Lamictal 200 | 10/D |
| P8 | 43/F | Carbamazepine 400<br>Epitomax 100 | 11/D |
| P9 | 42/F | Tegretol LP 100<br>Fycompa 8<br>Keppra 250<br>Zonegran 50 | 16/D |
| P10 | 49/F | | 13/D |
| P11 | 32/F | | 12/D |
| P12 | 41/F | | 10/G |
| P13 | 33/F | | 12/G |
| P14 | 30/F | | 13/G |
| P15 | 31/H | Keppra 500<br>Vimpat 200 | 11/D |

**Tableau 3.** Résumé des informations concernant les patients épileptiques inclus dans l'étude. D/G= côté d'implantation (droit / gauche) des électrodes, F/H = Femme/Homme.

### Stimulations

Les stimulations électriques nociceptives et non-nociceptives ont été délivrées à l'aide d'un stimulateur Micromed © (ENERGY). Chaque stimulation électrique durait 100 µs. Les stimulations sonores étaient délivrées à l'aide d'un casque auditif par le biais du logiciel

Presentation © (Neurobehavioral Systems) et leur intensité a été adaptée à la sensibilité de chaque patient, afin d'être nettement audible sans pour autant être trop forte.

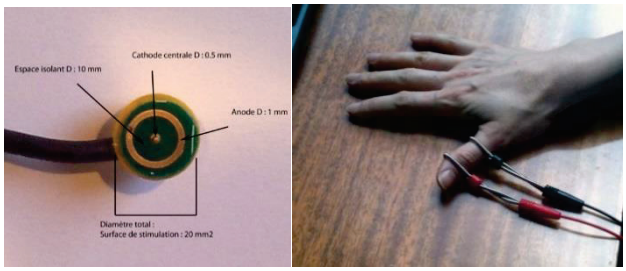



**Fig 41.** A gauche l'électrode concentrique utilisée lors des expériences pour les stimulations nociceptives, à droite les bagues de stimulation utilisées lors des expériences pour les stimulations non nociceptives.

Les stimulations nociceptives ont été effectuées par le biais d'une électrode concentrique planaire (Walter Graphtek, GmbH, Lübeck, Allemagne) placée sur le pouce droit des sujets. Cette électrode est constituée d'une cathode centrale métallique d'un diamètre de 5 mm séparée de l'anode par une isolation de 5 mm de diamètre, pour une aire de stimulation totale de 19,6 $mm^2$. Les stimulations non nociceptives délivrées par le biais de bagues de stimulations (Walter Graphtek, GmbH, Lübeck, Allemagne) étaient également disposées sur le pouce droit des sujets (**Fig 41**).

Deux intensités (une faible et une forte) adaptées au ressenti du sujet ont été sélectionnées au début de chaque session (voir paragraphe ci-dessous).

### Protocole

Les patients étaient confortablement installés dans leur lit d'hôpital, face à un écran d'ordinateur. Après une première phase d'explication, une première session était effectuée. La modalité sensorielle testée (nociception, somesthésie non-nociceptive, son) était choisie aléatoirement. Une phase de seuillage permettait alors de déterminer les deux intensités sélectionnées pour la suite de l'expérience avec la modalité en question. Les intensités étaient choisies de façon à être clairement distinguables l'une de l'autre par le patient. Pour les stimulations non nociceptives et sonores, elles ne devaient pas engendrer de gêne ou de douleur. En ce qui concerne les stimulations nociceptives, elles devaient être désagréables mais largement supportables.

Une fois les deux intensités déterminées, une session de contrôle était présentée. Dans cette session, le patient devait coter oralement chaque stimulation qu'il percevait en indiquant si la stimulation était : « non perçue », « faiblement perçue », « moyennement perçue » ou « fortement perçue » pour les stimulations non nociceptives et sonores. Dans ce cas, il était précisé aux patients que « fortement perçue » correspondait à une perception franche de la stimulation qui devait néanmoins être non douloureuse. Dans le cas des stimulations nociceptives, le patient devait indiquer si la douleur était « absente », « faible », « modérée », « élevée » ou « extrêmement élevée ». La réponse « absente » permettait de laisser la possibilité aux patients de nous indiquer si une stimulation censée être nociceptive n'était pas perçue comme douloureuse. Chaque stimulation était espacée de la suivante par 8 à 10 secondes. Afin de limiter toute possible trace sensorielle entre deux stimulations successives, une fois la cotation effectuée, les patients devaient lire des chiffres présentés à l'écran jusqu'à la prochaine stimulation à coter.

A la suite de la session de contrôle, les patients effectuaient une session de mémorisation. Cette fois ci, le patient devait comparer l'intensité de la stimulation qu'il venait de percevoir avec la précédente, en indiquant sur une fiche réponse si la stimulation perçue était plus forte, identique, ou moins forte que la précédente. La première stimulation de cette série était simplement cotée de la même manière que lors de la session contrôle. Les stimulations étaient séparées par 8 à 10 secondes, et cette fois-ci rien n'apparaissait sur l'écran entre deux stimulations.

Une pause de quelques minutes était effectuée entre deux modalités sensorielles (**Fig 42**).

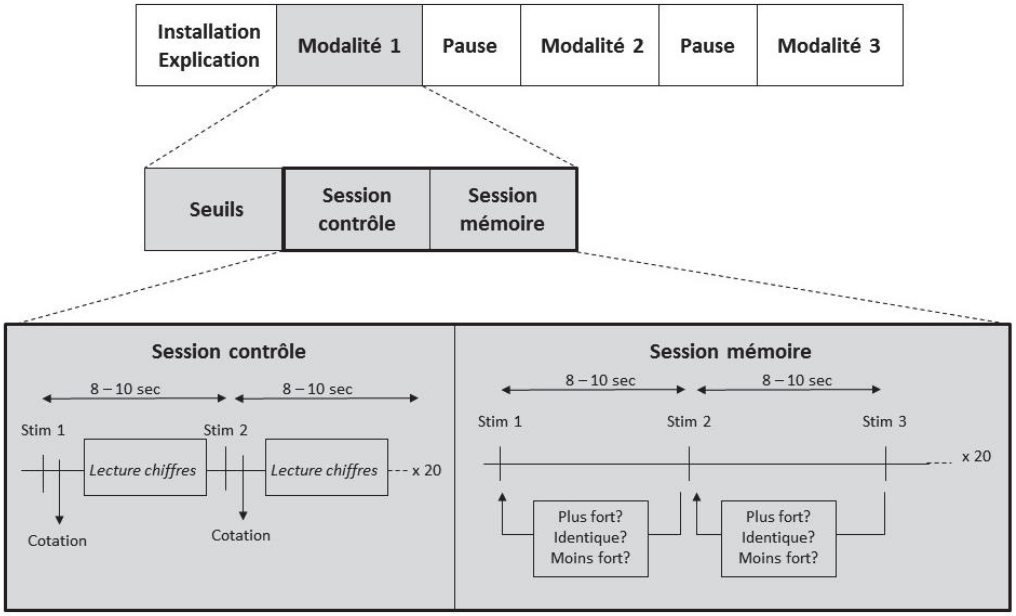



**Fig 42 :** Protocole expérimental.

### Enregistrements électrophysiologiques

Pour chaque patient, une dizaine d'électrodes étaient implantées orthogonales au plan médian, soit unilatéralement, soit bilatéralement, selon l'atlas stéréotaxique de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988). Ces électrodes, de 1,2 mm de diamètre et composées de platine et d'iridium, sont IRM-compatibles. La sélection de la localisation de ces électrodes était faite par l'équipe médicale en fonction de l'épilepsie de chaque patient, et variait donc d'un patient à un autre. Chaque électrode possèdait de 8 à 15 contacts de 2 mm de long espacés les uns des autres de 1,5 mm (**Fig 43**). Afin de s'assurer de la position des électrodes, des IRM pré et post-implantation ont été effectuées par le biais d'un scanner 3-Tesla Siemens Avanto en utilisant une séquence 3D MPRAGE avec les paramètres suivants : TI/TR/TE 1100/2040/2.95 ms, une taille de voxel de 1 x 1 x 1 $mm^3$, et FOV = 256 x 256 $mm^2$.

Les enregistrements sEEG étaient effectués par un système d'acquisition Micromed ©, avec une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz et un filtre passe-bande de 0,03 – 100 Hz. La référence était variable et déterminée par le chirurgien, généralement un contact situé dans la matière blanche.

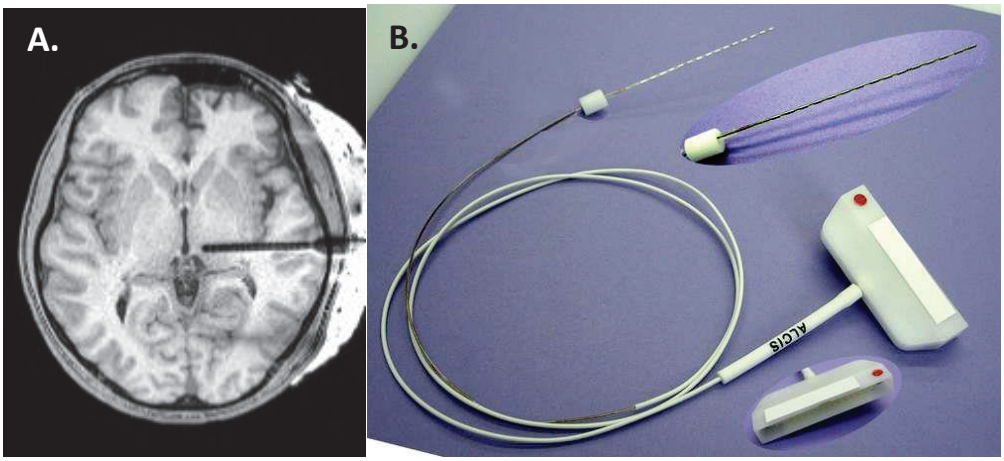



**Fig 43.** IRM représentant une électrode intracérébrale implantée chez un patient (A) et électrode d'enregistrement intracérébral (B). Il est à noter que la taille apparente de l'électrode sur l'IRM est largement supérieure à sa taille réelle, le diamètre réel de chaque électrode étant de 1,2 mm seulement.

## Traitement des données

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statview ©, et le niveau de significativité a été fixé à $p<0,05$. Lorsque cela était nécessaire, un test post hoc de Bonferroni a été appliqué aux données. Les données sont représentées par leur moyenne et l'erreur standard (sem) sur toutes les figures.

### Analyse des données comportementales

Pour chaque modalité sensorielle, les cotations effectuées suite aux stimulations de faible intensité ont été récoltées et moyennées afin de pouvoir les comparer à celles effectuées suite aux stimulations de forte intensité. Au cours de la session mémoire, les réponses subjectives des patients ont été comparées à l'intensité réellement délivrée. Ainsi un taux de bonne réponse a pu être calculé pour chaque modalité sensorielle.

La comparaison statistique des cotations effectuées lors des sessions contrôles pour les deux intensités sélectionnées pour chaque type de stimulation (nociceptive, non nociceptive et sonore) a été faite à l'aide d'un test de Chi-deux d'homogénéité. Un test ANOVA à un facteur, à mesures répétées, a été effectué avec comme facteur le type de stimulation (nociceptive, non nociceptive et sonore) afin de comparer les taux de bonnes réponses pour les trois types de stimulation obtenus dans la session mémoire.

### Enregistrement intracérébral

Les analyses des tracés intracérébraux obtenus ont été effectuées à l'aide du logiciel BrainVision Analyzer © (BrainProducts GmbH, Allemagne).

#### *Localisation des électrodes d'enregistrement*

Une reconstitution tridimensionnelle (3D) du cerveau de chaque patient a été réalisée grâce aux IRMs pré et post implantation par le biais du logiciel SPM12©. Cette reconstitution a ensuite été normalisée dans un espace MNI (Evans et al., 1993). Les coordonnées MNI des contacts des différentes électrodes situées dans les régions d'intérêt ont ainsi été récoltées sur l'IRM post implantation de chaque patient (Fig X). Chaque contact a été représenté par une sphère de 2 mm de diamètre d'après ses coordonnées MNI grâce à la toolbox WFU_pickatlas dans Matlab© (Maldjian et al., 2003; Maldjian et al., 2004) afin de pouvoir représenter tous les contacts d'une ROI donnée sur une même IRM 3D. Cette dernière a été obtenue par le moyennage des IRMs de tous les patients inclus dans cette étude, en utilisant le logiciel SPM12© (**Tableau 4 et 5**).

| Groupement | Régions | Nombre d'implantations |
|---|---|---|
| Région hippocampique (H) | Hippocampe antérieur | 11 |
| | Hippocampe postérieur | 5 |
| | Aire 28 | 4 |
| | Aire 36 | 5 |
| Région préfrontale (PFC) | Aire 10 interne | 6 |
| | Aire 10 externe | 6 |
| | Aire 11 interne | 7 |
| | Aire 11 externe | 5 |
| | Aire 47 | 4 |
| | Aire 45 | 3 |
| | Insula antérieure | 3 |
| | Insula postérieure | 12 |
| | Opercule frontal | 2 |
| | Opercule pariétal | 3 |
| | Opercule temporal | 5 |
| | Amygdale | 10 |
| | Gyrus cingulaire antérieur | 4 |
| | Gyrus cingulaire median | 3 |
| | Gyrus cingulaire postérieur | 4 |
| | Aire 40 | 5 |

**Tableau 4.** Récapitulatif du nombre d'implantation par régions d'intérêt. La colonne « Groupement » indique les régions réunies dans cette étude.

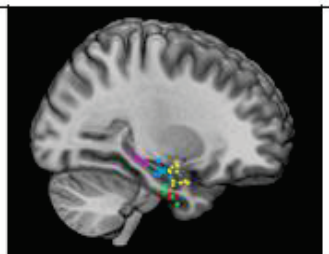
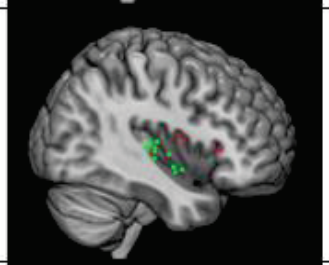
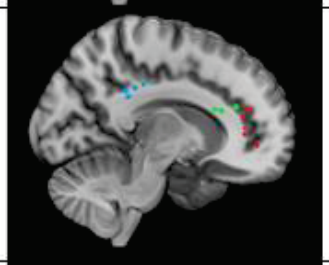
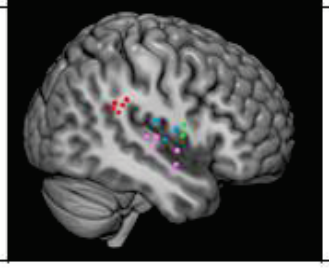
| | | |
|---|---|---|
| Région hippocampique et amygdale |  | Hippocampe antérieur<br>Hippocampe postérieur<br>Aire 28<br>Aire 36<br>Amygdale |
| PFC | | Aire 11 interne<br>Aire 11 externe<br>Aire 10 interne<br>Aire 10 externe<br>Aire 45<br>Aire 47 |
| Insula |  | Insula antérieure<br>Insula postérieure |
| Gyrus cingulaire |  | Gyrus cingulaire antérieur<br>Gyrus cingulaire median<br>Gyrus cingulaire postérieur |
| Aire 40 et opercules |  | Aire 40<br>Opercule frontal<br>Opercule temporal<br>Opercule pariétal |

**Tableau 5.** Localisation des sites d'implantation des patients au niveau des différentes régions d'intérêt.

### *Potentiels Evoqués*

Les tracés ont été segmentés à partir d'une seconde avant la stimulation jusqu'à une seconde après celle-ci. Une correction de la ligne de base a été effectuée sur la base de la période pré stimulus. Les segments comportant des artéfacts tels que des pointes-ondes épileptiques ou des

décharges paroxystiques ont été exclus de l'analyse. Enfin, une moyenne des segments a été calculée pour chaque condition et chaque type de stimulation. Une mesure des amplitudes en pic à pic (différence entre le premier pic négatif et le premier pic positif du PE) de la moyenne des PE obtenus chez chaque patient dans les ROIs a été effectuée. En raison du faible nombre de patients implantés dans chaque ROI, aucune comparaison statistique n'a été effectuée sur ces données.

### *Temps fréquence – Analyse par ondelettes*

Sur une période allant de 2 secondes avant jusqu'à 7 secondes après chaque stimulation, la puissance de chaque fréquence (entre 1 et 60 Hz) a été calculée en utilisant les ondelettes de Morlet complexes et représentée avec une échelle linéaire. Une normalisation de Gabor a également été effectuée sur les données, ainsi qu'une correction de la ligne de base définie sur la période -1500 à -500 ms avant la stimulation.

Une première comparaison statistique des puissances des différentes bandes de fréquence étudiées (thêta : 4 à 8 Hz, alpha : 8 à 12 Hz, beta : 12 à 30 Hz et gamma : 30 à 60 Hz) a été effectuée individuellement pour chaque patient entre ses sessions « mémoire » et « contrôle » des stimulations nociceptives uniquement, par des tests de Student. Le nombre de patients pour lesquels la puissance d'une bande de fréquence était significativement différente lorsqu'ils devaient mémoriser la stimulation par rapport au contrôle a été relevé. La somme totale du nombre de patients dont la puissance d'une bande de fréquence donnée est significativement supérieure lorsqu'ils doivent mémoriser la stimulation a été effectuée, en excluant de ce calcul:

- Les régions pour lesquelles la puissance était plus élevée dans la condition « mémoire » pour certains patients, et plus élevée dans la condition « contrôle » pour d'autres dans la bande de fréquence donnée.
- Les régions pour lesquelles moins de 50% des patients démontraient une différence significative de puissance.
- Lorsqu'un seul patient était implanté dans la région en question.

Lorsqu'une différence significative de la puissance d'une bande de fréquence donnée a résisté aux règles précédemment citées, une analyse de l'évolution de cette dernière a été effectuée pour les stimulations non nociceptives et sonores (**Fig 44**). Les variations de la puissance de la bande de fréquence gamma étant très faible, elles ne seront pas représentées sur le graphique.

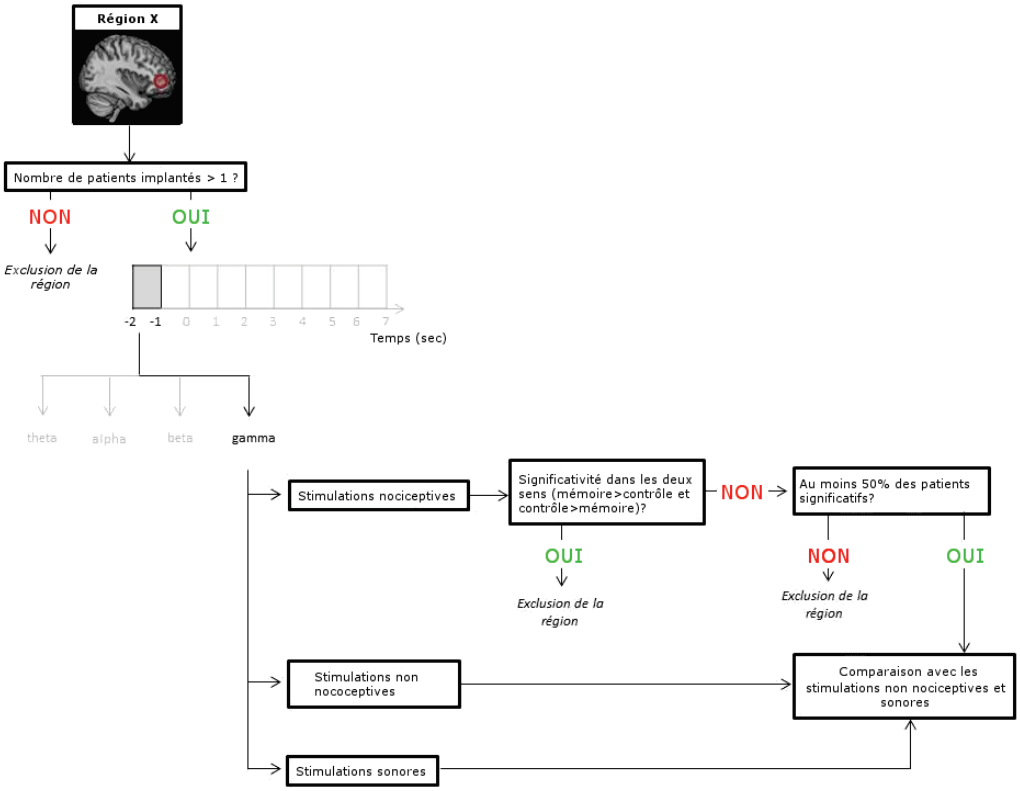



**Fig 44.** Schéma représentant l'analyse des données en temps fréquence

### *Connectivité fonctionnelle*

Des matrices de cohérence entre toutes les ROIs ont été calculées pour chaque patient, chaque session (mémoire ou contrôle) et chaque type de stimulation (nociceptives, non-nociceptives ou sonores) sur des fenêtres de temps d'une seconde, entre une seconde avant la stimulation jusqu'à six seconde après, pour les bandes de fréquence thêta (de 4 à 8 Hz), alpha (de 8 à 12 Hz), beta (de 12 à 30 Hz) et gamma (de 30 à 60 Hz). Un calcul de la matrice de cohérence au cours de la période pré-test (ligne de base) de ces bandes de fréquence a également été effectué en prenant comme ligne de base la période précédent chaque session, d'une durée d'environ 10 secondes, pendant laquelle les patients attendaient le début de l'expérience. Cette matrice de cohérence de ligne de base a été soustraite à la matrice de cohérence de la session qui la suivait pour chaque bande de fréquence afin de permettre une normalisation. Ensuite, des tests de Student ont été effectués entre les sessions « mémoire » et « contrôle » d'un même type de stimulation pour chaque patient. Le niveau de significativité retenu était le false discovery rate (FDR). Enfin, le nombre de patients pour lesquels la cohérence entre deux régions était significativement plus élevée lorsque les patients devaient mémoriser la stimulation a été relevé. Une somme totale du nombre de couples dont la cohérence était significativement plus élevée

lorsque les patients doivent mémoriser la stimulation a été effectuée, en excluant de ce calcul (**Fig 45**):

- Les régions pour lesquelles la puissance était plus élevée dans la condition « mémoire » pour certains patients, et plus élevée dans la condition « contrôle » pour d'autres dans la bande de fréquence donnée.
- Les couples de régions pour lesquels moins de 50% des patients démontraient une cohérence significative (dans le sens mémoire > contrôle).
- Lorsqu'un seul patient possédait le couple de régions en question.

