Étude des altérations des fibres thermonociceptives Aδ dans le vieillissement chez l'Homme

Louise Trocmet

▶ **To cite this version:**

Louise Trocmet. Étude des altérations des fibres thermonociceptives Aδ dans le vieillissement chez l'Homme. Neurosciences. Université de Strasbourg, 2023. Français. NNT : 2023STRAJ107 . tel-04461620

HAL Id: tel-04461620
https://theses.hal.science/tel-04461620

Submitted on 16 Feb 2024

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives UMR 7364

Équipe Neurophysiologie et Neuropsychologie du Vieillissement Normal et Pathologique,

Thèse de doctorat

Présentée par

Louise TROCMET

Soutenue le : 21 décembre 2023

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

Discipline Sciences de la Vie et de la Santé / Spécialité Neurosciences

Étude des altérations des fibres thermonociceptives Aδ dans le vieillissement chez l'Homme

THÈSE dirigée par :
Mr André DUFOUR Professeur, CNRS/Université de Strasbourg
Mr Olivier DESPRÉS Professeur, CNRS/Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :
Mr Jacques JONAS, Professeur, Praticien Hospitalier, Nancy
Mme VAN DER MEULEN Marian, Professeur, University of Luxembourg

AUTRES MEMBRES DU JURY :
Mr Éric SALVAT, Professeur, Praticien Hospitalier, Université de Strasbourg
Mme TORTA Diana, Professeur, Université de Louvain

REMERCIEMENTS

En ce moment significatif de l'achèvement de ma thèse, je souhaite remercier ceux qui ont contribué à ce travail et à mon développement professionnel et personnel.
Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement mes encadrants, le Professeur André Dufour et le Professeur Olivier Després. Votre expertise, vos conseils avisés et vos encouragements ont été déterminants pour la finalisation de ce travail de thèse. Vous avez guidé mes premiers pas dans la recherche, et pour cela, je vous suis profondément reconnaissante. Je remercie également Ségolène Lithfous pour ses conseils précieux et son aide constante. Son esprit critique a enrichi mon travail et m'a aidé à affiner ma réflexion.

Un merci particulier à Julia, une collègue talentueuse qui est devenue une amie fidèle. Ton amitié et ta collaboration ont été une source de réconfort et d'inspiration. Tes idées, ton aide constante et ton soutien moral ont été une grande source de motivation. Caresses à Gaston et Paulette !
À tous les doctorants, Élisa, Simon ; tous les stagiaires de licence ; de master 1 et de master 2 qui ont contribué, de près ou de loin, à ce travail et à toutes les personnes qui se sont volontairement impliqués dans les expériences, votre participation et votre engagement ont été moteurs pour cette recherche.

Un immense merci à Martin mon amoureux (et à Archibald et à Gisèle, mes potichats), ton amour, ta patience et ton soutien inconditionnel ont été ma forteresse. Merci d'avoir été aussi présent et disponible et drôle et d'avoir cuisiné et d'avoir réfléchi avec moi.

À ma famille, pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et leur foi en moi, même lorsque j'en doutais. Ils ont été mon ancre et mon encouragement, me rappelant constamment de quoi je suis capable.

Et à mes amis : Paul, Laura, Thomas, Louise et tous les autres, votre soutien, votre foi en moi et vos encouragements constants ont été une source d'énergie et d'inspiration.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 4
TABLE DES MATIÈRES 6
ABRÉVIATIONS 8
INTRODUCTION 9
REVUE DE LA LITTERATURE 12
1. Le vieillissement 12
2. Le système thermo-nociceptif 17
3. Outils et méthodes pour l'étude de la sensibilité thermique chez l'Homme 33
4. Psychophysique de la sensation thermique 58
5. Modifications du système thermo-nociceptif avec l'âge 61

OBJECTIFS ET HYPOTHESES 66
METHODOLOGIE 69
1. Lieu d'expérimentation 69
2. Participants 69
3. Dispositifs expérimentaux 71

EXPERIENCES 76
EXPERIENCE 1 : EXPLORATION DES MODIFICATIONS DE LA PERCEPTION DU FROID DANS LE VIEILLISSEMENT EN MESURANT DES SEUILS DE DETECTION DANS L'INTERVALLE DE TEMPERATURE 30-40°C 77
1. Objectif 77
2. Méthode 80
3. Résultats 82
4. Discussion 83

EXPERIENCE 2 : ÉTUDE EN POTENTIELS EVOQUES DU SUIVI DE L'ACTIVATION DES FIBRES Aδ SENSIBLES AU FROID 87
1. Objectif 87
2. Méthode 89
3. Résultats 92
4. Discussion 99

EXPERIENCE 3 : CARTOGRAPHIE DE LA THERMOSENSIBILITE AU FROID SUR LE CORPS, UTILISATION DE DEUX METHODES DISTINCTES DE MESURES DU SEUIL FROID ET COMPARAISON ENTRE LES SUJETS JEUNES ET AGES. 103
1. Objectif 103
2. Méthode 105
3. Résultats 108
4. Discussion 115