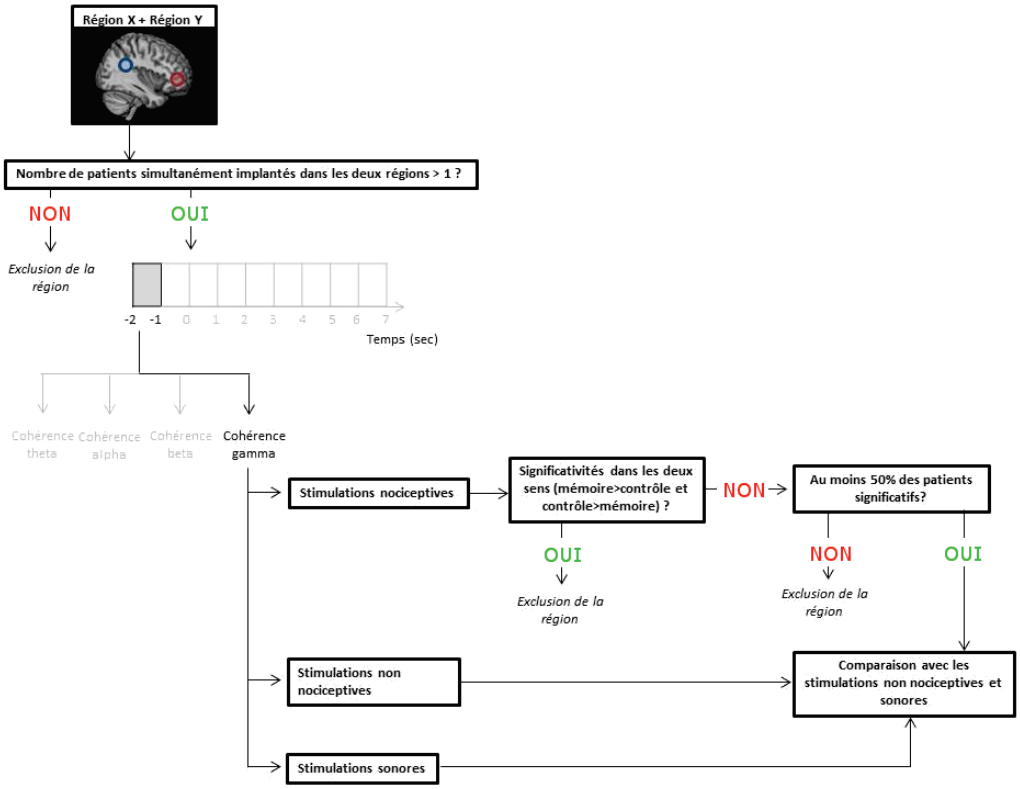



**Fig 45.** Schéma représentant l'analyse des données en connectivité fonctionnelle

## Résultats

### Résultats comportementaux

La distribution des réponses pour les intensités basses est statistiquement différente de celle observée pour les intensités hautes, pour les trois types de stimulation (Chi-2 = 11,565, p = 0,0062 pour les stimulations nociceptives, Chi-2 = 37,658, p < 0,0001 pour les stimulations somesthésiques, Chi-2 = 88,2, p <0,0001 pour les stimulations sonores). Les stimulations

nociceptives, non nociceptives et sonores de faible intensité sont surtout cotées comme « faible », alors que les intensités hautes des trois types de stimulations sont surtout cotées comme « moyenne » et « forte », ce qui montre que les différentes intensités ont bien été évaluées par les patients (**Fig 46**).

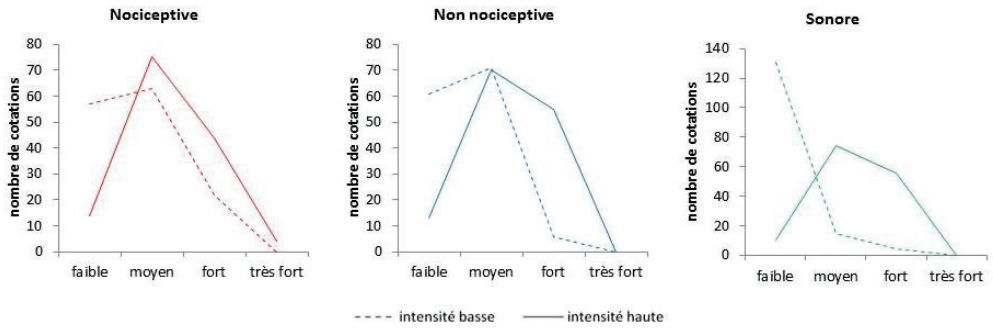



**Fig 46.** Cotation des intensités choisies pour chaque type de stimulation

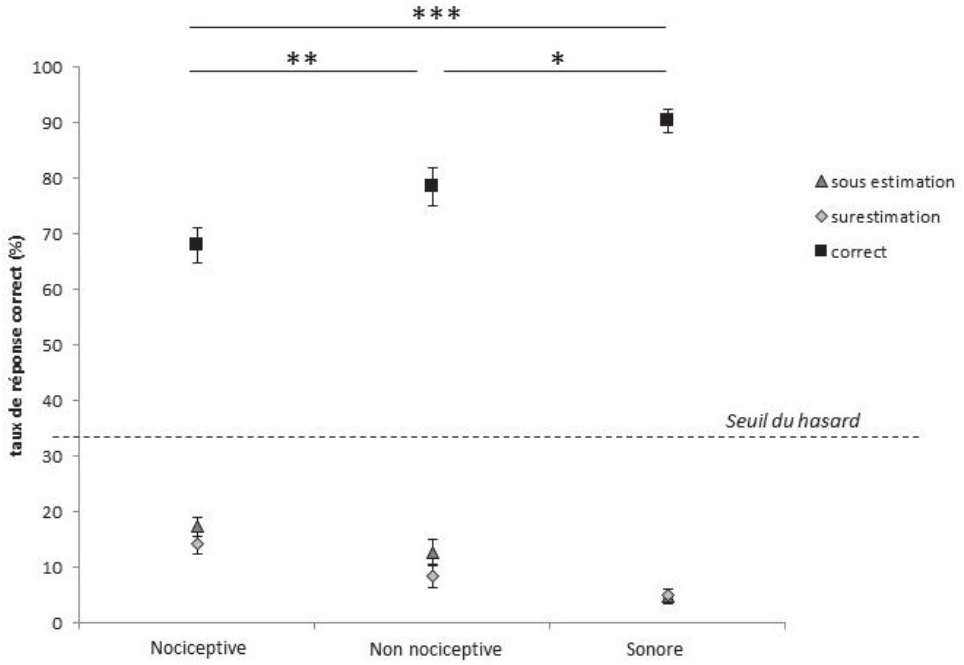



**Fig 47.** Taux de bonnes réponses pour les trois types de stimulation

Comme le montre la **figure 47** les taux de bonnes réponses obtenus pour les trois types de stimulation sont statistiquement différents les uns des autres ($F_{2,13}$ = 23,398, p < 0,0001). Ainsi, le taux de bonnes réponses pour les stimulations nociceptives est plus faible que celui des stimulations somesthésiques (p = 0,0009) et sonores (p < 0,0001), et le taux de bonnes réponses

pour les stimulations somesthésiques est également plus bas que celui des stimulations sonores (p = 0,005). En revanche, il n'y a pas de différence significative au niveau des surestimations et sous estimations de la deuxième stimulation des sujets pour les trois types de stimulations.

## Résultats électrophysiologiques

### Potentiels évoqués

Les moyennes d'amplitude de potentiels évoqués précoces obtenues dans la condition « mémoire » ne sont pas différentes de celles obtenues dans la condition « contrôle » pour les stimulations nociceptives dans toutes les régions d'intérêt (**Fig 48**).

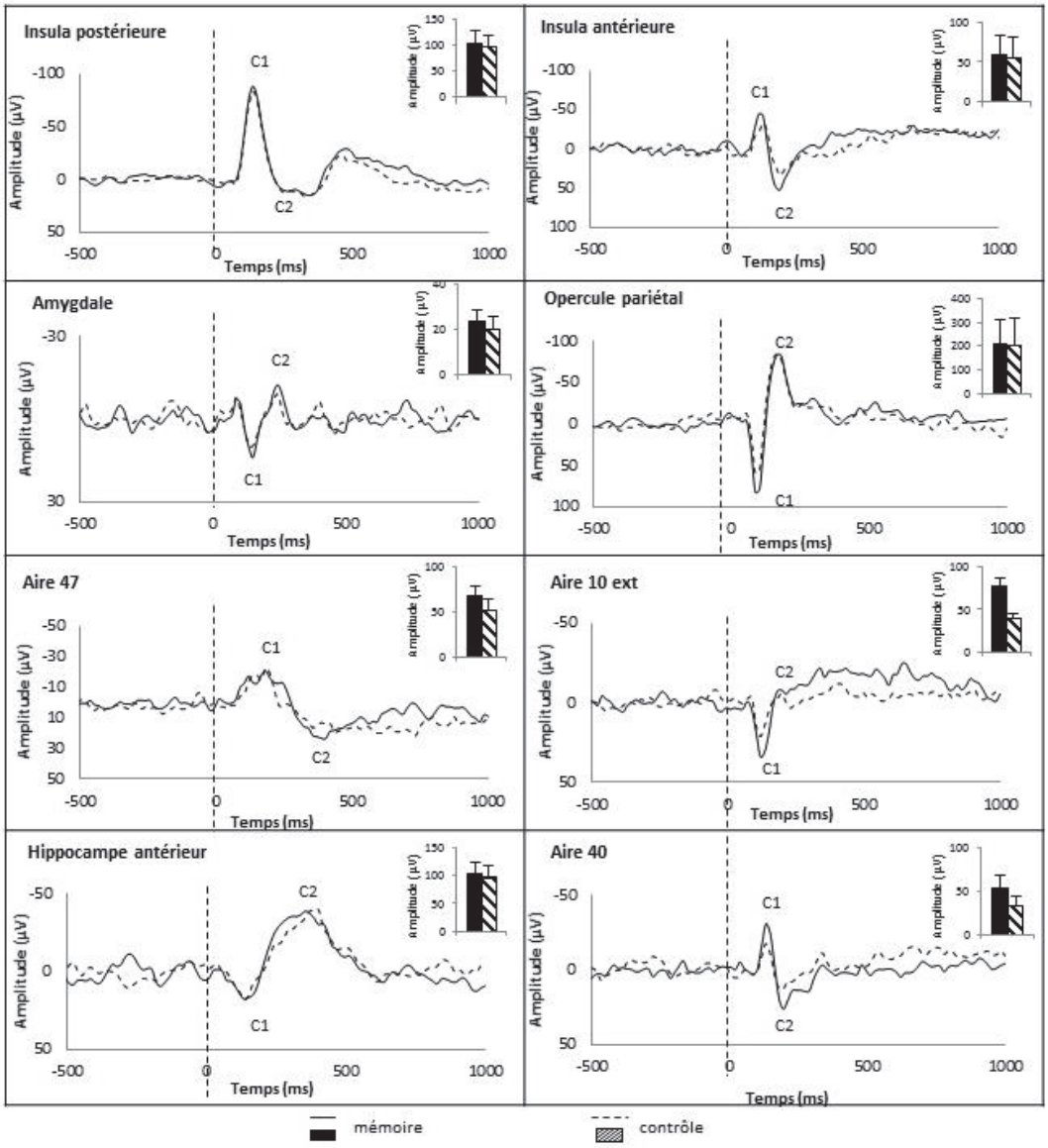



**Fig 48.** Moyenne des potentiels évoqués obtenus pour les sessions mémoire et contrôle des stimulations nociceptives dans les ROIs. Les moyennes des amplitudes pics à pics (différence entre les amplitudes des composantes C1 et C2 de chaque PE) pour ces deux conditions sont représentées à droite de chaque tracés.

### Temps fréquence – analyse par ondelettes

La comparaison statistique de la puissance des bandes de fréquence theta, alpha, beta et gamma effectuée sur la totalité de la période de test, entre les conditions « mémoire » et « contrôle » pour les stimulations nociceptives n'a pas permis de faire ressortir de différence significative. Néanmoins, l'analyse descriptive de l'évolution de la puissance des bandes de fréquences theta, beta et surtout alpha et montre une différence entre ces deux conditions

entre 4 et 6 secondes après la stimulation : ces bandes de fréquences augmentent dans la condition contrôle, et diminuent légèrement dans la condition mémoire par rapport à la ligne de base. Ce phénomène était observable dans les régions préfrontales et le gyrus cingulaire antérieur par exemple, et peu marqué dans l'insula postérieure (**Fig 49**).

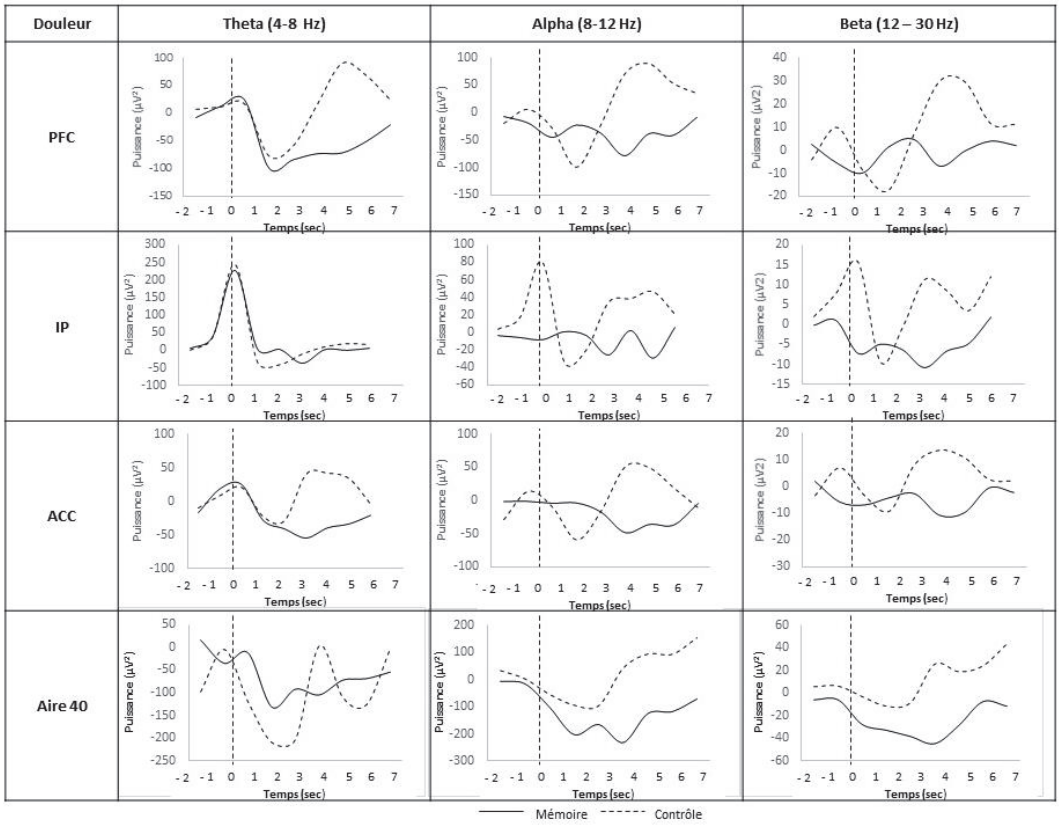



**Fig 49.** Moyennes des puissances des bandes theta, alpha et beta lorsque les patients devaient mémoriser ou non la stimulation nociceptive, au niveau des régions préfrontales (PFC), de l'insula postérieure (IP) et du cortex cingulaire antérieur (ACC).

Une comparaison a été effectuée avec les sessions mémoire et contrôle des stimulations non nociceptives et sonores. Comme pour les stimulations nociceptives, une augmentation des bandes theta, beta et surtout alpha de 4 à 6 secondes après la stimulation pour la session contrôle a pu être observée dans ces mêmes régions (**Fig 50**).

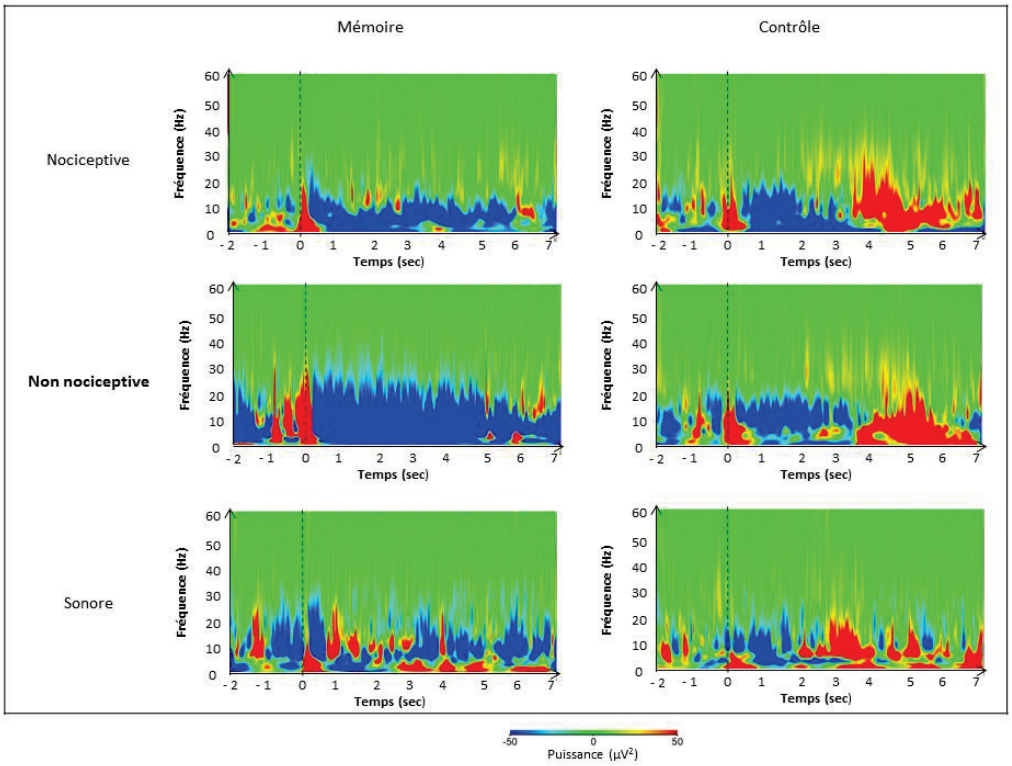



**Fig 50.** Ondelettes moyennes obtenues dans les régions préfrontales lorsque les patients doivent mémoriser ou pas les stimulations nociceptives, non-nociceptives et sonores. Ces régions étant celles où la différence entre les sessions « mémoire et « contrôle » était la plus prononcée, elles ont donc été sélectionnées pour illustrer le résultat des ondelettes. On remarque une diminution (en bleu) de la bande de fréquence alpha entre 1 et 7 secondes après la stimulation quel que soit la modalité sensorielle dans la condition « mémoire », et une augmentation (en rouge) de la puissance de la bande de fréquence alpha à partir de 4 secondes après la stimulation pour les trois modalités sensorielles dans la condition « contrôle ».

Le type de stimulation délivrée ne semblant pas influencer les profils des ondelettes pour les sessions mémoire et contrôle, des ondelettes moyennes ont été effectuées pour chacune des sessions, toutes stimulations confondues (**Fig 51**).

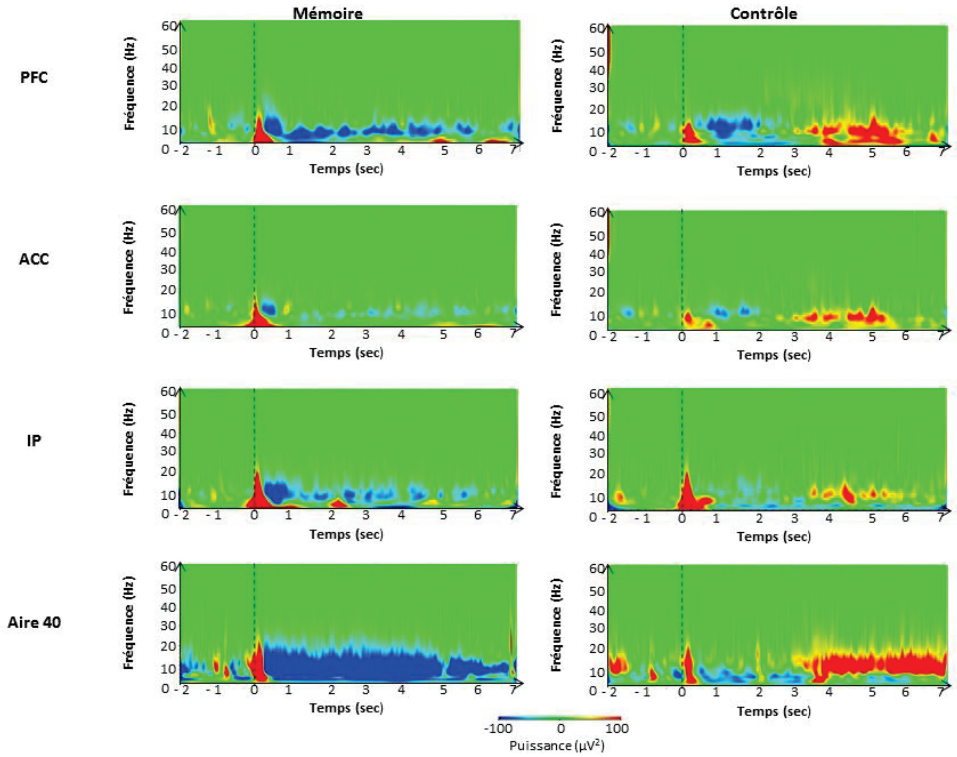



**Fig 51.** Ondelettes moyennes obtenues dans les régions préfrontales (PFC), le gyrus cingulaire antérieur (ACC), l'insula postérieure (IP) et l'aire 40 lorsque les patients doivent mémoriser ou pas la stimulation. Ici, les ondelettes des trois types de stimulations délivrées ont été moyennées. On observe une désynchronisation (en bleu) de la bande de fréquence alpha dans la condition « mémoire » dans les quatre régions mais plus fortement marqué dans le PFC et l'Aire 40. Dans la condition « contrôle », on observe une augmentation (en rouge) de la puissance de la bande de fréquence alpha dans toutes les régions à partir de 4 secondes après la stimulation, mais plus fortement dans le PFC et l'aire 40.

L'évolution de la puissance des différentes bandes de fréquence a été analysée au niveau des électrodes situées dans les régions préfrontales, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula postérieure et l'aire 40 de deux secondes avant la stimulation jusqu'à sept secondes après. De 3 secondes jusqu'à 7 secondes après la stimulation, une diminution de la puissance des trois bandes de fréquence a été observée pour les régions préfrontales, le gyrus cingulaire antérieur, et surtout l'aire 40 lorsque les patients devaient mémoriser la stimulation. En revanche, pour la session « contrôle », une augmentation de la puissance de ces bandes a été observée pendant cette période pour ces trois régions (**Fig 52**).

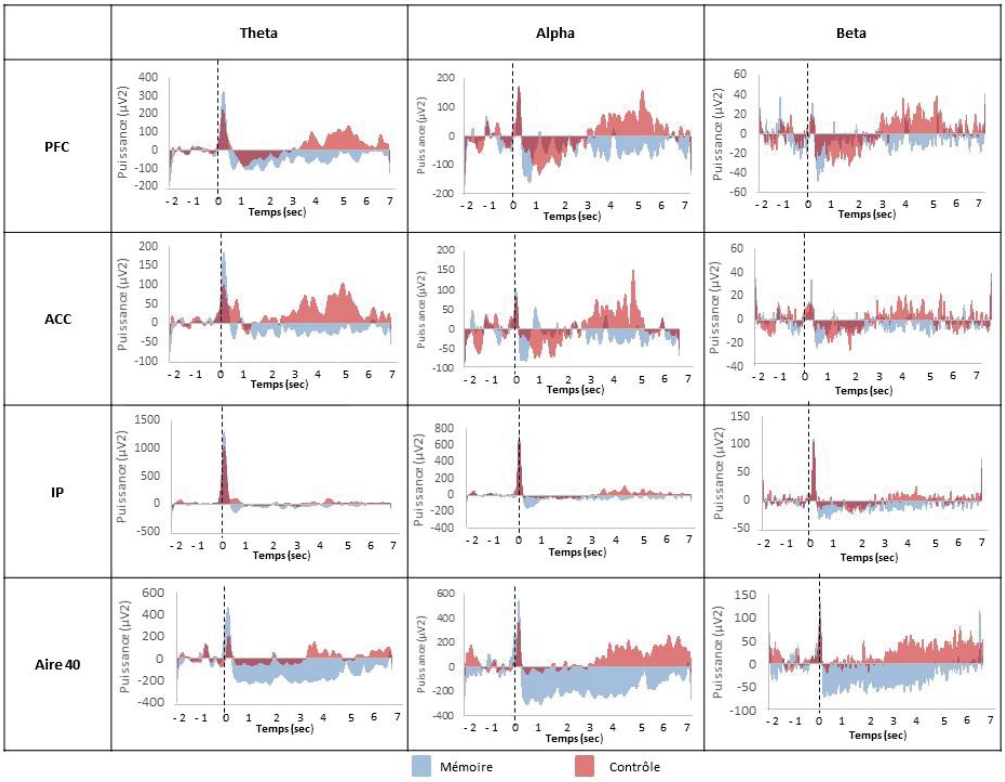



**Fig 52.** Puissances theta, alpha et beta des ondelettes obtenues lorsque les patients doivent mémoriser (en bleu) ou non (en rouge) la stimulation (toutes stimulations confondues).

### Connectivité fonctionnelle

Le nombre de régions corticales dont la cohérence était plus élevée dans la condition de mémorisation par rapport à la condition contrôle n'était pas différent selon le type de stimulation dans les bandes de fréquence theta, alpha et gamma et ce, pour toute la période de temps analysée (**Fig 53**).

En revanche, dans la bande de fréquence beta, un plus grand nombre de régions avait une cohérence plus élevée pour la mémorisation de stimulations nociceptives comparée à celle des deux autres types de stimulations. Ceci est vrai pour l'ensemble de la fenêtre de temps étudiée sauf dans la première seconde après la stimulation où cette différence s'atténue. Il est intéressant de noter que le nombre de régions en cohérence augmente progressivement pendant la période de maintien en mémoire de l'information nociceptive (entre 2 et 6 sec post-stimulation) pour rejoindre le même niveau que celui avant la survenue du stimulus (**Fig 54**). Des cartes de connectivité ont permis d'identifier les régions à l'origine de ce résultat : les régions préfrontales semblent être largement impliquées dans cette augmentation de la cohérence lors

de la session mémoire, ainsi que l'insula postérieure, l'insula antérieure, le gyrus cingulaire antérieur, l'amygdale, l'opercule frontal, ou les régions hippocampiques. La carte de connectivité obtenue pour la période juste avant la stimulation se reforme peu à peu entre 2 et 6 secondes.

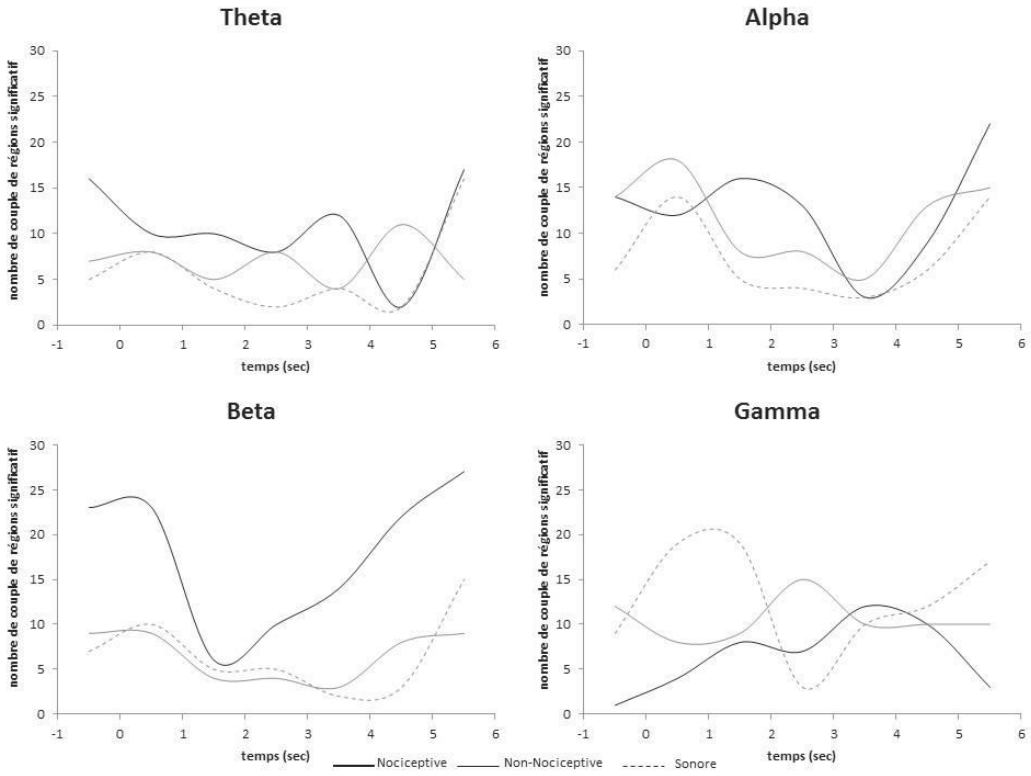
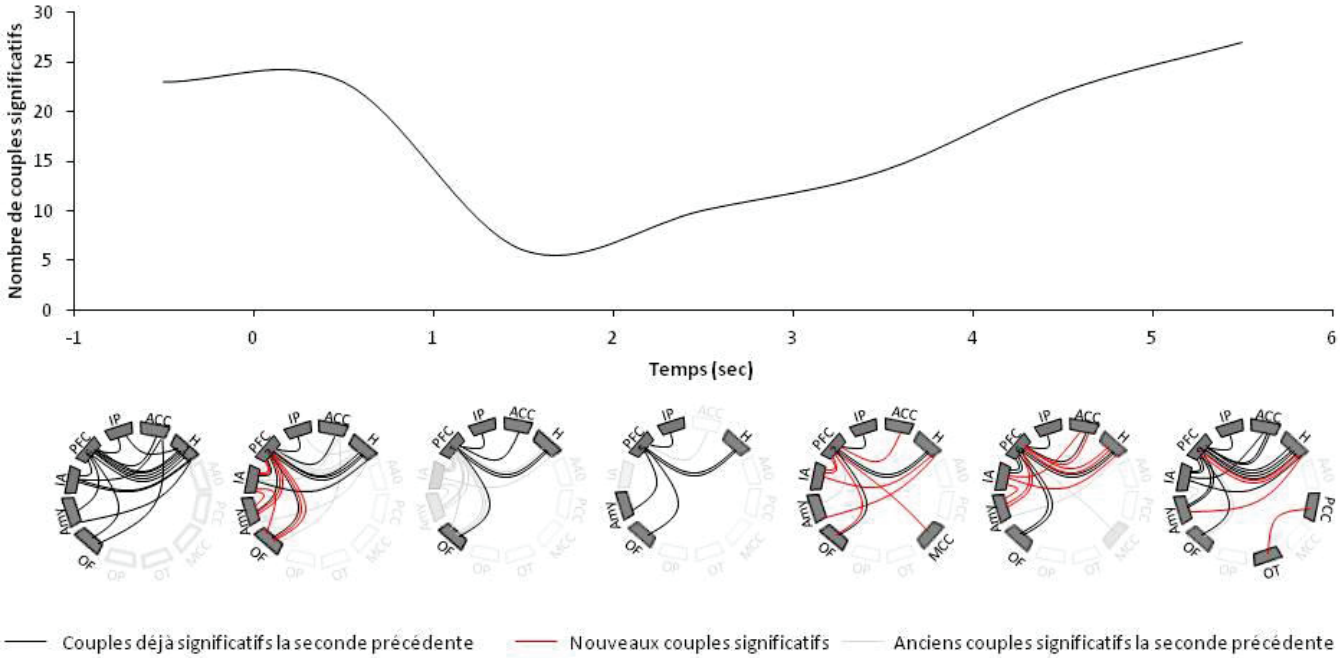



**Fig 53.** Représentation du nombre de couples de régions dont la cohérence de la session mémoire est significativement supérieure à celle de la session contrôle pour un type de stimulation donné (nociceptive, non nociceptive ou sonore) et pour les bandes theta, alpha, beta et gamma.




Couples déjà significatifs la seconde précédente — Nouveaux couples significatifs — Anciens couples significatifs la seconde précédente

| | | |
|---|---|---|
| IP : Insula Postérieure | OF : Opercule Frontal | MCC : Gyrus Cingulaire Median |
| IA : Insula Antérieure | OP : Opercule Pariétal | PCC : Gyrus Cingulaire Postérieur |
| Amy : Amygdale | OT : Opercule Temporal | PFC : Préfrontal (10,11,45,47) |
| ACC : Gyrus Cingulaire Antérieur | A40 : Aire 40 | H : Hippocampe + région parahippocampique (28,36) |

**Fig 54 :** Evolution du nombre de couples de régions dont la cohérence de la bande de fréquence beta est significativement plus importante en session mémoire que contrôle pour les stimulations nociceptives, d'une seconde avant la stimulation jusqu'à six secondes après, par pas d'une seconde (A). Cartes de connectivité représentant les différentes couples de régions dont la cohérence est significativement plus importante en session mémoire que contrôle pour les stimulations nociceptives (B).

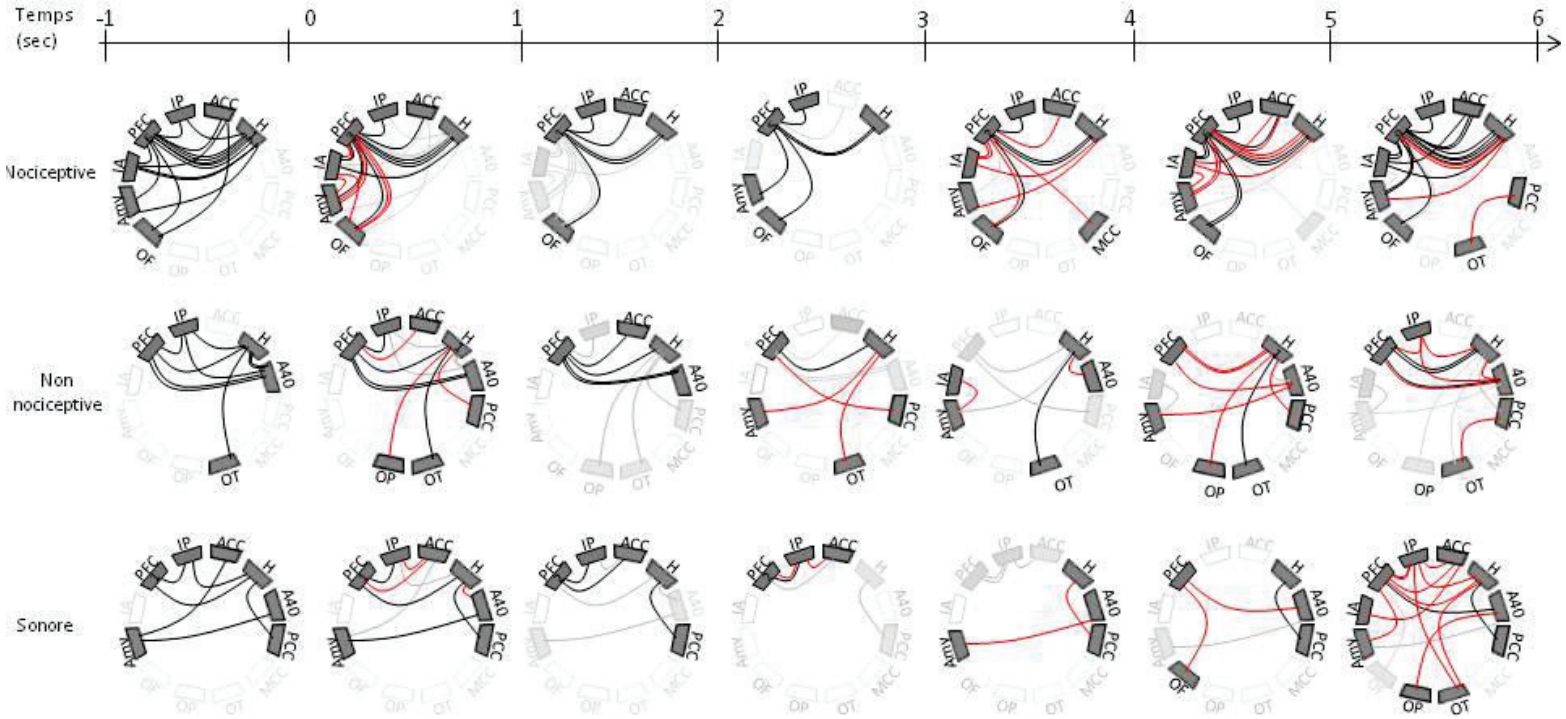



**Fig 55 :** Cartes de connectivité représentant les différents couples de régions dont la cohérence beta est significativement plus importante en session mémoire que contrôle pour les stimulations nociceptives, non nociceptives et sonores

La comparaison de ces cartes à celles obtenues pour les stimulations somesthésiques et sonores permettent de constater qu'en plus du fait qu'il y ait beaucoup moins de couples dont la cohérence est significativement supérieure pendant la session mémoire pour ces deux types de stimulation, les régions impliquées sont différentes pour les trois types de stimulation (**Fig 55**).

**RESUME**

Cette étude a mis en évidence une diminution de puissance dans la bande de fréquence alpha dans la condition mémoire, entre une et trois secondes après la stimulation, quel que soit le type de stimulation, et en particulier dans les régions préfrontales et associatives.

Le niveau de cohérence spectrale de la bande bêta entre le PFC et des régions de la matrice douleur (l'insula postérieure, le cortex cingulaire antérieur,...) est significativement augmenté lorsque les patients doivent mémoriser la stimulation nociceptive au moment de la réponse à la stimulation, par rapport à lorsqu'ils ne doivent pas la mémoriser. Cette connectivité disparaît lorsque le sujet indique si la stimulation était différente ou non de la précédente, puis se remet en place peu à peu au cours des secondes qui suivent. Cette connectivité n'est pas retrouvée pour les autres types de stimulation.

## Discussion

Cette étude a permis d'explorer les substrats neuronaux de la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives, d'étudier les interactions entre différentes régions corticales lors de cette mémorisation, et de comparer les mécanismes observés à ceux associés à la mémorisation de stimulations somesthésiques non douloureuses ou sonores.

Les potentiels évoqués obtenus lors de la session « mémoire » des stimulations nociceptives ne différaient pas de ceux obtenus au cours de la session « contrôle ». Ce résultat démontre que le niveau attentionnel au cours des deux sessions était comparable. En effet, des études ont démontré qu'une diminution de l'attention dirigée vers un stimulus douloureux induit une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués et de la sensation douloureuse qui lui est associé (Villemure et Bushnell, 2002).

L'étude de l'évolution des puissances des différentes bandes de fréquence a démontré une diminution de la puissance de la bande de fréquence alpha lors de la période de maintien de l'information, alors qu'elle a tendance à augmenter pendant cette période dans la session « contrôle ». Ce phénomène n'est pas spécifique à la stimulation nociceptive : on retrouve le même résultat pour les stimulations non nociceptives et sonores. De plus, on observe ce phénomène dans toutes les régions étudiées : il semblerait qu'il s'agisse d'un phénomène relativement global. Ces résultats sont en désaccord avec ce qui est en général retrouvé dans la littérature au sujet de la mémoire à court terme et la bande de fréquence alpha : nous nous attendions plutôt à avoir une augmentation de la puissance de cette bande de fréquence au cours de la mémorisation des stimulations (Wang et al., 2016, Dippopa et al., 2013). La question s'est alors posée de savoir si la diminution d'alpha observée état liée à la tâche de mémorisation, ou si finalement, elle reflétait un état basal, pendant lequel les sujets ne faisaient qu'attendre la stimulation suivante. Afin de répondre à cette question, nous avons analysé en temps fréquence la période de temps séparant deux stimulations lors d'un autre protocole pendant lequel les mêmes patients que ceux impliqués dans notre étude devaient simplement coter l'intensité de chaque stimulation nociceptive, sans tâche spécifique à effectuer entre les différentes stimulations. Dans ce cas, nous avons observé entre chaque stimulation, une augmentation dans la bande alpha, comparable à celle que nous avons observée dans notre situation contrôle. Il semble donc que la diminution d'alpha que nous avons observée lors de notre tâche de mémorisation soit bien associée à la tâche que les sujets devaient effectuer et au maintien d'une information sensorielle en mémoire.

L'analyse de l'évolution de la connectivité des différentes régions d'intérêt a permis de mettre en évidence une augmentation de la connectivité beta entre les régions préfrontales et des régions impliquées dans l'intégration du signal nociceptif lors de la mémorisation de stimulations nociceptives uniquement. Cette augmentation de connectivité se met en place juste après la réponse des sujets, et se développe en augmentant le nombre de régions impliquées au fur et à mesure de la mémorisation jusqu'à l'apparition de la stimulation suivante. Cette observation est cohérente avec les résultats de l'étude IRMf d'Albanese et ses collaborateurs en 2007, où une augmentation du signal BOLD avait été observée pendant la phase de maintien dans le cortex préfrontal et dans certaines régions de la matrice douleur tels que l'insula antérieure, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex somatosensoriel primaire. Dans notre étude, nous retrouvons l'implication de l'insula antérieure et du gyrus cingulaire antérieur, ainsi que celle de l'amygdale dans la mémorisation des stimulations nociceptives. Ces deux régions sont impliquées dans

l'intégration des aspects émotionnels de la douleur. Mais notre étude montre également l'implication de l'insula postérieure dans ce réseau de mémorisation, qui est une région plus impliquée dans les aspects sensoriels de la douleur (Garcia-Larrea et Peyron, 2013). Tout comme l'étude d'Albanese et ses collaborateurs, nous retrouvons l'implication d'un réseau assez large lors de la mémorisation d'une stimulation nociceptive, imbriquant à la fois des régions associées à la perception sensorielle de la douleur mais également à son intégration émotionnelle et affective. Notre travail a permis de montrer que l'implication de ces différentes régions évolue pendant la période de maintien de l'information nociceptive, avec notamment l'hippocampe en lien avec le cortex préfrontal de plus en plus impliqué au fur et à mesure que le maintien se prolonge.

Ces résultats sont cohérents avec le modèle de mémoire de travail établit par Baddeley et Hitch en 1974 (Baddeley et al., 1974). Comme décrit dans l'introduction de ce manuscrit, d'après ce modèle, la mémorisation à court terme d'une information implique un centre exécutif, le cortex préfrontal, et des sous-systèmes sensoriels dépendant de la nature de la stimulation. Des études sur la mémorisation à court terme d'autres modalités sensorielles confirment ce modèle, comme par exemple l'étude menée en 2012 par Spitzer et Blankenburg, dans laquelle des sujets sains ont été enregistrés en EEG au cours d'une tâche de mémorisation de stimulations sonores, visuelles ou tactiles (Spitzer et Blankenburg, 2012). Les auteurs ont démontré une implication du cortex préfrontal au cours de ces trois tâches, avec notamment une augmentation de la puissance de la bande de fréquence beta, et des régions sensorielles associées à chacune des modalités testées par une augmentation de la bande de fréquence alpha.

Ici, la connectivité entre le préfrontal et des régions de la matrice douleur est plus forte au cours de la mémorisation dans la bande de fréquence beta : cela pourrait témoigner de la mise en mémoire d'une trace de la stimulation nociceptive. L'implication de cette bande de fréquence dans des tâches cognitives et mnésiques a déjà été observée, notamment par les nombreux travaux de Spitzer et ses collaborateurs (Spitzer et al., 2014). Par exemple, en 2013, dans une étude EEG portant sur la mémorisation à court terme de stimulations tactiles, ils ont démontré une implication du cortex préfrontal et de la bande de fréquence beta dans la mémorisation à court terme (Spitzer et al., 2013). Dans cette étude, les sujets devaient comparer l'intensité ou la durée de deux stimulations tactiles espacées de 2,5 secondes. Les résultats de cette étude démontrent une augmentation de la puissance de la bande de fréquence beta dans la région préfrontale entre 250 et 1200 ms après la première stimulation lorsque les sujets doivent

comparer l'intensité des stimulations. D'autres études ont également démontrées l'implication de cette bande de fréquence dans la mémorisation à court terme de stimulations visuelles (Tallon-Baudry et al., 1999) ou encore dans l'apprentissage olfactif chez les rats (Ravel et al., 2003). Néanmoins, ceci n'avait jamais été démontré pour des stimulations nociceptives.

Une revue de 2015 de Ku et ses collaborateurs discute des rôles respectifs des cortex sensoriels et du cortex préfrontal pendant la période de rétention de la mémoire de travail (Ku et al., 2015). Dans cet article, les auteurs expliquent que le cortex préfrontal serait responsable de la représentation des objectifs de la tâche de mémorisation et de filtrer les informations pertinentes, alors que les cortex sensoriels seraient responsables de la rétention des informations sensoriels des stimulations, du maintien de leur représentation pendant la phase de rétention. Nous retrouvons dans notre étude l'implication du cortex préfrontal et des régions de la matrice douleur lors de la rétention de l'information. Par analogie avec l'article de Ku et collaborateurs nous pourrions émettre l'hypothèse que le cortex préfrontal soit associé aux objectifs de la tâche de mémorisation, et les régions de la matrice douleur à la représentation des stimulations et leurs caractéristiques lors de la mémorisation des stimulations nociceptives.

# Etude D : Etude de la mémorisation de stimulations nociceptives chez le sujet sain : Electroencéphalographie haute densité

## Introduction et objectifs

L'étude précédente nous a donné des indices quant aux acteurs cérébraux de la mémorisation à court terme d'une stimulation nociceptive et leurs interactions. Cependant, les études d'enregistrements intracérébraux proviennent de patients épileptiques, il nous a donc semblé pertinent d'étudier les mécanismes de mémorisation de stimulations nociceptives également en enregistrant une population de sujets sains par le biais d'enregistrements EEG. Cette technique d'enregistrement nous permet également d'avoir une exploration de l'ensemble du cortex, contrairement aux enregistrements intracérébraux. Alors que les enregistrements intracérébraux permettent d'avoir accès de façon très précise à des structures profondes comme l'insula, l'amygdale ou l'hippocampe, les enregistrements électroencéphalographiques de scalp permettent d'avoir une très bonne exploration de régions préfrontales (Klimesch, 1999). Cette étude est donc une étude complémentaire à la précédente.

L'objectif de cette étude était d'explorer l'activité cérébrale de sujets sains lors d'une tâche de mémorisation à court terme de stimulations nociceptives, et de la comparer à celle obtenue lorsque les sujets ne doivent pas mémoriser ces stimulations. Des stimulations somesthésiques non douloureuses et sonores ont également été délivrées afin de pourvoir mettre en relief la spécificité des stimulations nociceptives.

Cette étude a été réalisée en fin de thèse, et inclue pour le moment 13 sujets sains. Les résultats présentés ici ne sont que des résultats préliminaires, les analyses de ces données étant en cours et l'inclusion de plus de sujets étant prévue. L'approche choisie pour analyser les résultats de ce travail préliminaire a été de ne se concentrer que sur les différences possibles entre les deux tâches effectuées pour les stimulations nociceptives dans un premier temps, et de se concentrer sur trois électrodes à savoir Fz, Cz et Pz.

## Méthodes

### Sujets

Treize sujets sains (7 femmes, 21,69 ± 2,21 ans) ont participé à cette étude. Aucun des sujets n'étaient sous traitement médicamenteux incluant des antalgiques, ou des médicaments pouvant provoquer des troubles de la perception ou de la mémoire. Afin de s'assurer que les sujets inclus dans l'étude avaient des capacités mnésiques normales, un test d'empan mnésique a été effectué avant le début de l'expérience. Cette étude a été menée sous l'accord d'un Comité d'Ethique local (CCPPRB Léon Bérard –Lyon) et promu par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

### Stimulations

Les stimulations utilisées dans cette expérience sont les mêmes que celles de l'étude menée en sEEG : les stimulations électriques nociceptives et non-nociceptives de 100 µs ainsi que les stimulations sonores ont été délivrées à l'aide d'un stimulateur Micromed © (ENERGY).

Deux intensités (une faible et une forte) adaptées au ressenti du sujet ont été sélectionnées au début de chaque modalité.

### Protocole

Les sujets ont été installés confortablement devant un écran d'ordinateur. L'expérience était composée de 3 parties présentées dans un ordre aléatoire, comportant soit des stimulations somesthésiques, nociceptives ou non-nociceptives, soit des stimulations sonores.

Chaque partie débutait par la sélection des deux intensités utilisées lors de l'expérience. Pour les stimulations douloureuses, les deux intensités perçues devaient être ressenties comme désagréables mais tolérables par les sujets. Pour les stimulations somesthésiques et sonores, elles devaient être clairement perçues sans pour autant être désagréables.

Après cette étape, une première session de contrôle était effectuée. Au cours de cette session, 20 stimulations (10 d'intensité faible, 10 d'intensité forte) espacées de 8 à 10 secondes étaient délivrées dans un ordre aléatoire. Après chaque stimulation, les sujets devaient coter l'intensité perçue sur une échelle visuelle analogique (EVA) afin d'éviter l'encodage numérique de la perception des stimulations. Pour les stimulations nociceptives, l'échelle s'étendait de « Pas de douleur » à « Fortement douloureux » ; pour les stimulations somesthésiques non-nociceptives

et pour les stimuli sonores l'échelle allait de « Pas de sensation » à « Fortement perçue ». Dans ce cas, il était précisé aux sujets que « fortement perçue » correspondait à une perception franche de la stimulation qui devait néanmoins être non douloureuse. Après chaque cotation, une forme simple apparaissait au milieu de l'écran entre 4,5 et 6,5 secondes (un carré, un losange, un rond ou un triangle): le sujet devait la fixer car elle pouvait changer de forme ou de couleur dans les dernières 100 à 250 ms de présentation. Après la période de fixation, il nous indiquait si la forme avait changé ou non en cliquant sur l'écran d'ordinateur. Cette étape de fixation nous permettait d'une part de limiter le nombre de mouvements oculaires des sujets entre les stimulations, et d'autre part de maintenir l'attention du sujet.

Après la session de contrôle, les sujets effectuaient une session « mémoire », au cours de laquelle des couples de stimulations espacées de 8 à 10 secondes étaient délivrés. Le sujet devait alors indiquer sur l'écran si la deuxième stimulation était plus forte, moins forte ou aussi forte que la première. Une échelle de certitude était ensuite présentée à l'écran, allant de « Pas du tout sûr» à « Totalement sûr », sur laquelle les sujets pouvaient cliquer pour indiquer leur niveau de certitude quant à leur réponse. Ensuite, une période de fixation identique à celle de la session contrôle était présentée, permettant aux sujets d'effectuer les comparaisons d'intensité au sein d'un couple de stimulations sans être influencés par les comparaisons précédemment effectuées. La session « mémoire » était composée de 32 essais (**Fig 56**).

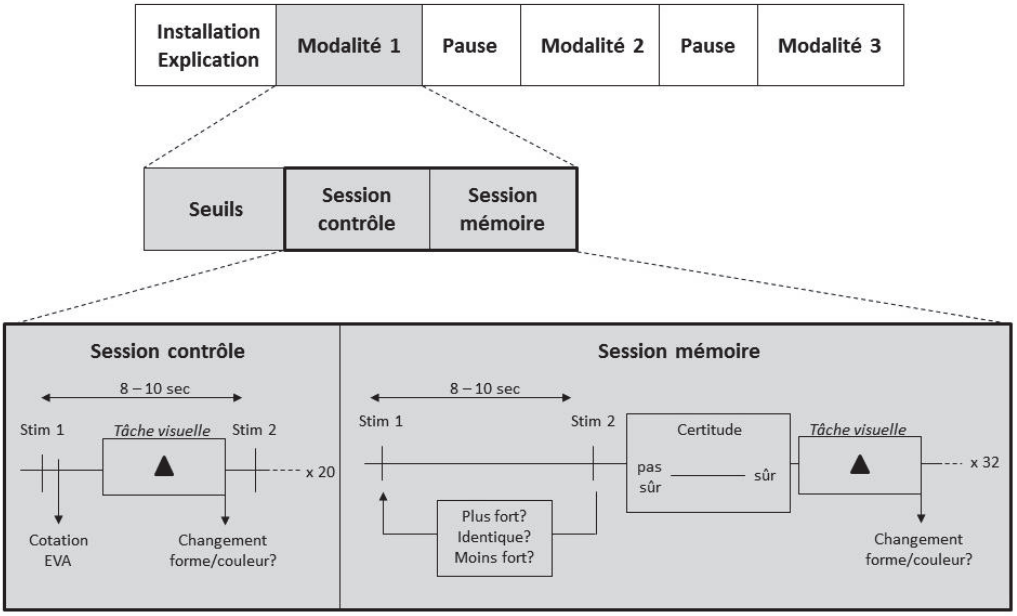



**Fig 56.** Protocole de l'ensemble de l'expérience « mémoire et EEG »

### Enregistrement EEG

Les enregistrements électroencéphalographiques ont été effectués par le biais d'un casque à 128 électrodes (Waveguard Cap, ANT) et du système d'acquisition ASA (ANT Software, The Netherlands). L'électrode de référence sélectionnée a été placée sur le nez des sujets, et l'électrode de mise à la terre était incorporée au casque, entre AFz et Fz. Afin de diminuer l'impédance des électrodes, du gel électro-conducteur (ElectroCap) a été inséré au niveau de chaque électrode. La fréquence d'échantillonnage était de 512 Hz.

### Analyse des données

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statview ©, et le niveau de significativité a été fixé à $p<0,05$. Lorsque cela était nécessaire, un test post hoc de Bonferroni a été appliqué aux données. Les données sont représentées avec leur SEM sur toutes les figures.

### Comportement

#### Session « contrôle »

Les cotations isolées de chaque sujet ont été moyennées pour chaque intensité (basse ou haute) et chaque type de stimulation (nociceptive c'est mieux de garder toujours le même terme, non nociceptive ou sonore). Puis un test de Student a été effectué afin de comparer les moyennes de cotation de l'intensité basse et haute de chaque type de stimulation pour tous les sujets.

#### Session « mémoire »

Les performances de chaque sujet ont été calculées sous la forme du *nombre de bonnes réponses obtenues*, ainsi que le degré de certitude de chaque réponse donnée par le sujet. Une moyenne du nombre de bonnes réponses sur l'ensemble des sujets et du taux de certitude pour les bonnes réponses ont été ensuite effectuées.

Quatre couples de stimulations étaient possibles : soit deux intensités basses, soit deux intensités hautes, soit la première basse et la seconde haute, soit la première haute et la seconde basse. Nous avons ainsi pu faire, pour chaque sujet, une moyenne du taux de bonnes réponses et des niveaux de certitude par type de stimulation (nociceptive, non-nociceptive, auditive) et par type de couple de stimulations (les quatre définis plus haut).

Une ANOVA à mesures répétées à 2 facteurs a été appliquée sur les performances (taux de bonnes réponses), les facteurs testés étant le type de stimulation (Douleur vs Non Douleur vs

Son) et le couple de stimulation délivré (basse– basse ; basse – haute ; haute – basse ; haute – haute).

En ce qui concerne le taux de certitude, une ANOVA à mesures répétées à 3 facteurs a été appliquées aux données, en ajoutant aux 2 facteurs de l'analyse des performances celui de la réponse des sujets (bonne ou mauvaise réponse).

## Enregistrement électroencéphalographique

Les analyses des tracés EEG obtenus ont été effectuées par le biais du logiciel BrainVision Analyzer © (BrainProducts GmbH, Allemagne). Pour chaque analyse, une première comparaison statistique entre les enregistrements des sessions « mémoire » et « contrôle » correspondantes aux stimulations nociceptives a été effectuée. Si à l'issue de cette comparaison des différences significatives étaient observées, une deuxième comparaison incluant les sessions avec stimulations non-nociceptives et sonores était effectuée. Les analyses électrophysiologiques se sont portées sur les électrodes Fz, Cz et Pz.

### Potentiels évoqués

Un filtre passe-haut à 1 Hz et un Notch à 50 Hz ont été appliqués aux tracés. Le signal a ensuite été segmenté en périodes commençant 500 ms avant chaque stimulation et se terminant 1000 ms après. Une correction de ligne de base sur la période de pré-stimulation a également été effectuée. Enfin, les segments comprenant des artéfacts ont été exclus de l'analyse.

Les amplitudes des différentes composantes des PE, notamment le N1 et le P2 ont été mesurées sur la moyenne des PE de chaque sujet pour les sessions « contrôle » et « mémoire » des trois types de stimulation délivrées (nociceptive, non-nociceptive et sonore). Un calcul de l'amplitude « pic à pic », soit la différence d'amplitude entre le N1 et le P2, a été effectué. Pour les sessions contrôles, des moyennes d'amplitudes pic à pic des PE ont été effectuées en fonction de l'intensité de stimulation délivrée (basse ou haute) et comparées entre elles grâce à des tests de Student. Pour les sessions « mémoire », les amplitudes des moyennes de PE provenant des premières stimulations de chaque couple ont été calculées pour chaque sujet. Enfin, une comparaison entre les amplitudes des PE obtenus lors de la session contrôle et mémoire pour les stimulations douloureuses ont été soumis à un test de Student.

#### Temps fréquence

Pour analyser les tracés en ondelettes, un filtre passe-haut 1 Hz a été appliqué aux données. Les tracés EEG ont ensuite été segmentés, de 2 secondes avant la stimulation à 5 secondes après. Les segments comprenant des artéfacts ont été exclus de l'analyse. La puissance de chaque bande de fréquence (entre 1 et 60 Hz) a été calculée en utilisant les ondelettes « Morlet complexes » et représentée avec une échelle linéaire pour les sessions « contrôle » et « mémoire » de chaque type de stimulation. Une normalisation de Gabor a également été effectuée sur les données, ainsi qu'une correction de la ligne de base définie sur la période -1500 à -500 ms avant la stimulation. De plus, des Transformations de Fourier Rapides ont été calculées pour chaque fréquence par tranche de 1 sec. Les puissances obtenues ont été moyennées pour chaque sujet en fonction de la bande de fréquence à laquelle elles appartenaient (Theta : 4-7,9 Hz, Alpha : 8-11,9 Hz, Beta : 12-29,9 Hz, Gamma : 30-60 Hz). Pour chaque bande de fréquence étudiée, une comparaison statistique des moyennes de puissance obtenues pour les sessions « contrôle » et « mémoire » des stimulations nociceptives a été effectuée grâce à une ANOVA à mesures répétées comportant 2 facteurs : la session (« mémoire » ou « contrôle ») et le temps (6 segments consécutifs d'une seconde, à partir de la seconde précédant la stimulation). Lorsqu'un facteur présentait un effet significatif, des tests post-hoc de Bonferroni étaient appliqués aux données. Si une différence significative entre les sessions « mémoire » et « contrôle » des stimulations nociceptives était observée pour une bande de fréquence donnée, une ANOVA 3 facteurs à mesures répétées était appliquée aux données, en ajoutant le type de stimulation délivrée (nociceptive, non-nociceptive ou sonore) comme facteur à la précédente ANOVA effectuée. De la même manière, des tests post-hoc de Bonferroni étaient réalisés.

## Résultats

### Comportement

#### Session « contrôle »

Les intensités basses pour les stimulations nociceptives, non nociceptives et sonores ont été cotées significativement plus faibles que les intensités hautes, ce qui signifie que les sujets ont bien distingué les deux intensités choisies pour chaque modalité sensorielle ($t_{(12)}$ = 5,816, p<0,0001 pour les stimulations nociceptives ; $t_{(12)}$ = 7,455 p<0,0001 pour les stimulations somesthésiques non-nociceptives ; $t_{(12)}$ = 6,410, p<0,0001 pour les stimulations sonores). Aucune

comparaison entre les cotations des stimulations douloureuses et non douloureuses n'a été faite puisque nous avons utilisé des échelles différentes pour les deux modalités. Les cotations des sujets ont été transformées en pourcentage d'EVA maximale pour chaque type de stimulation (**Tableau 6**).

| | Intensité basse | Intensité haute |
|---|---|---|
| Stimulations nociceptives (% d'intensité max) | 44,49 ± 11,29 | 64,67 ± 13,37 |
| Stimulations non nociceptives (% d'intensité max) | 27,91 ± 10,95 | 68,87 ± 12,21 |
| Stimulations sonores (% d'intensité max) | 47,06 ± 16,11 | 79,41 ± 8,96 |

**Tableau 6.** Cotations moyennes des intensités basses et hautes pour les stimulations nociceptives, non nociceptives et sonores.

### Session « mémoire »

#### *Effet du type de stimulation*

Les taux de bonnes réponses étaient de 48,01 ± 9,31 % pour les stimulations douloureuses, de 58,24 ± 14,7 % pour les stimulations somesthésiques, et de 69,92 ± 13,05 % pour les stimulations sonores. Les performances des sujets étaient significativement supérieures au hasard (fixé ici à 33%, puisque une proposition de réponse sur les trois proposées était bonne) pour tous les types de stimulations ($p<0,001$).

Les analyses statistiques démontrent un effet significatif du type de stimulation sur les performances des sujets ($F_{(2,12)}=11,301$, $p=0,0003$) notamment entre les performances obtenues pour les stimulations nociceptives et sonores ($p<0,0001$). En revanche, le type de stimulation n'influence pas le taux de certitude des sujets (**Fig 57**).

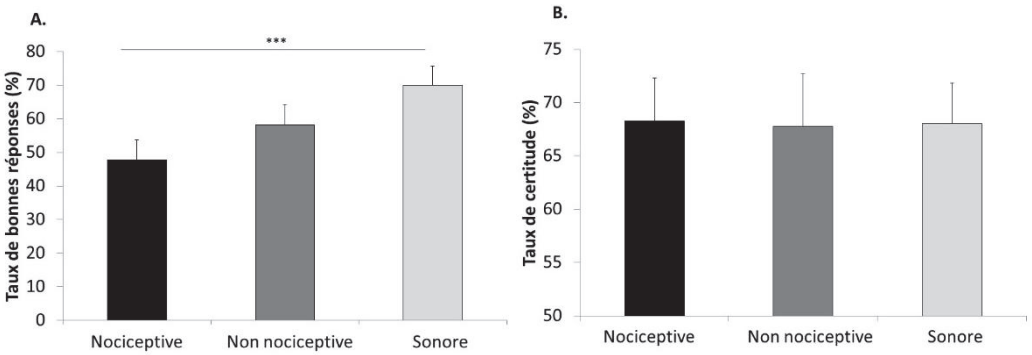



**Fig 57.** Moyennes des performances (A) et des taux de certitude (B) pour les stimulations nociceptives somesthésiques non nociceptives et sonores. ***p<0,001.

### Effet du couple de stimulations délivré

Les performances des sujets ont été influencées par les couples de stimulation délivrés, quelle que fût la nature des stimulations ($F_{(3,12)}$ = 21,059, p<0,0001). Les tests post-hoc effectués ont démontré que les sujets obtenaient de meilleures performances lorsque la première stimulation était d'une intensité différente à la seconde (p < 0,001 pour tous les couples). Les meilleures performances ont été obtenues lorsque la première stimulation était moins forte que la seconde, et les moins bonnes performances ont été obtenues lorsque les deux stimulations étaient d'une intensité haute. Ces résultats recoupent partiellement ceux de l'étude A présentée précédemment : on observe bien de meilleures performances lorsque la première stimulation est moins forte que la seconde, mais pour tous les types de stimulation cette fois ci.

Les taux de certitude des sujets ont également été influencés par les couples de stimulation délivrés ($F_{(3,12)}$ = 19,086, p<0,0001). Les tests post-hoc effectués ont démontré que les sujets sont plus sûrs de leurs bonnes réponses lorsque la première stimulation est d'une intensité différente à la seconde (p<0,0001 pour tous les types de couples) (**Fig 58**). Ces résultats rejoignent ceux obtenus pour l'étude A puisque nous retrouvons de meilleurs taux de certitude lorsque les stimulations étaient d'intensités différentes, quel que soit le type de stimulation délivré.

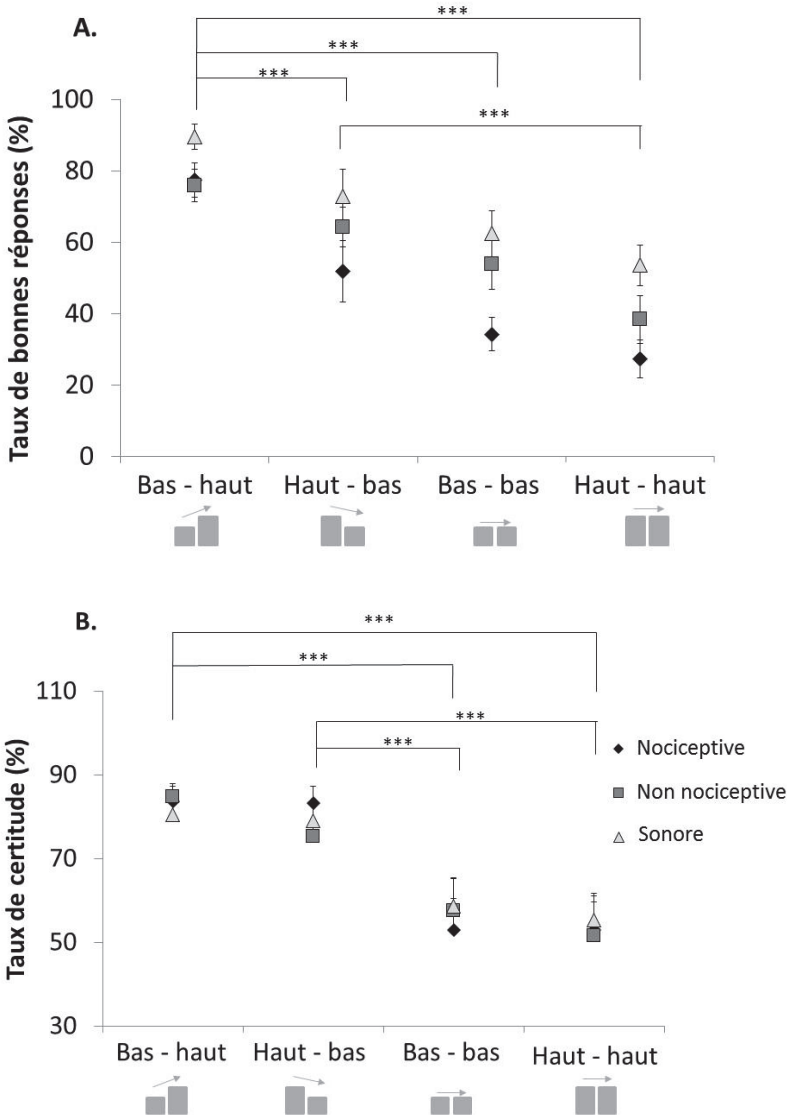



**Fig 58.** Moyennes des performances (A) et des taux de certitude (B) en fonction du couple de stimulation délivré pour les trois types de stimulation. ***p<0,001.

## Enregistrement EEG

### Potentiels évoqués

Une comparaison statistique de l'amplitude des potentiels évoqués obtenus suite aux stimulations nociceptives entre la tâche de mémorisation et la tâche contrôle a d'abord été effectuée. Les réponses évoquées par les stimulations nociceptives avaient une amplitude identique pour les deux sessions d'enregistrement (« contrôle » vs « mémoire », tests de Student) (**Fig 59**).

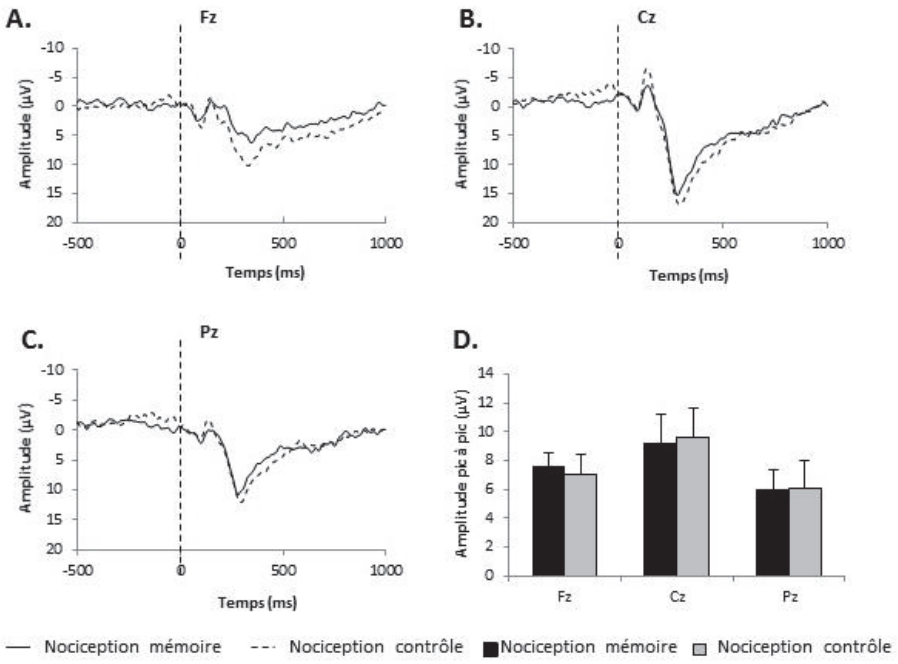



**Fig 59.** Moyenne des Potentiels Evoqués des électrodes Fz, Pz et Cz (A, B et C) lors de la session mémoire (trait plein) ou contrôle (trait pointillé) des stimulations douloureuses. Moyennes des mesures des amplitudes pic à pic lors des sessions mémoire et contrôle des stimulations nociceptives pour ces trois électrodes (D).

## Temps fréquence – analyse par ondelettes

### *Comparaison des sessions contrôle et mémoire*

Une première analyse a été effectuée sur l'évolution des bandes de fréquences Theta, Alpha et Beta uniquement pour les stimulations nociceptives en comparant les sessions « mémoire » et « contrôle » de ces dernières. Les analyses statistiques effectuées sur les Transformées de Fourier rapides des stimulations nociceptives ont démontré un effet significatif du temps sur l'évolution de la puissance de la bande de fréquence Theta pour les électrodes Cz et Fz, que le sujet mémorise ou non la stimulation douloureuse ($F_{(1,5)}$=3.676, p=0.0037 pour l'électrode Cz, $F_{(1,5)}$=3.069, p=0.0116 pour l'électrode Fz). La puissance de la bande de fréquence Theta diminue entre la première seconde après la stimulation et les 4 suivantes sur l'électrode Cz ($p<0.01$ pour chaque comparaison). Au niveau de l'électrode Fz, la puissance Theta diminue entre la première seconde après la stimulation et la période entre 2 et 3 secondes après stimulation pour l'électrode Fz (p=0.0025) (**Fig 60**).

En revanche, un effet significatif de la session (« mémoire » vs « contrôle ») a été observé sur les puissances de la bande de fréquence Alpha, sur les trois électrodes (Cz : $F_{(1,5)}$=11.724, p=0.0008; Fz : $F_{(1,5)}$=9.699, p=0.0022; Pz : $F_{(1,5)}$=6.627, p=0.0111). La puissance de la bande Alpha était significativement supérieure lorsque le sujet devait mémoriser la stimulation en comparaison de la session contrôle, sans mémorisation. L'augmentation survenait entre 1 et 3 secondes après la stimulation nociceptive pour les électrodes Fz et Cz, et entre 1 et 2 secondes pour Pz (p <0.05 pour chaque comparaison).

Finalement, aucune différence significative n'a été observée lors de la comparaison de l'évolution de la puissance de la bande de fréquence Beta lorsque les sujets devaient ou non mémoriser les stimulations nociceptives sur ces trois électrodes.

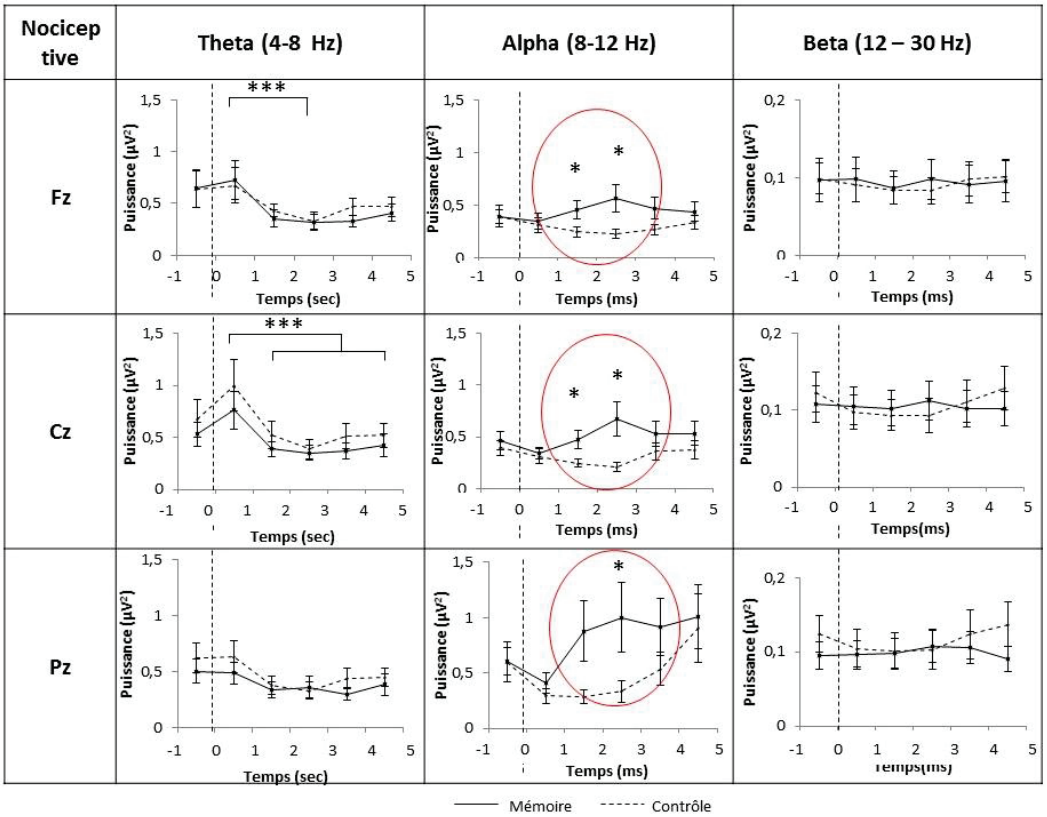



**Fig 60.** Moyenne de puissance des bandes de fréquence Theta, Alpha et Beta pour les sessions mémoire (trait plein) et contrôle (trait pointillé) des stimulations nociceptives. Les électrodes Fz, Cz et Pz sont représentées. * p<0,05, ***p<0.001.

Une différence significative entre les sessions « mémoire » et « contrôle » des stimulations nociceptives ayant été observée pour la bande de fréquence alpha, une analyse de l'évolution de la puissance de cette bande de fréquence a été effectuée pour les stimulations non nociceptives et sonores. L'électrode Pz a été sélectionnée pour représenter ces analyses car elle présentait une plus grande différence entre les sessions « mémoire » et « contrôle » des stimulations nociceptives pour cette bande de fréquence (**Fig 61**). La comparaison de la puissance Alpha des trois types de stimulations délivrées a démontré un effet de la session sur la puissance de la bande de fréquence Alpha, toutes stimulations confondues ($F_{(1,12)} = 5,286$, $p = 0,04$). Les tests post hoc indiquent une puissance Alpha statistiquement plus importante entre 2 secondes et 4 secondes après la stimulation lorsque les sujets doivent la mémoriser, comparé à la session contrôle ($p = 0,004$ entre 2 et 3 secondes poststimulus, et $p = 0,028$ entre 3 et 4 secondes postsimulus) (**Fig 62**).

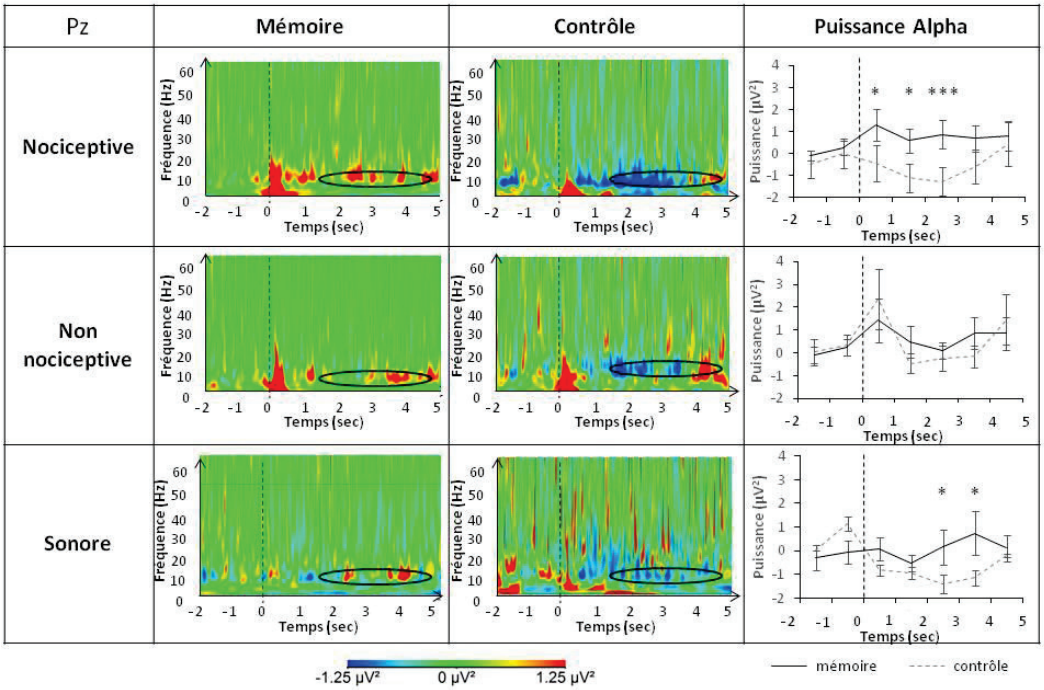



**Fig 61.** Moyennes des ondelettes obtenues pour l'électrode Pz lors des sessions mémoire et contrôle des trois types de stimulation. La troisième colonne représente l'évolution de la puissance de la bande de fréquence alpha pour les trois types de stimulation lors des sessions « mémoire » (trait plein) et « contrôle » (trait pointillé). * p<0,05 ; ***p<0,001.

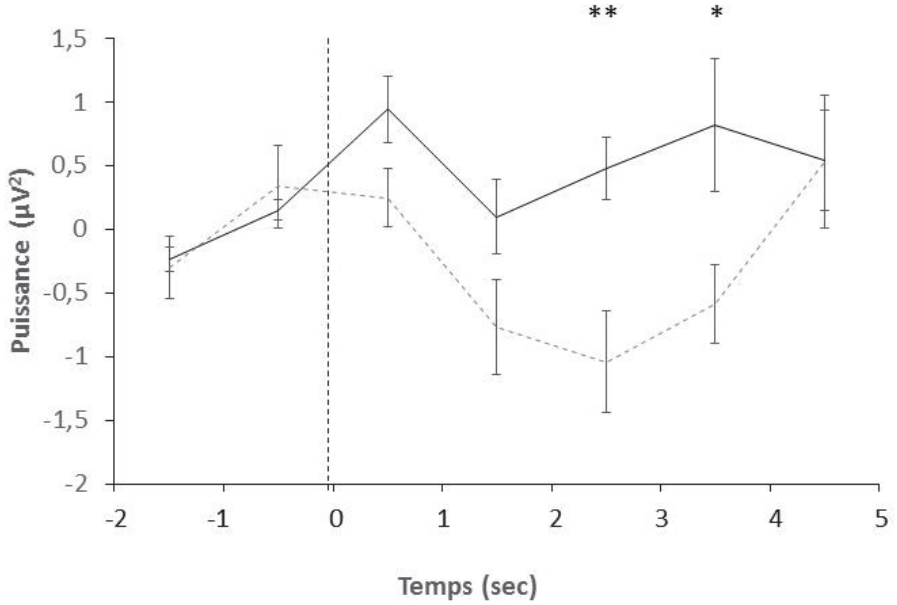



**Fig 62.** Moyenne de puissance de la bande de fréquence Alpha pour la session « mémoire » (trait plein) et « contrôle » (trait pointillé) au niveau de l'électrode Pz durant la période allant de 2 secondes avant la stimulation à 5 secondes après celle-ci (tous types de stimulations confondus). * p<0,05 ; **p<0,01.

## Temps-fréquence en fonction des réponses des sujets

Aucune différence significative des puissances Theta, Alpha et Beta n'a pu être démontrée lorsque les sujets donnaient de bonnes ou de mauvaises réponses suite aux stimulations nociceptives (**Fig 63**).

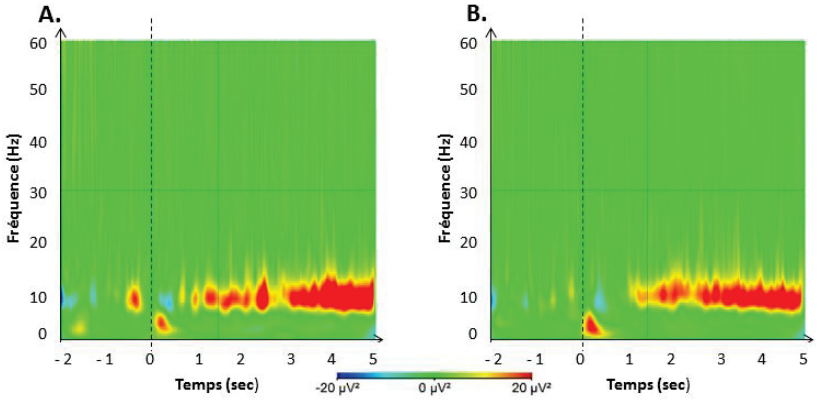



**Fig 63.** Moyenne des ondelettes des fréquences allant de 0 à 60 Hz sur l'électrode Pz lorsque les sujets ont correctement répondu durant la session mémoire (A), ou lorsqu'ils se sont trompés (B) pour les stimulations nociceptives.

**RESUME**

Les sujets ont commis moins d'erreurs et sont plus sûrs de leur réponse lorsque les stimulations sont d'intensités différentes que lorsqu'elles sont identiques et ce quelle que soit la nature de la stimulation. En cas de stimulations d'intensité différente, les réponses sont moins bonnes lorsque la première est la plus forte, et ce en particulier pour les stimulations douloureuses. La mémorisation de l'intensité du stimulus nociceptif s'accompagne d'une augmentation significative de la bande de fréquence alpha entre 1 et 3 secondes après la stimulation.

## Discussion

L'objectif de cette étude était d'explorer chez des sujets sains l'activité cérébrale engendrée par la mémorisation d'une stimulation nociceptive, et d'en comprendre les spécificités en la comparant à la mémorisation de stimulations somesthésiques non nociceptives et sonores.

Les résultats, bien que préliminaires, ont démontré une diminution des performances et des taux de certitude lorsque l'intervalle entre les deux stimuli augmentent. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans notre étude comportementale B, ainsi que l'étude menée par Rainville et ses collaborateurs en 2004 (Rainville et al., 2004). En revanche, contrairement à l'étude B, les performances des sujets ne variaient pas d'un type de stimulation à un autre pour un couple de stimulations donné. Le faible nombre de sujets intégrés dans cette dernière étude pourrait expliquer la divergence des résultats obtenus. Ils pourraient également être expliqués par une différence dans le niveau de difficulté des tâches effectuées dans les études B et D. En effet, bien que les protocoles des deux études soient très similaires, l'étude D est une étude comprenant un enregistrement électroencéphalographique. Il était donc indiqué au sujet d'éviter de cligner des yeux entre les deux stimulations d'un couple afin d'éviter les artéfacts qui leur sont liés sur l'EEG. Cette consigne a demandé beaucoup de ressources attentionnelles aux sujets, et peut donc expliquer les différences de résultats entre cette étude et l'étude B.

Ce type d'analyse en fonction des couples de stimulations délivrées n'avait pas été effectué dans d'autres études portant sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives. En revanche, dans une étude sur la mémorisation à court terme de stimulations vibrotactiles,

Sinclair et Burton ont analysé les différents couples de stimulations délivrées (Sinclair et Burton, 1996). Dans cette étude, ils avaient délivré des paires de stimulations vibrotactiles sur la main de sujets sains. Les deux stimulations de chaque paire étaient espacées de 0,5 à 30 secondes. Sinclair et Burton ont alors analysé les performances des sujets pour chaque type de paires, et ont montré qu'il y avait de moins bonnes performances lorsque la première stimulation était plus forte que la seconde uniquement lorsque les fréquences des stimulations, donc leur intensité, étaient élevées. Ces résultats sont cohérents avec ceux de notre étude D.

Une augmentation de la puissance de la bande de fréquence alpha pendant la phase de maintien de l'information, qu'elle soit nociceptive ou non, a également été observée dans cette étude. On remarque cependant que cette augmentation semble plus importante dans le cas de stimulations nociceptives. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Wang et ses collaborateurs en 2016 dans une étude EEG où ils demandaient à des sujets sains de comparer des stimulations nociceptives espacées de deux secondes les unes des autres et délivrées à l'aide d'une thermode (Wang et al., 2016). En revanche, ces résultats ne sont pas cohérents avec les résultats que nous avons obtenus avec les enregistrements intracérébraux (étude C). Ceci peut s'expliquer par les différentes techniques d'enregistrement utilisées dans ces deux études : alors que les enregistrements intracérébraux permettent d'enregistrer directement l'activité des régions d'intérêt, l'EEG de scalp nous offre une vision globale de l'activité corticale au cours de la tâche de mémorisation. Ici, les trois électrodes que nous avons sélectionnées (Fz, Cz et Pz) enregistrent l'activité de différentes régions corticales, que nous n'avons pas encore identifiées. Il est donc possible que la différence de l'évolution des bandes de fréquence dans nos deux études résulte de l'enregistrement de différentes régions corticales.

Aucune différence n'a été observée dans cette étude en ce qui concerne l'évolution de la puissance des différentes bandes de fréquence lorsque les sujets ont donné une bonne ou une mauvaise réponse. Or, des études effectuées dans d'autres modalités sensorielles ont démontré que les performances des sujets pouvaient être prédites notamment par l'activité alpha survenant juste avant la stimulation (Hanslmayr et al., 2007) ou pendant le rappel (Klimesch et al., 1993). D'autres études ont démontré l'augmentation de la puissance des bandes de fréquence theta et gamma au cours de l'encodage et du rappel (Osipova et al., 2006 ; Chen et Caplan, 2016). Nos données actuelles ne nous permettent pas d'observer un tel phénomène, mais l'augmentation du nombre de sujets pourrait peut-être nous permettre d'observer une

modulation de la puissance de ces différentes bandes de fréquence lorsque les sujets donnent une bonne ou une mauvaise réponse.

Les résultats de cette étude présentés dans ce manuscrit ne sont que préliminaires, l'augmentation du nombre de sujets pourraient nous permettre de pousser nos analyses plus loin et de faire des analyses statistiques plus puissantes.

# Conclusion générale

L'objectif de ce travail de thèse était de mieux comprendre les liens qui unissent la douleur et la mémoire dans un premier temps, et d'approfondir les connaissances sur les mécanismes de mémorisation à court terme de stimulations nociceptives chez l'Homme et leurs spécificités dans un second temps.

La première étude nous a permis d'étoffer les savoirs sur l'influence de la douleur sur la mémoire par une approche comportementale (étude A). Ce travail a permis d'apporter de nouveaux éléments à la compréhension de l'influence de la douleur sur la mémoire, en invalidant la théorie de « mood conguity effect » pour ce type de stimulation.

Les trois autres études qui composent cette thèse portaient sur les mécanismes de mémorisation à court terme de stimulations nociceptives, par trois approches complémentaires : une première étude comportementale (étude B) permettant de caractériser différents paramètres de cette mémorisation, notamment sa robustesse et sa spécificité, une deuxième étude intracérébrale permettant d'établir un modèle de connectivité des différentes régions impliquées dans la mémorisation des stimulations nociceptives (étude C), et une troisième étude en EEG de scalp à haute densité permettant une vision plus globale de l'activité corticale au cours de la mémorisation de stimulations nociceptives (étude D). Beaucoup d'études ont été menées sur la mémorisation à court terme de stimulations tactiles non douloureuses, mais l'utilisation de stimulations nociceptives dans ce domaine est encore très rare, et les mécanismes de mémorisation à court terme des stimulations nociceptives ne sont pas encore bien compris à ce jour. Nos trois études portant sur cette mémorisation ont permis d'amener de nouveaux éléments de réponses quant à ses mécanismes. Elles ont également permis de mettre en relief la spécificité de la mémorisation de stimulations nociceptives en la comparant à celle de stimulations somesthésiques non nociceptives et à celle de stimulations sonores. De plus, aucun enregistrement intracérébral de la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives n'a été effectué à ce jour, rendant notre approche totalement inédite. Nos trois études ont permis d'approfondir les connaissances actuelles sur le sujet, en démontrant la présence d'un biais mnésique suite à une stimulation nociceptive de forte intensité qui fausse l'évaluation de la stimulation suivante. Nos études ont également mis en relief l'augmentation de la puissance alpha pendant la phase de rétention mais cette dernière n'est pas spécifique à la mémorisation

de stimulations nociceptives car elle apparait pour les trois types de stimulations testées. Enfin, la présence d'une connectivité spécifique aux stimulations nociceptives a été observée, avec notamment une augmentation de la connectivité beta entre des régions corticales de la matrice douleur et du cortex préfrontal lors de la phase de rétention des stimulations nociceptives.

### Relation mémoire et douleur

Comme expliqué dans l'introduction, l'induction d'une émotion chez un sujet au cours de la mémorisation va permettre de meilleures performances mnésiques uniquement pour les items évoquant la même émotion : on appelle cet effet le « mood congruity effect » (Bower, 1981 ; Ruci et al., 2009). Il a également été observé dans ces études un plus grand nombre de faux souvenirs créés pour les items évoquant l'émotion dans laquelle les sujets étaient plongés, notamment pour les émotions positives lorsque l'émotion était induite avant l'encodage des items (Storbeck et Clors, 2011).

Ce « mood congruity effect » a été particulièrement bien démontré de façon robuste pour des émotions négatives comme la tristesse (Ruci et al., 2009) mais son existence reste très controversée pour la douleur.

Comparée aux autres travaux effectués sur le « mood congruity effect » avec la douleur, notre étude présente l'originalité de ne pas faire mémoriser des listes de mots mais un texte racontant une histoire. De même, quand l'histoire racontée était celle d'une femme, elle était énoncée par une voix féminine pour les sujets féminins (et tout était transformé en masculin pour les sujets masculins). Ce choix de protocole avait été effectué afin que les sujets adhèrent plus à l'histoire racontée, et ainsi faciliter la mémorisation du texte. Cependant l'étude présentée dans ce manuscrit n'est pas complète ; en effet, nous n'avons pas eu le temps d'expérimenter l'influence de la douleur sur la mémorisation de notre texte si elle était appliquée pendant la phase de rappel. Ce travail sera effectué par la suite, mais nous pouvons émettre l'hypothèse que les performances pourraient être relativement proches de celles obtenues lorsque la stimulation, douloureuse ou non, était délivrée lors de la phase d'encodage du texte. En effet, l'application d'une stimulation de quelque nature qu'elle soit, pourra induire une diminution d'attention des sujets sur les tâches de rappel, provoquant ainsi une diminution des performances.

## La mémoire de la douleur

### Aspects comportementaux

Une étude comportementale sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives délivrées par le biais d'une thermode a été menée par Rainville et ses collaborateurs en 2004 (Rainville et al., 2004), et démontrait une diminution des performances lorsque l'intervalle entre les stimulations augmentait. Notre étude, bien qu'utilisant un autre type de stimulations nociceptives, confirme ces observations. Notre protocole incluait une période interstimuli plus grande que l'étude de Rainville (18 secondes), nous permettant ainsi d'observer l'évolution des performances mnésiques des sujets sur un intervalle plus long. Bien que les performances des sujets diminuent, témoignant de la perte de la trace mnésique au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la stimulation, elles ne s'effondrent pas, et restent relativement éloignées du seuil du hasard, même pour les intervalles les plus grands. Cette évolution des performances mnésiques des sujets pourrait refléter le passage d'une mémoire sensorielle, très précise mais peu robuste, à une mémoire plus catégorielle, moins précise mais plus robuste dans le temps. Cette diminution des performances est accompagnée d'une diminution de la certitude des sujets quant à leur réponse : plus on allonge la durée entre deux stimulations, plus les sujets doutent de leur réponse. Cette observation avait également été faite par Rainville et ses collaborateurs, et témoigne de la difficulté croissante ressentie par les sujets au fur et à mesure que la durée entre les stimulations augmente.

L'originalité de notre étude comportementale sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives réside dans notre analyse des performances des sujets en fonction des différentes paires de stimulations délivrées. En effet, aucune étude menée sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives n'avait encore analysé les performances des sujets sous cet angle. Notre étude démontre qu'il existe un biais mnésique provoqué par une première stimulation nociceptive de forte intensité. Il semblerait que la mémorisation de cette stimulation forte soit biaisée de telle sorte que la stimulation qui suit soit systématiquement surestimée par rapport à la précédente. Cette particularité n'est observée que pour les stimulations nociceptives, et semble donc spécifique à ce type de stimulation. De plus, aucun biais de perception des stimulations n'a été observé lorsque les sujets ne devaient pas mémoriser les stimulations mais simplement les coter de manière isolée les unes des autres. C'est donc bien la mémorisation de la première stimulation nociceptive de forte intensité qui provoque ce biais. Ce biais mnésique peut être rapproché des résultats d'études cliniques rapportant un biais

mnésique de l'intensité des douleurs passées chez les patients atteints de douleur chronique. En effet, ces derniers ont tendance à minimiser leur douleur passée, en ayant toujours l'impression que les douleurs présentes sont plus fortes (Matera et al., 2003). De plus, dans notre étude, ce biais mnésique est présent quel que soit l'intervalle entre les stimulations, ce qui désengage un effet purement attentionnel, qui pourrait influencer seulement les stimulations rapprochées.

### Des oscillations caractéristiques de la mémorisation

Selon Baddeley, les mécanismes de mémorisation entrainent le recrutement d'un ensemble de régions, comprenant un centre exécutif communiquant avec d'autres régions corticales afin de maintenir l'information en mémoire (Baddeley et Hitch, 1974). Le rôle du centre exécutif est joué par le cortex préfrontal, et de nombreuses études ont démontré son importance dans la mémorisation à court terme, permettant à la fois de maintenir l'information pertinente, mais également d'ignorer les informations non pertinentes (Lara et Wallis, 2015 ; Goldman-Rakic, 1987 ; Bunge et al., 2001). Les autres régions corticales activées lors de la mémorisation à court terme dépendent de la modalité sensorielle engagée dans la mémorisation : elles correspondent aux régions impliquées dans l'intégration du signal de la modalité en question (Nyberg et Eriksson, 2016 ; Sreenivasan et al., 2014). Ce modèle a été ensuite confirmé par de nombreuses études portant sur la mémorisation à court terme, notamment celle menée par Spitzer et ses collaborateurs en 2012, où des stimulations auditives, visuelles et vibrotactiles ont été délivrées (Spitzer et al, 2012). L'étude de l'activité des différentes régions impliquées au cours de la mémorisation à court terme a permis de mettre en évidence une modification de leur activité oscillatoire au cours de la mémorisation. Les enregistrements électroencéphalographiques de scalp ou intracérébraux permettent d'étudier la mémorisation en analysant les oscillations cérébrales de régions corticales lors de cette dernière. Au fur et à mesure de l'accumulation de données sur les rythmes oscillatoires dans différentes études EEG, des fonctions spécifiques ont été attribuées à chaque bande de fréquence, notamment au cours de la mémorisation à court terme.

Plusieurs études en EEG portant sur la mémorisation à court terme dans différentes modalités sensorielles démontrent une augmentation de la puissance de la bande de fréquence alpha lors de la période de maintien de l'information (Palva et Palva, 2007 ; van Dijk et al., 2010 ; Haegens et al., 2010). L'étude menée par Wang et ses collaborateurs en 2016 sur la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives délivrées par le biais d'une thermode confirme ces

observations (Wang et al., 2016), tout comme notre étude EEG de scalp effectuée sur les sujets sains. Des hypothèses sur le rôle de cette bande de fréquence au cours de la mémorisation ont été émises : il semblerait que l'augmentation de la puissance de la bande de fréquence alpha permette de préserver le sujet des distractions de l'environnement au cours de la phase de maintien, préservant ainsi les informations à maintenir en mémoire pendant cette période (Wilsch et Obleser, 2016). Ce rôle de protection conféré à la bande de fréquence alpha provient également d'études incluant des interférences au cours de diverses tâches : la puissance de la bande de fréquence alpha augmente lorsque des sujets effectuent une tâche avec une distraction, quelle que soit la modalité sensorielle impliquée.

Nos études ne nous ont pas permis d'observer de variations notables des autres bandes de fréquence. Néanmoins, certaines études EEG menées sur la mémorisation à court terme de stimulations ont pu démontrer l'implication de la bande de fréquence gamma dans le maintien de l'information, à la fois dans le cortex préfrontal et les régions intégrant le signal sensoriel, aussi bien pour des stimulations visuelles (Tallon-Baudry et al., 1998), auditives (Kaiser et al., 2007) ou somatosensorielles (Haegens et al., 2010). La bande de fréquence gamma servirait à la bonne représentation d'une information pertinente au cours de la mémorisation. Les variations de la bande de fréquence gamma sont très difficiles à étudier en EEG de scalp avec des stimulations nociceptives car cette bande de fréquence correspond à celle des contractions musculaires, souvent présentes, même si de très faibles intensités, avec des stimulations douloureuses. Dans notre étude en EEG intracérébral, nous avions choisi de commencer les analyses par l'étude des bandes de fréquences plus basses, la bande gamma n'a pour le moment pas été étudiée en détails sur nos enregistrements.

D'autres études ont révélé une augmentation de la puissance de la bande de fréquence theta au niveau de l'hippocampe lors de la mémorisation de stimulations visuelles (Tesche et Karhu, 2000). Cette bande de fréquence permettrait également de mémoriser les informations pertinentes, et sa puissance augmenterait proportionnellement à la charge mnésique pendant la phase de maintien, dans la région frontale notamment (Sauseng et al., 2010 ; Gevins et al., 1997 ;Grimault et al., 2009 ; Klimesch et al., 2007). Dans notre études en intracérébral, nous avions l'opportunité d'enregistrer directement l'hippocampe (exploré chez 11 patients). Néanmoins cette structure est très souvent touchée par l'épilepsie chez les patients implantés ce qui rend l'analyse des tracés EEG hippocampiques en terme de temps fréquence très complexe et difficile à interpréter.

Enfin la bande de fréquence beta est également impliquée dans la mémorisation à court terme, notamment au niveau du cortex préfrontal et permet également de maintenir en mémoire les informations pertinentes pour le sujet (Spitzer et al, 2010). L'augmentation de cette bande de fréquence signerait également la bonne mémorisation des sujets (Spitzer et al., 2013).

Nous avons observé une relative robustesse de la mémorisation des stimulations nociceptives dans notre étude comportementale. Il pourrait être intéressant d'étudier l'activité corticale des sujets au cours de la mémorisation en fonction de l'intervalle de temps entre les deux stimulations. En effet, nous pourrions peut être ainsi mettre en relief le passage d'une mémoire sensorielle à une mémoire catégorielle chez les sujets en identifiant les différentes régions impliquées dans la mémorisation en fonction de l'intervalle entre les stimulations. Des études ont déjà démontré que l'augmentation de l'intervalle entre deux stimulations visuelles provoquaient une diminution de la puissance de la bande de fréquence alpha (Chen et al., 2015).

De plus, dans notre étude en intracérébral, les stimulations étaient délivrées séquentiellement les unes après les autres, rendant ainsi l'analyse des performances des sujets plus compliquée : il pourrait être intéressant de délivrer des stimulations par paires également dans ce protocole, afin de pouvoir analyser les résultats avec les mêmes approches que celles employées pour nos deux autres études.

### Un réseau spécifique à la mémorisation à court terme de stimulations nociceptives

La mémorisation à court terme implique à la fois le cortex préfrontal, le centre exécutif, mais également des régions spécifiques à la modalité sensorielle impliquée dans la tâche de mémorisation. Afin d'assurer l'efficacité de la mémorisation, l'ensemble de ces régions communiquent entre elles, par le biais de l'activité de différentes bandes de fréquence. Des études ont démontré la présence de couplage entre l'activité de différentes bandes de fréquence au cours de tâches de mémoire de travail. Certaines d'entre elles ont démontré un couplage des bandes de fréquence theta et alpha durant la tâche de mémorisation dans les régions qui intègrent le signal sensoriel (temporal pour l'audition, occipital pour la vision) (Kawasaki et al., 2010). Cette notion de couplage entre les bandes de fréquence a également été développée par Chik en 2013 (Chik, 2013). Dans son papier, il décrit un modèle de couplage du cortex préfrontal, qui coordonne l'activité « d'unités mnésiques », situées dans les régions qui intègrent le signal sensoriel, afin de permettre une bonne mémorisation (Roux et Uhlaas, 2014).

Cette coordination serait basée sur une activité theta du cortex préfrontal qui permettrait une synchronisation alpha dans les régions sensorielles du stimulus. De nombreuses études concernant la mémorisation à court terme de stimulations visuelles démontrent également un couplage entre le cortex préfrontal et des régions intégrant le signal sensoriel par le biais des bandes de fréquence theta et gamma, la bande de fréquence theta entrainant la synchronie de la bande de fréquence gamma (Siebenhühner et al, 2016 ; Axmacher et al., 2010 ; Holz et al., 2010). D'autres études considèrent que c'est le rythme alpha qui supporte l'activité gamma lors de la mémorisation (Park et al., 2016). Il semblerait que ces deux couplages codent différentes informations : le couplage theta-gamma est surtout observé lors de tâche de mémorisation où plusieurs éléments doivent être mémorisés dans l'ordre, et serait alors plutôt un couplage fronto-temporal, alors que le couplage alpha-gamma est plutôt observé lorsque l'information à retenir est visuo-spaciale, et le couplage serait alors plutôt pariéto-occipital (Roux et Uhlaas, 2014).

Nous n'avons pas encore analysé nos résultats sous cet angle mais ces résultats nous donnent des pistes à exploiter. En effet, étudier les couplages des différentes bandes de fréquences au cours de la mémorisation des stimulations nociceptives pourrait ajouter de nouvelles connaissances quant aux mécanismes qui sous-tendent cette mémorisation. A plus long terme, mieux comprendre les mécanismes de mémorisation à court terme de stimulations nociceptives permettrait également de mieux comprendre les mécanismes de mémorisation à long terme de la douleur, car selon certaines études, ces deux mécanismes partagent des points communs quant aux régions impliquées et aux interactions entre elles (Lewis-Peacock et Postle, 2008).

Les études portant sur la mémorisation à court terme de stimulations non douloureuses permettent donc d'établir un modèle général des mécanismes de cette mémorisation, avec l'implication de certaines régions particulières, le cortex frontal et les régions intégrant le signal sensoriel, qui assurent une bonne mémorisation par une communication axée sur un couplage oscillatoire entre ces régions. Ce modèle est partiellement validé en ce qui concerne la mémorisation à court terme de stimulations douloureuses, à la fois par des études antérieures à ce travail de thèse, mais également par nos propres travaux, qui apportent de nouvelles connaissances sur les mécanismes de cette mémorisation, notamment en termes de réseau impliqué dans celle-ci.

# BIBLIOGRAPHIE

## A

Albanese MC, Duerden EG, Rainville P, Duncan GH (2007). Memory Traces of Pain in Human Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* **27 (17),** 4612-4620.

Alvarado S, Tajerian M, Suderman M, Machnes Z, Pierfelice S, Millecamps M, Stone LS, Szyf M (2015). An epigenetic hypothesis for the genomic memory of pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **9**, 88.

Anand KJ, Hickey PR (1987). Pain and Its Effects in the Human Neonate and Fetus. *The New England Journal of Medicine* **317 (21)**, 1321-1329.

Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. J Neurosci **24(46),** 10410-10415.

Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology* **87 (2)**, 81-97.

Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN (2010). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* **152 (3)**, S49-64.

Apkarian AV (2011). The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain Manag* **1(6)**, 577-586.

Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *PNAS* **107(7)**, 3228-3233.

## B

Baddeley AD (1966). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* **18 (4)**: 362–365.

Baddeley AD, Hitch G (1974). Working memory .*Psychology of learning and motivation* **8**, 47-89.

Baddeley AD, Thomson N; Buchanan M (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. **14**: 575–589.

Baddeley AD (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward . *Nature Reviews Neuroscience* **4 (10)**, 829-839.

Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV (2010). Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* **66(1)**, 149-160.

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

Bastuji H, Frot M, Perchet C, Magnin M, Garcia-Larrea L (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Hum Brain Mapp.* [Epub ahead of print].

Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* **147(2)**, 260-271.

Bonnet F, Vézinet C (1997). Propriétés analgésiques des agonistes alpha 2 adrénergiques. In : Brasseur L, Chauvin L, Guilbaud G, eds. *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Paris : Maloine, 167-173.

Bower GH (1981). Mood and memory. *American Psychologist* **36 (2)**, 129-148.

Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* **124**, 2074-2086.

Burton H, Sinclair RJ (2000). Attending to and Remembering Tactile Stimuli: A Review of Brain Imaging Data and Single-Neuron Responses. *Journal of Clinical Neurophysiology* **17 (6),** 575–591.

Bushnell MC, Čeko M, Low LA (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience* **14 (7),** 502-511.

Bushnell MC, Case LK, Ceko M, Cotton VA, Gracely JL, Low LA, Pitcher MH, Villemure C (2015). Effect of Environment on the Long-Term Consequences of Chronic Pain. *Pain* **156 Suppl 1**, S42-49.

## C

Calvino B, Grilo RM (2006). Le contrôle central de la douleur. Central pain control. *Revue du Rhumatisme* **73**, 10–18.

Carter Kuhajda M, Thorn BE, Klinger MR (1998). The effect of pain on memory for affective words. Ann Behav Med **20 (1)**, 31-35.

Carter Kuhajda M, Thorn BE, Klinger MR, Rubin NJ (2002). The effect of headache pain on attention (encoding) and memory (recognition). Pain **97(3),** 213-221.

Chapman R, Nakamura Y, Donaldson GW, Jacobson RC, Bradshaw DH, Flores L, Chapman CN (2001). Sensory and Affective Dimensions of Phasic Pain Are Indistinguishable in the Self-Report and Psychophysiology of Normal Laboratory Subjects. *The Journal of Pain* **2 (5),** 279-294**.**

Chen YY, Caplan JB (2016). Rhythmic Activity and Individual Variability in Recognition Memory: Theta Oscillations Correlate with Performance whereas Alpha Oscillations Correlate with ERPs. *J Cogn Neurosci.,* 1-20. [Epub ahead of print]

Chen YG, Chen X, Kuang CW, Huang XT (2015). Neural oscillatory correlates of duration maintenance in working memory. *Neuroscience* **290**, 389-397.

Chik D (2013). Theta-alpha cross-frequency synchronization working memory control – a modelling study. *SpringerPlus* **2(14)**.

Choi DS, Choi DY, Whittington RA, Nedeljković SS (2007). Sudden amnesia resulting in pain relief: The relationship between memory and pain. *Pain* **132 (1)**, 206-210.

Colloca L, Benedetti F (2005). Placebos and Painkillers: Is Mind as Real as Matter? *Nature Reviews Neuroscience* **6 (7)**, 545-552

Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB (1987). Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* **325(7000)**, 151-153.

**D**

De Wied M, Verbaten MN (2001). Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain* **90 (1),** 163-172.

Dipoppa M, Gutkin BS (2013). Flexible frequency control of cortical oscillations enables computations required for working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* **110(31)**, 12828-12833.

Drdla-Schutting R, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J (2012). Erasure of a Spinal Memory Trace of Pain by a Brief, High-Dose Opioid Administration. *Science* **335 (6065)**, 235-238.

Drevets WC, Burton H, Videen TO, Snyder AZ, Simpson JR Jr, Raichle ME (1995). Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature* **373(6511)**, 249-252.

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

**E**

Eccleston C, Crombez G (1999). Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull.* **125(3)**, 356-366.

Egeth HE, Yantis S (1997). Visual attention: control, representation, and time course. *Annu Rev Psychol.* **48**, 269-297.

Enck P, Benedetti F, Schedlowski M (2008). New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron* **59 (2)**, 195-206.

Evans AC, Collins DL, Millst SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes.

**F**

Fairhurst M, Fairhurst K, Berna C, Tracey I (2012). An fMRI Study Exploring the Overlap and Differences between Neural Representations of Physical and Recalled Pain. *PLOSOne* **7 (10),** 1-10.

Feine JS, Lavigne GJ, Dao TT, Morin C, Lund JP (1998). Memories of chronic pain and perceptions of relief. *Pain* **77(2)**, 137-141.

Fields HL (1992). Is there a facilitating component to central pain modulation? *APS Journal* **1 (2)**, 71 – 78.

Fields HL (2000). Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res*. **122**, 245-253.

Fox SI (2008). *Human Physiology*. McGraw-Hill.

Frot M, Mauguière F (2003). Dual Representation of Pain in the Operculo-Insular Cortex in Humans. *Brain: A Journal of Neurology* **126 (2)**, 438-450.

Frot M, Magnin M, Mauguière F, Garcia-Larrea L (2006). Human SII and Posterior Insula Differently Encode Thermal Laser Stimuli. *Cerebral Cortex* **17 (3)**, 610-620.

Frot M, Faillenot I, Mauguière F (2014). Processing of Nociceptive Input from Posterior to Anterior Insula in Humans ». *Human Brain Mapping* **35 (11)**, 5486-5499.

## G

García-Larrea L., Peyron R, Laurent B, Mauguière F (1997). Association and Dissociation between Laser-Evoked Potentials and Pain Perception. *Neuroreport* **8 (17)**, 3785-3789.

Garcia-Larrea L, Peyron R (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain* **154 Suppl 1**, S29-S43.

Geuter S, Büchel C (2013). Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci*. **33(34),** 13784-13790.

Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory : effect of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* **7(4)**, 374-385.

Godinho F, Faillenot I, Perchet C, Frot M, Magnin M, Garcia-Larrea L (2011). How the Pain of Others Enhances Our Pain: Searching the Cerebral Correlates of "Compassional Hyperalgesia". *European Journal of Pain* **16 (5),** 748-759.

Goldman-Rakic P (1987). Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behaviour by representational memory. Handbook of Physiology, Section 1. The nervous system, vol. 5. F. Plum and V. Mountcastle, 373-417.

Grimault S, Robitaille N, Grova C, Lina JM, Dubarry AS, Jolicoeur P (2009). Oscillatory activity in parietal and dorsolateral prefrontal cortex during retention in visual short-term memory: additive effects of spatial attention and memory load. *Hum Brain Mapp.* **30(10)**, 3378-3392.

Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH (1994). Pain Sensitivity and Temperament in Extremely Low-Birth-Weight Premature Toddlers and Preterm and Full-Term Controls. *Pain* **58 (3)**, 341-346.

Grunau RE, Whitfield MF, Petrie J (1998). Children's judgements about pain at age 8-10 years: do extremely low birthweight (< or = 1000 g) children differ from full birthweight peers? J Child Psychol Psychiatry. **39(4),** 587-594.

Grunau RE, Holsti L, Peters JWB (2006). Long-Term Consequences of Pain in Human Neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **11 (4)**, 268-275.

**H**

Haegens S, Osipova D, Oostenveld R, Jensen O (2010). Somatosensory Working Memory Performance in Humans Depends on Both Engagement and Disengagement of Regions in a Distributed Network. *Human Brain Mapping* **31 (1)**, 26-35.

Hanslmayr S, Aslan A, Staudigl T, Klimesch W, Herrmann CS, Bäuml KH (2007). Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects. *Neuroimage* **37(4)**, 1465-1473.

Haour F (2005). Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*, **12** , 195–200.

Harris JA, Harris IM, Diamond ME (2002). The Topography of Tactile Working Memory. *The Journal of Neuroscience* **21 (20)**, 8262–8269.

Hernández N, Vanegas H (2001). Encoding of noxious stimulus intensity by putative pain modulating neurons in the rostral ventromedial medulla and by simultaneously recorded nociceptive neurons in the spinal dorsal horn of rats. *Pain* **91(3)**, 307-315.

Holz EM, Glennon M, Prendergast K, Sauseng P (2010). Theta-gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. *Neuroimage*. **52(1),** 326-335.

Howe ML, Candel I, Otgaar H, Malone C, Wimmer MC (2010). Valence and the development of immediate and long-term false memory illusions. *Memory* **18(1)**, 58-75.

Hsieh J, Stone-Elander S, Ingvar M (1999). Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* **262**, 61–64.

**I**

**J**

Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage* **24 (3),** 771-779.

Jauniaux J, Deschênes SM, Jackson PL (2014). La réponse cérébrale à la douleur des autres. *Douleur et Analgésie* **27 (1),** 13-18

Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ (2003). Central Sensitization and LTP: Do Pain and Memory Share Similar Mechanisms? *Trends in Neurosciences* **26 (12)**, 696-705.

Johnson M H (2005). How Does Distraction Work in the Management of Pain? *Current Pain and Headache Reports* **9 (2)**, 90-95.

Jones, AKP (2005).The role of the cerebral cortex in pain perception. *Proceedings of the 11th World Congress on Pain,* IASP, Sydney, Australia 2005.

Julius D, Basbaum AI (2001). Molecular mechanisms of nociception, *Nature* **413**, 203-210.

## K

Kaiser J, Heidegger T, Wibral M, Altmann CF, Lutzenberger W (2007). Alpha synchronization during auditory spatial short-term memory. *Neuroreport* **18(11)**, 1129-1132.

Kawasaki M, Kitajo K, Yamaguchi Y (2010). Dynamic links between theta executive functions and alpha storage buffers in auditory and visual working memory. *European journal of neuroscience* **31**, 1683-1689.

Khoshnejad M, Fortin MC, Rohani F, Duncan GH, Rainville P (2013). Remembering the dynamic changes in pain intensity and unpleasantness: A psychophysical study. *Pain* **155 (3)**, 581-590.

Kim SS, Descalzi G, Zhuo M (2010). Investigation of Molecular Mechanism of Chronic Pain in the Anterior Cingulate Cortex Using Genetically Engineered Mice. *Current Genomics* **11 (1)**, 70-76.

Klimesch W, Schimke H, Pfurtscheller G (1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography* **5(3)**, 241–251.

Klimesch W (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews* **29**, 169–195.

Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev.* **53(1)**, 63-88.

Klingberg T, Kawashima R, Roland PE (1996). Activation of Multi-Modal Cortical Areas Underlies Short-Term Memory. *European Journal of Neuroscience* **8 (9)**, 1965-1971.

Knaepen L, Patijn J, van Kleef M, Mulder M, Tibboel D, Joosten EAJ (2012). Neonatal Repetitive Needle Pricking: Plasticity of the Spinal Nociceptive Circuit and Extended Postoperative Pain in Later Life. *Developmental Neurobiology* **73 (1**), 85-97.

Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102,** 12950–12955.

Ku Y, Bodner M, Zhou YD (2015). Prefrontal Cortex and Sensory Cortices during Working Memory: Quantity and Quality. *Neuroscience Bulletin* **31 (2)**, 175-182.

## L

La Cesa S, Tinelli E, Toschi N, Di Stefano G, Collorone S, Aceti A, Francia A, Cruccu G, Truini A, Caramia F (2014). fMRI pain activation in the periaqueductal gray in healthy volunteers during the cold pressor test. *Magnetic Resonance Imaging* **32 (3)**, 236-240.

Laferriere A, Pitcher MH, Haldane A, Huang Y, Cornea V, Kumar N, Sacktor TC, Cervero F, Coderre TJ (2011). PKM? is essential for spinal plasticity underlying the maintenance of persistent pain. *Molecular Pain* **7**, 99.

LaPrairie JL, Murphy AZ (2009). Neonatal Injury Alters Adult Pain Sensitivity by Increasing Opioid Tone in the Periaqueductal Gray. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **3**, 31.

Lara AH, Wallis JD (2015). The role of prefrontal cortex in working memory : a mini review. *Front Syst Neurosci.* **9(173)**.

Laurent B, Navez M, Nuti C (2006). *Mémorisation de la douleur*. Elsevier Masson SAS, 73-83.

Lazorthes Y (1993). *Les douleurs rebelles Evaluation et stratégie thérapeutique*. Maloine.

Legrain V, Guérit JM, Bruyer R, Plaghki L (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* **99 (1–2)**, 21-39.

Lewis-Peacock JA, Postle BR (2008). Temporary activation of long-term memory supports working memory. *J Neurosci.* **28(35)**, 8765-8771.

## M

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* **19(3)**, 1233-1239.

Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH (2004). Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage* **21(1)**, 450-455.

Mansour AR, Baliki MN, Huang L, Torbey S, Herrmann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV (2013). Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* **154(10),** 2160-2168.

Matera D, Morelli M, La Grua M, Sassu B, Santagostino G, Prioreschi G (2003). Memory distortion during acute and chronic pain recalling. *Minerva Anestesiol.* **69(10)**, 775-780.

Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior Research Methods* **44(2)**, 314-324.

May A (2009). New insights into headache: An update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol.* **5(4),** 199-209.

Meagher MW, Arnau RC, Rhudy JL (2001). Pain and Emotion: Effects of Affective Picture Modulation. *Psychosomatic Medicine* **63**, 79 –90.

Melzack R, Wall PD (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* **150(3699)**, 971-979.

Millan MJ (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. **66(6)**, 355-474.

## N

Niven CA, Brodie EE (1995). Memory for labor pain: context and quality. *Pain* **64 (2),** 387-392.

Nyberg L, Eriksson J (2016). Working Memory: Maintenance, Updating, and the Realization of Intentions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **8(2)**.

## O

Ohara S, Crone NE, Weiss N, Treede RD, Lenz FA (2004). Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasylvian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain* **110(1-2),** 318-328.

Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, Fernández G, Maris E, Jensen O (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci.* **26(28)**, 7523-7531.

## P

Palva S, Palva JM (2007). New vistas for α-frequency band oscillations. *TRENDS in Neurosciences* **30(4)**, 150-158.

Park H, Lee DS, Kang E, Kang H, Hahm J, Kim JS, Chung CK, Jiang H, Gross J, Jensen O (2016). Formation of visual memories controlled by gamma power phase-locked to alpha oscillations. *Scientific reports* **6(28092)**.

Pasternak T, Greenlee MW (2005). Working Memory in Primate Sensory Systems. *Nature Reviews. Neuroscience* **6 (2)**, 97-107.

Pearce SA, Isherwood S, Hrouda D, Richardson PH, Erskine A, Skinner J. (1990). Memory and pain: tests of mood congruity and state dependent learning in experimentally induced and clinical pain. *Pain*. **43(2)**, 187-193.

Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K (2003). The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* **97(4),** 1108-1116.

Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguière F, Michel D, Laurent B (1999). Haemodynamic Brain Responses to Acute Pain in Humans. *Brain* **122 (9)**, 1765-1780

Peyron R, Laurent B, García-Larrea L (2000). Functional Imaging of Brain Responses to Pain. A Review and Meta-Analysis. *Clinical Neurophysiology* **30 (5)**, 263-288.

Pickering G, Laurent B (2013). Mémoire de la douleur. *Douleur analg*. **26**, 38-44.

Ploner M, Bingel U, Wiech K (2015). Towards a taxonomy of pain modulations. *Trends in Cognitive Sciences* **19 (4)**, 180-182.

Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Mieron M, Nichelli P (2002). Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems? *The Journal of Neuroscience* **22 (8),** 3206-3214.

Preston SD, de Waal FBM (2002). Empathy: Its Ultimate and Proximate Bases. *The Behavioral and Brain Sciences* **25 (1),** 1-20-71.

Price DD (1999). Psychological mechanisms of pain and analgesia. (IASP, Seattle).

## Q

Quintero GC (2013). Advances in cortical modulation of pain. *Journal of Pain Research* **6**, 713-725.

## R

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997). Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate but Not Somatosensory Cortex. *Science* **277 (5328)**, 968-971.

Rainville P, Bao QVH, Chrétien P (2004). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* **118 (3)**, 306-318.

Rainville P, Doucet JC, Fortin MC, Duncan GH (2005). Rapid deterioration of pain sensory-discriminative information in short-term memory. *Pain* **110 (3)**, 605-615.

Ravel N, Chabaud P, Martin C, Gaveau V, Hugues E, Tallon-Baudry C, Bertrand O, Gervais R. (2003). Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci.* **17(2)**, 350-358.

Rhudy JL., McCabe KM, Williams AE (2007). Affective modulation of autonomic reactions to noxious stimulation. *International Journal of Psychophysiology* **63 (1)**, 105-109.

Ring C, Kavussanu M, Willoughby AR (2013). Emotional modulation of pain-related evoked potentials. *Biological Psychology* **93 (3),** 373-376.

Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F (2016). Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* **338**, 160-182.

Roediger HL, McDermott KB (1995). Creating false memories : remembering words not presented in lists. Journal of experimental psychology : learning, memory and cognition **21(4)**, 803-814.

Romo R, Salinas E (2003). Flutter Discrimination: Neural Codes, Perception, Memory and Decision Making. *Nature Reviews Neuroscience* **4 (3),** 203-218.

Roux F, Uhlhaas PJ (2014). Working memory and neural oscillations : α-γ versus θ-γ codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci.* **18(1),** 16-25.

Ruci L, Tornes J, Zelenski JM (2009). Mood-congruent false memories in the DRM paradigm. *Cognition and Emotion* **23 (6),** 1153-1165.

## S

Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, Klimesch W (2010). *Neuroscience and biobehavioural reviews* **34**, 1015-1022.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* **65(2)**, 220-231.

Seltzer SF, Yarczower M. (1991). Selective encoding and retrieval of affective words during exposure to aversive stimulation. *Pain* **47(1)**, 47-51.

Sherrington CS (1906). The integrative action of the nervous system. New Haven, CT: Yale University Press.

Siebenhühner F, Wang SH, Palva JM, Palva S (2016). Cross-frequency synchronization connects networks of fast and slow oscillations during visual working memory maintenance. *Elife* **5**.

Sinclair RJ, Burton H (1996). Discrimination of Vibrotactile Frequencies in a Delayed Pair Comparison Task. *Perception & Psychophysics* **58 (5)**, 680-692.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004). Empathy for Pain Involves the Affective but Not Sensory Components of Pain. *Science* **303 (5661)**, 1157-1162.

Spitzer B, Wacker E, Blankenburg F (2010). Oscillatory correlates of vibrotactile frequency processing in human working memory. *J Neurosci.* **30(12)**, 4496-4502.

Spitzer B, Blankenburg F (2012). Supramodal Parametric Working Memory Processing in Humans. *The Journal of Neuroscience* **32 (10)**, 3287-3295.

Spitzer B, Gloel M, Schmidt TT, Blankenburg F (2013). Working Memory Coding of Analog Stimulus Properties in the Human Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex* **24 (8)**, 2229-2236.

Spitzer B, Gloel M, Schmidt TT, Blankenburg F (2014). Working memory coding of analog stimulus properties in the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* **24(8)**, 2229-2236.

Squire LR (1986). Mecanisms of memory. *Science* **232 (4758)**, 1612-1619.

Sreenivasan KK, Curtis CE, D'Esposito M (2014). Revisiting the role of persistent neural activity during working memory. *Trends Cogn Sci.* **18(2)**: 82–89.

Staub E, Tursky B, Schwartz GE (1971). Self-control and predictability : their effects on reactions to aversive stimulation. *J Pers Soc Psychol* **18**, 157-162.

Storbeck J, Clore GL (2011). Affect influences false memories at encoding : evidence from recognition data. *Emotion* **11(4),** 981-989.

Świder K, Bąbel P (2013). The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* **154 (8)**, 1312-1317.

## T

Talairach J, Tournoux P (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers, New York, NY.

Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J (1998). Induced γ-band activity during the delay of a visual short-term memory task in Humans. *The Journal of neuroscience*, **18(11)**, 4244-4254.

Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci*. **16(3)**, 449-459.

Terry R, Brodie EE, Niven CA (2007). Exploring the Phenomenology of Memory for Pain: Is Previously Experienced Acute Pain Consciously Remembered or Simply Known? *The Journal of Pain* **8 (6)**, 467-475.

Tesche CD, Karhu J (2000), Theta oscillations indes human hippocampal activation during a working memory task. *PNAS* **97 (2)**, 919-924.

Thompson RF (1986). The neurobiology of learning and memory. *Science* **233 (4767)**, 941-947.

Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J. Neurosci*. **22**, 2748–2752.

Tracey I, Mantyh PW (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* **55 (3)**, 377-391.

Tracey I (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine* **16**, 1277–1283.

## U

## V

Van Dijk H, Nieuwenhuis ILC, Jensen O (2010). Left temporal alpha band activity increases during working memory retention of pitches. *European journal of neuroscience* **31(9)**, 1701-1707.

Valeriani M, Betti V, Le Pera D, De Armas L, Miliucci R, Restuccia D, Avenanti A, Aglioti SM (2008). Seeing the pain of others while being in pain: A laser-evoked potentials study. *NeuroImage* **40 (3)**, 1419-1428.

Villemure C, Bushnell MC (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* **95 (3),** 195-199.

Vögtle E, Barke A, Kröner-Herwig B (2013). Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* **154 (8)**, 1427-1433..

## W

Wager TD, Atlas LY (2015). The Neuroscience of Placebo Effects: Connecting Context, Learning and Health. *Nature Reviews Neuroscience* **16 (7)**, 403-418.

Waldenström et al., (2008). A longitudinal study of women's memory of labour pain—from 2 months to 5 years after the birth. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* **Volume 116, Issue 4,** 577–583.

Wall PD (1978). The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain* **101(1)**, 1–18.

Walter ET (1994). Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia, and analgesia. *Int Rev Neurobiol* **36**, 325-427.

Wang L, Gui P, Li L, Ku Y, Bodner M, Fan G, Zhou YD, Dong XW (2016). Neural Correlates of Heat-Evoked Pain Memory in Humans. *J Neurophysiol*. **115(3),** 1596-1604.

Wiech K, Ploner M, Tracey I (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences* **12 (8)**, 306-313.

Wiech K, Lin C, Brodersen KH, Bingel U, Ploner M, Tracey I (2010). Anterior Insula Integrates Information about Salience into Perceptual Decisions about Pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* **30 (48)**, 16324-16331.

Wilsch A, Obleser J (2016). What works in auditory working memory ? A neural oscillations perspective. *Brain Res.* **1640(Pt B)**, 193-207.

Will BE, Schmitt P, Dalrymple-Alford JC (1985). Brain Plasticity, Learning, and Memory. *Advances in Behavioral Biology* Volume **28,** 1-11**.**

Woolf CJ, Salter MW (2000). Neuronal plasticity : increasing the gain of pain. *Science* **288 (5472),** 1765-1769.

Wunsch A, Philippot P, Plaghki L (2003). Affective Associative Learning Modifies the Sensory Perception of Nociceptive Stimuli without Participant's Awareness. *Pain* **102 (1-2),** 27-38.

**X**

**Y**

Yi M, Zhang H (2011). Nociceptive Memory in the Brain: Cortical Mechanisms of Chronic Pain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* **31 (38),** 13343-13345.

**Z**

Zhou YD, Fuster JM (1996). Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **93(19)**, 10533-10537.

Zhou M, Gebhart GF(1990).Spinal cholinergic and monoaminergic receptors mediate descending inhibition from the nuclei reticularis gigantocelluaris and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res.* **535**, 67-78.

Zhou M, Gebhart GF (1997). Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *Journal of Neurophysiology* **78**, 746–758.

Zigmond AS, Snaith RP (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **67**, 361–370.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Etude D : Texte à mémoriser par les sujets (version féminine)

Nathalie, qui avait passé toute son enfance en France, vivait en Chine depuis quelques mois. Elle avait découvert ce pays dix ans auparavant. A l'époque, ce voyage l'avait fasciné c'est pourquoi elle avait décidé de s'y installer définitivement. Elle était à présent interprète auprès d'une société d'import-export. Elle se sentait épanouie dans cette nouvelle vie et s'était, selon elle, habituée aux coutumes du pays. Même si parfois son éloignement géographique lui était pénible car elle ne voyait que trop rarement sa famille qui lui manquait. Depuis quelques jours, elle avait de violentes crampes dans le ventre et des lourdeurs dans l'estomac. Elle était en effet très inquiète car elle avait appris que son cousin venait d'avoir un accident de voiture grave et qu'il était dans le coma. A cette nouvelle, elle s'était effondrée et ne faisait que repenser à tous les moments qu'ils avaient vécus tous les deux. Quand elle était plus jeune, elle adorait passer ses vacances avec lui dans leur grande maison familiale à la campagne. Son cousin était un garçon très sociable et rieur qui aimait faire des blagues à toute la famille. Depuis qu'elle avait appris cette nouvelle, elle était démoralisée et facilement irritable. Elle était obsédée par les images de son cousin en imaginant son accident, et était très angoissée. Elle décida de se rendre à l'agence de voyage pour réserver un billet d'avion et rentrer en France. Sa joie fut immense lorsqu'on lui proposa un billet pour le surlendemain. Elle sortit de l'agence tranquillisée et heureuse à l'idée de retrouver rapidement son cousin. Malheureusement sa joie fut de courte durée car elle trébucha et heurta violemment son pied contre le trottoir. Quand elle se releva et posa son pied à terre, elle hurla comme si elle avait reçu une décharge électrique. La sensation était intense et sourde, son cœur se mit à battre très fort et elle faillit avoir un malaise. Elle s'assit sur le trottoir pendant que des passants ramassaient toutes ses affaires éparpillées. Elle se sentait vraiment oppressée et se mit à pleurer. Elle prit alors un taxi jusqu'à l'hôpital le plus proche. L'auscultation la fit terriblement souffrir et le médecin confirma que sa cheville était fracturée en plusieurs endroits. Elle se trouvait donc dans une situation insupportable et obsédante car elle devait rester alitée pendant plusieurs semaines. Après lui avoir posé un plâtre, le médecin lui programma ses futurs rendez-vous. Malgré les calmants, les pulsations qu'elle ressentait dans la cheville étaient insoutenables. Cette situation lui pesait énormément, et plus elle y pensait plus elle était déprimée. En fin de journée, une ambulance la ramena chez elle. Elle était rassurée de retrouver son domicile et soulagée de pouvoir joindre sa famille. En ouvrant sa porte, elle se rendit compte que la sensation de tiraillement dans la jambe était encore très forte. Elle s'allongea sur son canapé, épuisée, la tête prise dans un étau. A ce moment-là, elle

reçut un appel de sa tante lui annonçant que son cousin était sorti du coma et qu’il était hors de danger.

## Annexe 2 : Etude D : « Unités-idées » créées à partir du texte

| "Unités-idées" | Valence |
|---|---|
| passé toute son enfance en France | **neutre** |
| vivait en chine depuis quelques mois | **neutre** |
| douverte du pays 10 ans auparavant | **neutre** |
| ce voyage l'avait fasciné | **positive** |
| décidée de s'y installer | **positive** |
| était interprète | **neutre** |
| société import-export | **neutre** |
| elle se sentait épanouie | **positive** |
| habituée aux coutumes du pays | **positive** |
| son éloignement géographique lui était pénible | **émotion** |
| sa famille qui lui manquait | **émotion** |
| elle avait de violentes crampes | **physique** |
| des lourdeurs dans l'estomac | **physique** |
| Elle était en effet très inquiète | **émotion** |
| qu'il était dans le coma | **émotion** |
| elle s'était effondrée | **émotion** |
| repenser à tous les moments (idée de nostalgie) | **émotion** |
| elle adorait passer ses vacances | **positive** |
| Son cousin était un garçon très sociable et rieur | **positive** |
| aimait faire des blagues | **positive** |
| Depuis qu'elle avait appris cette nouvelle, elle était démoralisée | **émotion** |
| facilement irritable | **émotion** |
| obsédée par les images de son cousin en imaginant son accident et très angoissée | **émotion** |
| l'agence de voyage pour réserver un billet | **neutre** |
| rentrer en France | |
| Sa joie fut immense lorsqu'on lui proposa un billet pour le surlendemain | **positive** |
| l'agence tranquillisée et heureuse | **positive** |
| elle trébucha | **physique** |
| heurta violemment son pied | |
| posa son pied à terre et hurla | **physique** |
| décharge électrique | |
| La sensation était si intense et sourde | **physique** |
| son cœur se mit à battre très fort | |
| elle faillit avoir un malaise | |
| s'assit sur le trottoir | **neutre** |

| | |
|---|---|
| des passants ramassaient toutes ses affaires | |
| Elle se sentait vraiment oppressée | **émotion** |
| se mit à pleurer | |
| Elle prit alors un taxi jusqu'à l'hôpital le plus proche | **neutre** |
| L'auscultation la fit terriblement souffrir | **physique** |
| sa cheville était fracturée | |
| situation insupportable et obsédante | **émotion** |
| devait rester alitée | |
| posé un plâtre | **neutre** |
| futurs rendez-vous | |
| les pulsations qu'elle ressentait dans la cheville étaient insoutenables | **physique** |
| Cette situation lui pesait énormément, et plus elle y pensait plus elle était déprimée | **émotion** |
| En fin de journée | **neutre** |
| une ambulance la ramena chez elle | |
| retrouver son domicile | **positive** |
| soulagée de pouvoir joindre sa famille | |
| sensation de tiraillement | **physique** |
| tête prise dans un étau | **physique** |
| elle reçut un appel de sa tante | **positive** |
| cousin était sorti du coma | |
| hors de danger | |

## Annexe 3 : Article soumis dans Plos One

# Hyperalgesia when observing 'painful' images correlates with enhanced vegetative responses

A Chapon[1,2¶], C Perchet[1,2¶], L Garcia-Larrea[1,2¶], M Frot[1,2¶]

[1] NeuroPain lab, Neurosciences Research Center of Lyon, INSERM U1028, Lyon, France

[2] University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Corresponding author

Email: anaischapon@hotmail.com (AC)

¶These authors contributed equally to this work

## Abstract

The mere observation of someone being touched by objects can enhance activity in second sensory areas; when such contact appears painful, it can also enhance pain perception. Such 'vicarious hyperalgesia', has been characterized in terms of cortical activity, but not through markers of vegetative arousal, nor has it been disentangled from the effect of body contact *per se*. Here, we assessed in normal volunteers the changes in pain reports and vegetative sympathetic responses (SSR) to electric shocks under three conditions: (i) observing painful contact between the body and a harmful object; (ii) observing non-painful contacts when the contacting item was replaced by a non-harmful object, and (iii) observing a control scene where the object and the body part were not in contact. Despite the intensity of electric shocks being kept constant, significant hyperalgesia was induced when observing 'painful' pictures, which enhanced concomitantly pain ratings and vegetative responses, and speeded up vegetative response times. These effects disappeared altogether when observing a control scene, but also when observing non-painful body contacts, suggesting that seeing actual or potential pain was a critical trigger of hyperalgesia, whereas contact *per se* was not. Results support a valence-by-arousal modulation of pain, whereby early limbic responses triggered by observing painful images may increase the arousal value and associated vegetative responses of subsequent shocks, thus biasing perception toward more painful levels. Such close link between changes in vegetative responses and subjective pain reports highlights the importance of modulating vegetative reactions when treating chronic pain.

# Introduction

Pain perception is sensitive to the context where the pain occurs. While deflecting attention toward something else can decrease pain sensations, observing someone else suffering can enhance our own pain [1-3] and decrease pain tolerance. This effect, sometimes called “compassionate hyperalgesia” or “vicarious pain”, is considered independent from mere unpleasantness or disgust, since stimuli with high unpleasantness value but not related to human pain failed to modulate pain perception [2]. Cortical activities related to this induced hyperalgesia appear to start late after the painful stimulus (around 300 ms) and may be sustained by high-order polymodal areas such as prefrontal and perigenual cortices [2, 4] suggesting a process distinct from attention, which develop much earlier, around 50-200 ms post-stimulus [5-9]. High-order polymodal areas were also shown to be involved when pain reports changed due to beliefs or expectations, suggesting that perceiving a stimulus as painful depends heavily on the contextual significance of the stimulus [10], and that initial pain percepts can be profoundly modified by internal states [11-13]. Conscious pain perception is correlated with vegetative reactions mainly arising from sympathetic-mediated changes such the skin sympathetic response (SSR) [14]. Such vegetative reactions are objective signals that covary with both subjective pain perception and brain activity [15], and represent reliable indexes of pain-related arousal that the subject cannot manipulate voluntarily. Despite the fact that such vegetative responses are controlled by the same high-order areas involved in empathy-induced hyperalgesia, in particular ventromedial prefrontal structures [9,16], the SSR has never been studied in the context of hyperalgesia-evoking paradigms. Indeed, although some investigators have assessed skin vegetative reactions to the observation of other people’s pain [17] or correlated such reactions with those triggered by actual pain [18], no previous study, to the best of our knowledge has investigated *simultaneously* the correlates between vegetative reactions and concomitant pain perception while observing painful, or non painful scenes.

The present study focused on the relation between the vegetative and perceptual correlates during presentation of a first-person validated set of pictures representing body parts in contact with harmful or non-harmful objects [19]. To ensure that any perceptual and vegetative modulations were specifically induced by the painful quality of the images, rather than by the mere observation of object-to-body contacts [20], the present study integrated a control set of pictures identical to the ‘painful’ images, but with a non-aggressive object taking the place of the painful one (e.g. a feather replacing a hammer). This allowed to show that the specific watching of pain-depicting pictures (but not of non-painful body contacts) increased

arousal reactions and enhanced vegetative responses to nociceptive electric shocks, in correlation with a hyperalgesic bias toward amplified painful levels.

# Methods

## Subjects

Fourteen healthy volunteers (9 women) aged 18 - 28 years (mean= 22 SD = 2.4) participated to the study. No subject was suffering acute or chronic pain, or was under treatment with painkillers, antidepressants or psychotropic drugs during the experiment. No participant had neurologic or psychiatric disorders. Each subject was informed of the procedure established in the experience, according to the Declaration of Human Rights (Helsinki 1996) and could discontinue the experiment at any moment.

## Stimuli

### Pictures

A series of 96 color pictures were presented via the Presentation® software. Sixty-four of the images were selected from the validated data set used in Jackson et al. in 2005 [17]. These images show a potentially aggressive object (a knife, a hammer, a saw, etc.) either in direct contact with a human body part ("painful contact" (P), n=32 images) or at a distance from, and not interacting with, the same body segment ("non-contact" (NC), n=32 images) (Fig 1). "Painful contact" pictures were validated on the basis of pain intensity ratings of 20 independent subjects (Jackson and Decety, unpublished data). In addition, a third data set was constructed by digital manipulation of the "painful" images to replace the aggressive object by a non-aggressive element (a feather, a pencil, a flower) which touched the body segment ("non-painful contact" (NP) n=32 images). All pictures were perfectly matched in terms of physical characteristics, so that for each "painful contact" image there were corresponding "non-painful contact" and "no contact" pictures of identical size, colour, aggressive element and body segment.

**Fig 1**. Sample pictures corresponding to a painful situation (P), non-painful contact (NP), and non-contact (NC). All pictures depicted human limbs, each 'painful' picture had one 'non-painful' and one 'no contact' corresponding photos, and each participant was presented an equal number of the three modalities.

Each experimental run included the three types of images (P, NP, NC), presented in pseudo-random order (examples of images are illustrated in Fig 1). To avoid persistence of vision, a 'mask' was presented at the end of each image, constructed by randomly intermixing its own pixels (see below, experimental procedure).

### Electrical stimuli

Electrical stimuli were delivered to the hand through ring electrodes placed on the thumb with the cathode proximal. The stimuli were generated by an IRES-600 stimulator (Micromed©, Macon, France) and consisted of monophasic constant current pulses of 100 µs duration. Pulse intensity was kept stable during the whole experiment; its intensity was adjusted in each subject previous to the experiment. Using the method of limits, intensity was increased to a level corresponding subjectively to a "pricking, tolerable but unpleasant sensation". The lowest intensity giving rise to this type of sensation at least 3 times was qualified as "nociceptive threshold", and used subsequently during the experiment (mean threshold = 11.7 ± 4.9 mA).

## Measure of skin sympathetic response (SSR)

The SSR of each subject was recorded using two electrodes with a diameter of 100 mm, localized respectively on the palm and the dorsum of the left hand, previously cleaned with pumice. The signal was continuously recorded, amplified x50, 000 and band-pass filtered (non-phase shifting –3 dB cutoff at 0.1–100 Hz; 12dB rolloff slope) using Neuroscan® software and written to hard disk to be processed offline. To allow time-locked averaging digital triggers were

sent to the computer simultaneous with each picture presentation, with different labels according to the type of image.

## Experimental procedure

Subjects sat in front of a computer screen. After installation of electrodes for stimulation and recording, they received instructions and their nociceptive threshold to shocks was obtained. Subjects were informed that a series of images would be presented on the screen, that they would be coupled to electric shocks; that they should pay attention to both visual and somatic stimuli and rate the intensity of the latter by drawing a mark with a pencil on a horizontal unmarked 10 cm line. Subjects were not informed that the intensity of stimulation would remain constant during the experiment.

Three consecutive series were presented to each subject, each series containing images of the three types (Painful (P), Non-Painful (NP) and Non-contact (NC)) presented in random order. Pictures were visible during 400 ms, followed by a 1500 ms mask constructed by randomly intermixing the image own pixels, and then by a black screen lasting 10,400 ms. An electric shock was delivered at the end of each picture presentation between 400 and 600 ms after the beginning of the mask.

Subjects evaluated the intensity of the electric stimulation by drawing a mark on a horizontal line corresponding to a visual analogue scale (VAS). The line (10 cm long) was marked “no sensation” on its left end, “maximal pain” on its right end. The indications drawn by the participants after each shock allowed therefore estimating their subjective perception level relative to the two marks pre-defined on the line. In 2 of the 3 runs, the subject was asked to rate the sensation immediately after the electrical stimulus (‘immediate rating’ condition), while in the other (chosen randomly) the intensity estimates were provided 3 seconds later (‘delayed rating’ condition). Several training trials were performed to let subjects learn how to use the rating scale. To minimize disruption of the SSR due to other external stimuli, each subject wore earplugs during the entire experiment. Fig 2 outlines graphically the experimental procedure.

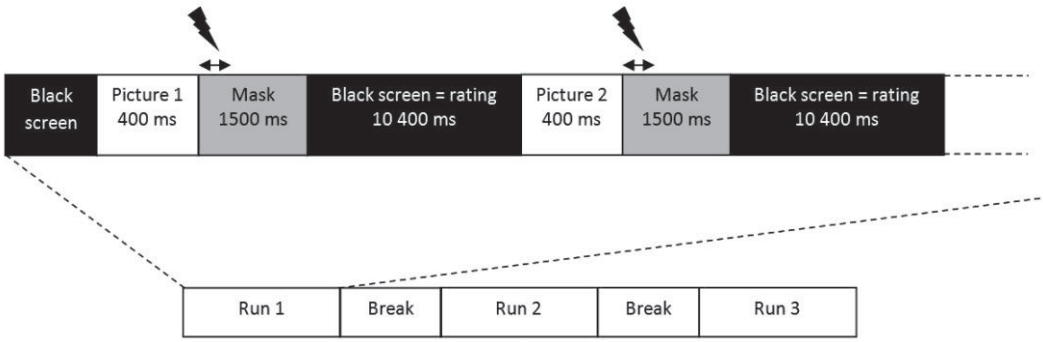



**Fig 2.** Schematic representation of the stimulation protocol. Each run consisted of 30 or 33 pictures, separated from each other by a black screen allowing the subject to rate the intensity of the stimulation received just after the occurrence of the image.

## Data analysis

### Behavioral data

Ratings collected during the experiment (measured in centimeters from the leftmost end of the scale) were grouped according to the type of the picture presented, and analyzed statistically using Statview® and Prism® softwares. Data on perceptive ratings underwent 2-way, repeated-measures analysis of variance (RM-ANOVA) with "Condition" (P *vs.* NP *vs.* NC) and "rating delay" (immediate *vs* delayed) as factors. When appropriate, the Geisser-Greenhouse (G-G) procedure was applied to correct degrees of freedom. A level of $p<0.05$ after correction was accepted as statistically significant.

### Sympathetic Skin Response (SSR)

Analysis of SSR was made through NeuroScan® software. The continuous signal was cut into epochs of 15200 ms (from 200 ms before the appearance of the image to 15000 ms post-stimulus) and averaged according to picture type (P, NP and NC) for each subject. For illustration purposes, grand-averages of SSR of all subjects were computed for each picture type; however, statistical analysis were performed on individual (ie not grand-averaged) data.

Amplitudes and latencies of the SSR peak components were measured trial by trial. The two main components considered were labeled respectively “C1” (the first negative deflection peaking at about 3000 ms) and “C2” (correspond to the first positive deflection of SSR peaking at about 5000 ms) (Fig 3).

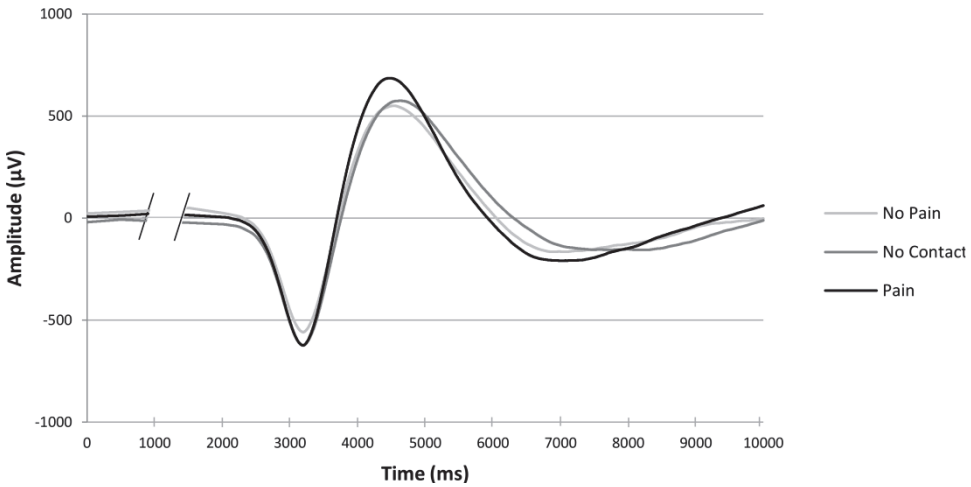



**Fig 3.** Electrodermal response average elicited in the painful (P), non painful (NP) and no contact (NC) conditions. For illustration purposes, plots of SSR were realigned so that the first component C1 corresponds to the time 3000 of the plot.

Amplitude and latency values were each submitted to a one-way repeated-measures ANOVA, (Statview©) with ‘image type’ (P, NP and NC) as within subject factor. When appropriate, the Geisser-Greenhouse (G-G) procedure was applied to correct degrees of freedom. A level of $p<0.05$ after correction was accepted as statistically significant. Post-hoc comparisons (Bonferroni) were performed when ANOVA yielded significant main results.

Linear and non-linear correlations between subjective ratings and SSR amplitudes were calculated using Statview© software, both on the whole data set and separately in data from each subject. In text and tables, values are given as means ± SEM.

# Results

## Behavioral data

Two-way analysis of variance showed a significant effect of image type on the pain ratings to electrical shocks ($F_{(2,12)} = 4.834$ ; $p = 0.0279$), with no significant effect of delay ($F_{(1,12)}=1.689$ ; ns) , and no interaction ($F_{(2,12)}=1.087$; ns) (Fig 4). A pre-defined contrast between ratings to painful *versus* non-painful + non-contact pictures showed significantly higher intensity ratings for shocks that followed pain-depicting images (4.16 ± 1.72 *versus* 3.68 ± 1.67; $F_{(2,12)} = 8.792$ ; $p = 0.0123$). Intensity ratings to painful pictures were significantly higher from than non-painful and non-contact pictures (p= 0.004 and p=0.029 respectively). No significant difference emerged when comparing the two types of non-painful pictures (no-contact: 3.82 ± 1.69 *versus* non-painful contact 3.55 ± 1.63; $F_{(1, 12)} =0.876$; ns).

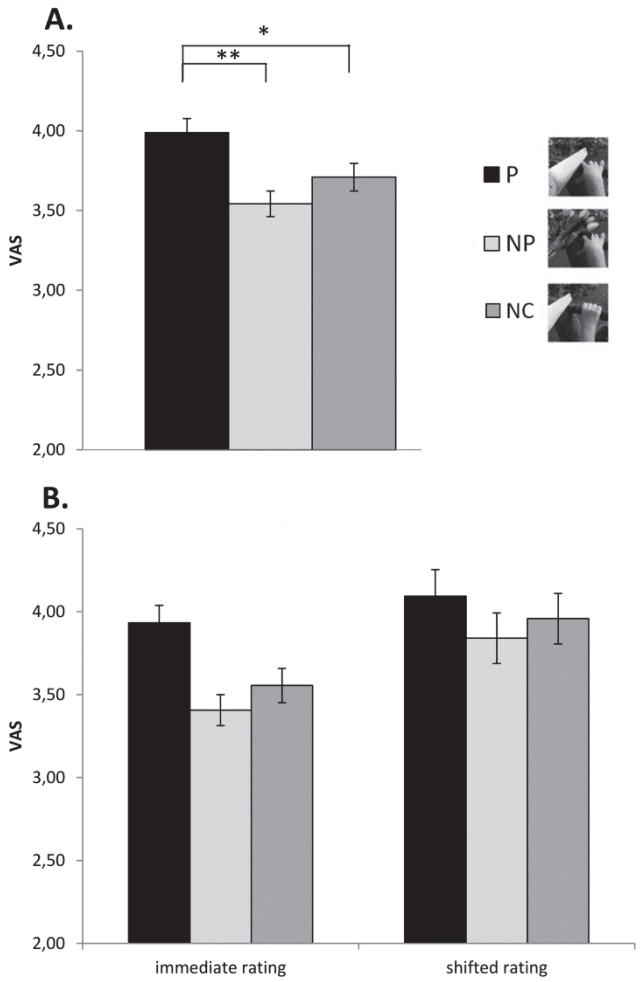
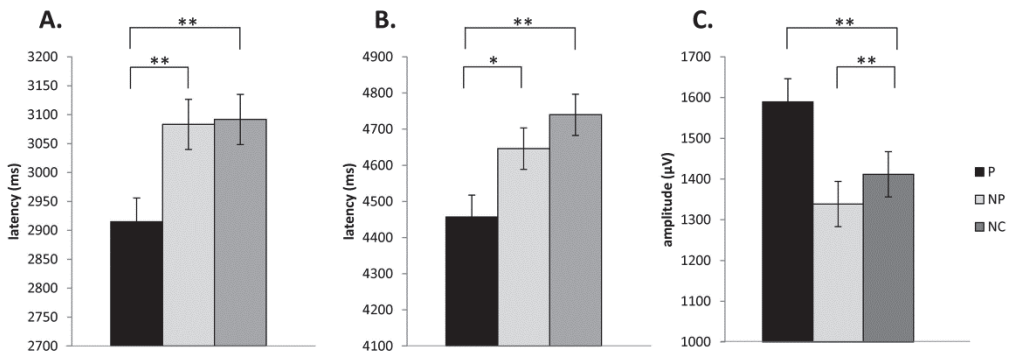


**Fig 4.** Behavioral results. A. Mean rating of shock intensity following 'painful' pictures (P), no painful pictures with contact (NP) and no painful pictures without contact (NC) B. Comparison of intensity ratings for the three different picture types depending on the rating mode (immediate or shifted three seconds). * p < 0.05




## SSR amplitudes and latencies

The SSR peak-to-peak amplitude was significantly affected by the picture type ($F_{(2,12)}$ = 7.911 ; p = 0.0023). Bonferroni analyses showed SSR amplitude to be significantly enhanced when shocks were delivered in connection with painful pictures, relative to both non painful contact ($t_{(2,12)}$ = 3.628, $p$ = 0.0013) and no contact pictures ($t_{(2,12)}$ = 3.226, $p$ = 0.0036), while no difference was shown between the two latter conditions (Fig 5).

**Fig 5. A.B.** Comparison of latency means obtained by SSR recording depending on the picture type presented for the first (A) and the second (B) SSR components. **C.** Peak to peak of C1 – C2 amplitude means obtained by electrodermal response recording depending on the picture type presented. * p < 0.05; ** p < 0.01.

ANOVA also showed a significant effect of the type of pictures on the latencies of the C1 and C2 components of the SSR (for C1: $F_{(2,24)}$ = 6.410 ; $p$ = 0.0091 with the following gradient: painful < non painful contact = no contact; for C2 : $F_{(2,24)}$ = 8.501 ; $p$ = 0.0022; with gradient painful < non painful contact = no contact) (Fig 5).

## Relationship between behavioral results and SSR

When the three types of images were pooled together, no significant correlation was obtained between subjective ratings to shocks and SSR amplitudes at the group level (r=0.149, r=0.08), and at the individual level a significant positive correlation was observed in two subjects only. When the three types of images were considered separately, a significant correlation between pain ratings and SSR values was observed for painful pictures only (p=0.0003); with a correlation coefficient that remained small (r=0.2). No significant correlation emerged for non-painful or non-contact pictures (Fig 6).

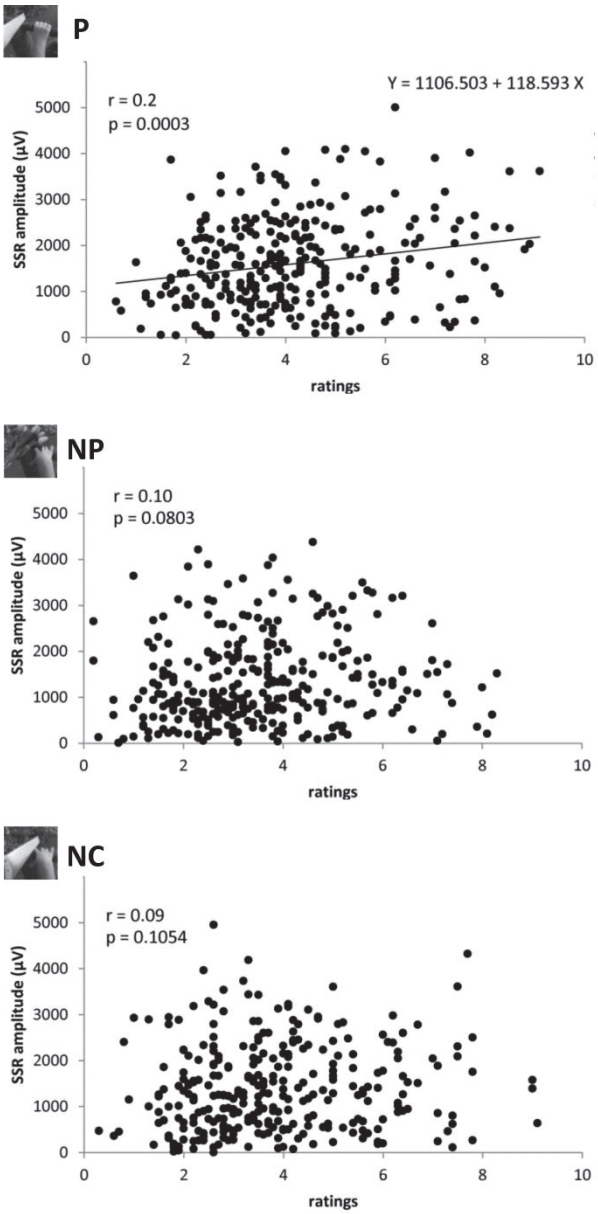


**Fig 6.** Relationship between peak to peak amplitude of SSR and rating for each stimulation. SSR amplitude showed a weak but significant positive correlation with ratings in the 'painful picture' (P) condition only.

## Discussion

This study confirms that a significant experimental hyperalgesia can be triggered by the mere observation of images depicting pain. Of notice, the images suggesting pain in this study were much less aggressive than in most previous studies, which in general depicted actual pain in suffering persons [1, 2, 4, 21, 22, 23]. The present results underscore the robustness of hyperalgesia driven by pain observation. They also indicate that the pain-enhancing effect was immediate, suggesting that behavioral hyperalgesia emerged from a very rapid bias in the perceptual encoding of the stimulus, less than 1 sec following the shock, and was not the result of a later (retrospective) bias in memory recollection. This is consistent with electrophysiological results showing that enhancement of pain ratings while seeing pain images are associated with EEG changes at 300-500 ms after stimulus. A critical distinctiveness of the present study was the introduction of a second control condition depicting non-painful contact, which had never been used before in this context. Such control condition appeared essential to us, since the mere observation of body parts contacted by objects is able to activate sensory and emotional brain areas [24 – 26], and this may have represented a confounding factor in previous studies on vicarious [2, 3, 19, 21]. This study is, to the best of our knowledge, the first which explicitly disentangles painful from non-painful contact, hence demonstrating that actual or potential pain in the picture definitely appears as the critical factor triggering hyperalgesia, whereas contact *per se* is not.

The magnitude of the hyperalgesia effect, as reflected by an increase of subject's ratings, could not be directly compared with some of the previous studies [1, 3] because of lack of access to non-transformed raw data in them. It was in the average smaller than in two other reports from our laboratory [2, 4] (19.5% vs 12.7%), but much higher than that observed in a previous study using a similar set of images [22]. The magnitude of the effect probably depends on both the type of image viewed and the empathic predisposition of the observer [3]. Quantitatively smaller effects may be expected when showing relatively 'soft' images like the ones in the present study, much less aggressive than traditional IAPS pictures depicting bloody

bodies, wounds, burns, etc. Proportionality between the magnitude of observed pain and that of provoked hyperalgesia is not clearly established yet, but preliminary data suggest that such relation might exist (unpublished data), and our results would be in accordance with this notion.

Pictures depicting painful contacts significantly influenced vegetative reactions, producing an earlier and larger SSR response. The SSR effector limb is a sympathetic noradrenergic pathway originating in the posterior hypothalamus, descending via the intermedio-lateral cell column and, after synapse in paravertebral ganglia, to the sweat glands via unmyelinated cholinergic C-fibers. The SSR is an important component of the orienting response, and its amplitude is a good reflex of the arousal reaction triggered by the stimulus [27]. This autonomic response is modulated by a set of cortical areas belonging to the limbic / paralimbic systems, including the perigenual cingulate, insular, ventromedial and orbitofrontal cortices [15-16] and therefore emotional modulation of SSR to our pictures was an expected result [28-30]. Independent of their arousal value, the intrinsic *content* of the pictures (i.e. the fact that some of them explicitly depicted a painful situation) is likely to have modulated the effect of the ensuing electric shock. SSR magnitude correlated positively with pain ratings in the painful picture condition, exclusively ($p<0.003$), but although the correlation was significant its associated coefficient was low ($r=0.2$). The great internal variability of SSR values (SD / mean = 0.62) probably contributed to such low correlation, since for a given pain score there was a huge dispersion of possible SSR magnitudes.

Since both pain ratings and SSR magnitude are sensitive to the arousal value of a stimulus, a simple model would postulate that increased arousal to 'pain pictures' was responsible for the enhancement of both. Such a simple model finds, however, several difficulties: first, it has been shown that pictures with strictly matched levels of arousal may induce very different levels of pain perception if their contents differ [2]; second, enhanced arousal can also induce a *decrease* in pain ratings, for example when using erotic images [21, 31, 32]. Therefore, although picture-induced arousal may have contributed to increase SSR and pain, it can hardly be considered as the exclusive cause. Independent of their arousal value, the intrinsic *content* of the pictures (i.e. the fact that some of them explicitly depicted a painful situation) is likely to have modulated the effect of the ensuing electric shock. Limbic structures influencing emotional perception, such as the amygdala, temporal pole or anterior insula, can respond very rapidly, in less than 300 ms, to complex visual stimuli [33-35]. Early limbic responses have been shown to detect unconscious relationships between stimuli [35], and can

therefore condition the appraisal of subsequent sensory input. We can hypothesize that pain-depicting pictures induced a change in the subsequent response to shocks arriving 400-600 ms later (approximate time between picture presentation and electrical shock stimulation in this protocol). Such response bias may have endowed electric shocks with higher arousal values when coming after painful images, hence increasing SSR and biasing perception toward more painful levels.

## Conclusion

This study not only corroborates results from previous experiments describing vicarious facilitation of painful stimuli by the observation of pain in others, but also that such pain enhancement was associated with faster and enhanced vegetative reactions. Observing images in which the aggressive object had been replaced by a harmless contact with the body did not have any perceptual or vegetative effect, thus demonstrating that the painful contents of the images was the critical factor triggering vicarious hyperalgesia.

## Acknowledgments

This work was supported by a grant from Rhône-Alpes region (ARC-2 Qualité de vie et vieillissement)., the French Society for Pain Evaluation and Therapy (Translational Research Grant 2012-14), and the Labex CORTEX (ANR-11-LABX-0042; ANR-11-IDEX-0007)

## References

1. Wunsch A, Philippot P, Plaghki L. (2003). Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without participant's awareness. *Pain* 102(1-2), 27-38.

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

3. Loggia ML, Mogil JS, Bushnell MC. (2008). Empathy hurts: compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception. *Pain* 136(1-2), 168-176.

4. Godinho F, Faillenot I, Perchet C, Frot M, Magnin M, Garcia-Larrea L. (2012). How the pain of others enhances our pain: searching the cerebral correlates of 'compassional hyperalgesia'. *Eur J Pain* 16(5), 748-759.

5. Arendt-Nielsen L, Anker-Møller E, Bjerring P, Spangsberg N. (1990). Onset phase of spinal bupivacaine analgesia assessed quantitatively by laser stimulation. *Br J Anaesth* 65(5), 639-642.

6. Garcia-Larrea L, Peyron R, Laurent B, Mauguière F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* 8(17), 3785-3789.

7. Legrain V, Guérit JM, Bruyer R, Plaghki L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* 99(1-2), 21-39.

8. Ohara S, Crone NE, Weiss N, Treede RD, Lenz FA. (2004). Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasylvian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain* 110(1-2), 318-328.

9. De Pascalis V, Cacace I, Massicolle F. (2008). Focused analgesia in waking and hypnosis: effects on pain, memory, and somatosensory event-related potentials. *Pain* 134(1-2), 197-208.

10. Wiech K, Lin CS, Brodersen KH, Bingel U, Ploner M, Tracey I. (2010). Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci* 30(48), 16324-16331.

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

12. Grant JA, Courtemanche J, Rainville P. (2011). A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain* 152(1), 150-156.

13. Garcia-Larrea L, Peyron R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 154 Suppl 1, 529-543.

14. Chapman CR, Nakamura Y, Donaldson GW, Jacobson RC, Bradshaw DH, Flores L, Chapman CN. (2001). Sensory and affective dimensions of phasic pain are indistinguishable in the self-report and psychophysiology of normal laboratory subjects. *J Pain* 2(5), 279-294.

15. Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Musso F, Wittsack HJ, Stoermer R, Saleh A, Schnitzler A, Winterer G. (2009). Fluctuations in electrodermal activity reveal variations in single trial brain responses to painful laser stimuli--a fMRI/EEG study. *Neuroimage* 44(3), 1081-1092.

16. Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Trimble MR, Dolan RJ. (2004). Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a "default mode" of brain function. *Neuroimage* 22(1), 243-251.

17. Forgiarini M, Gallucci M, Maravita A. Racism and the empathy for pain on our skin. Front Psychol. 2011 May 23;2:108. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00108.

18. Hein G, Lamm C, Brodbeck C, Singer T. Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. PLoS One. 2011;6(8):e22759. doi: 10.1371/journal.pone.0022759.

19. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. (2005). *Neuroimage* 24(3), 771-779.

20. Keysers C, Wicker B, Gazzola V, Anton JL, Fogassi L, Gallese V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron* 42(2), 335-346.

21. de Wied M, Verbaten MN. (2001). Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain* 90(1-2), 163-172.

22. Vachon-Presseau E, Martel MO, Roy M, Caron E, Jackson PL, Rainville P. (2011). The multilevel organization of vicarious pain responses: effects of pain cues and empathy traits on spinal nociception and acute pain. *Pain* 152(7), 1525-1531.

23. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): technical manual and affective ratings. Gainsville, Florida: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida; 2001.

24. Blakemore SJ, Bristow D, Bird G, Frith C, Ward J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain* 128(Pt 7), 1571-1583.

25. Schaefer M, Xu B, Flor H, Cohen LG. (2009). Effects of different viewing perspectives on somatosensory activations during observation of touch. *Hum Brain Mapp* 30(9), 2722-2730.

26. Rizzolatti G, Craighero L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27, 169–192.

27. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. (2003). Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* 13(4), 256-270.

28. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30(3), 261-273.

29. Lang PJ, Bradley MM and Cuthbert BN. (1998). Emotion and motivation: measuring affective perception, *J. Clin Neuro-physiol* 15 (5), 397.

30. Brouwer AM, van Wouwe N, Mühl C, van Erp J, Toet A. (2013). Perceiving blocks of emotional pictures and sounds: effects on physiological variables. *Front Hum Neurosci* 7, 295.

31. Meagher MW, Arnau RC, Rhudy JL. (2001). Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosom Med.* **63(1)**, 79-90.

32. Rhudy JL, McCabe KM, Williams AE (2007). Affective modulation of autonomic reactions to noxious stimulation. *Int J Psychophysiol.* **63(1),** 105-109.

33. Krolak-Salmon P, Hénaff MA, Isnard J, Tallon-Baudry C, Guénot M, Vighetto A, Bertrand O, Mauguière F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Ann Neurol* 53(4), 446-453.

34. Krolak-Salmon P, Hénaff MA, Vighetto A, Bertrand O, Mauguière F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in human. *Neuron* 42(4), 665-676.

35. Chaumon M, Hasboun D, Baulac M, Adam C, Tallon-Baudry C. (2009). Unconscious contextual memory affects early responses in the anterior temporal lobe. *Brain Res* 1285, 77-87.