EXPERIENCE 4 : EXPLORATION DES MODIFICATIONS DE LA PERCEPTION DU FROID DANS L'INTERVALLE 30-40°C DANS LE VIEILLISSEMENT : ETUDE EN POTENTIELS EVOQUES 120
1. Objectif 120
2. Méthode 121
3. Résultats 124
4. Discussion 132

EXPERIENCE 5 : COMPARAISON DES SEUILS DE PERCEPTION THERMIQUE SUR DIFFERENTES ZONES CORPORELLES CHEZ DES SUJETS AGES DIABETIQUES ET NON DIABETIQUES 137
1. Objectif 137
2. Méthode 139
3. Résultats 142
4. Discussion 152
DISCUSSION GENERALE 157
1. Exploration du fonctionnement des fibres Aδ dans l'intervalle 30-40°C 158
2. Vieillissement et perception du froid 164
3. Vieillissement, diabète et perception thermique : dépistage des altérations sensorielles dans le diabète de type 2 à l'aide de la mesure du seuil de détection du froid 169
4. Conclusion 174
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 176

ABRÉVIATIONS

EEG : électroencéphalographie.

EOG : électro-oculographie

GRD : Ganglion de la Racine Dorsale.

IRMf : Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle.

P.E. : Potentiels Évoqués.

P.E.L. : Potentiels Évoqués par stimulation Laser.

P.E.S. : Potentiels Évoqués Somatosensoriels.

QST : *Quantitative Sensory Testing* ; mesures sensorielles quantitatives.

TEP : Tomographie d'Émission de Positons.

TRP : *Transient Receptor Potential* ; potentiel de récepteur transitoire.

ROC : *Receiver Operating Characteristic* ; courbe caractéristique de performance.

ASC : Aire Sous la Courbe.

TSk : Skin Temperature ; température cutanée

Introduction

L'OMS définit le vieillissement, d'un point de vue biologique, comme « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps, entrainant une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès. Le vieillissement s'accompagne d'un déclin des fonctions sensorielles, déclin n'épargnant pas le système thermo-nociceptif. Le système thermo-nociceptif permet de détecter les variations de température ou les sensations de douleur, par exemple sur la peau. Les récepteurs cutanés de la thermoception sont des terminaisons libres. Les petites fibres afférentes myélinisées Aδ véhiculent les sensations froides non douloureuses, les petites fibres afférentes non myélinisées C véhiculent les sensations chaudes non douloureuses.

Les travaux pourtant sur les modifications de la perception thermique liés au vieillissement sont peu cohérents, certains mettant en évidence une diminution de la perception du froid avec l'âge (Heft et al. 1996 ; Lautenbacher et al. 2005), tandis que d'autres ne montrent pas d'effets de l'âge (Harju, 2002; Hilz et al., 1988). La méthode la plus facile à mettre en œuvre et la plus utilisée pour évaluer la perception du froid est la mesure des seuils de détection. Cette mesure consiste à appliquer un gradient de température négatif à partir de la température cutanée afin de déterminer la première température à laquelle le participant perçoit une sensation de froid, correspondant au seuil de détection. Ainsi, l'augmentation du seuil de détection du froid mesuré entre deux groupes, par exemple des participants entre jeunes et âgés, traduit une diminution de la sensibilité.

Les fibres Aδ sélectives au froid s'activent pour des températures aussi élevées que 42°C. Leur fréquence de décharge augmente progressivement avec la diminution des températures, jusqu'à atteindre leur maximum autour de 28°C (Jänig, 2018). La fréquence de décharge des fibres Aδ à la température cutanée moyenne (i.e., 30-32°C (Gagge and Gonzalez, 1996)) est élevée. En conséquence, lors de la mesure du seuil de détection du froid à partir de cette température, les seuils de détection obtenus sont très faibles, de l'ordre de -0,2°C en dessous de la température cutanée (Lithfous et al., 2020). Il existe donc une plage de température spécifique, comprise entre 30 et 40°C, où l'étude du fonctionnement des fibres Aδ n'a pas encore été initiée.

Dans cette plage, la fréquence de décharge des fibres Aδ est plus faible que celle observée pour la température cutanée et les températures inférieures. Par conséquent, il est possible qu'une différence de température plus grande que 0,2°C soit nécessaire pour générer une sensation de froid, traduisant une faible sensibilité des fibres Aδ dans cet intervalle de température. Chez des populations où la sensibilité est altérée, l'exploration de la sensibilité froide entre 30 et 40°C pourrait permettre de mettre en évidence des différences plus marquée de sensibilité que lorsque la perception froide est explorée dans un intervalle de température où les fibres Aδ présentent une activité élevée. Il serait donc intéressant de comparer la sensibilité froide dans cet intervalle de température dans le vieillissement. Toutefois, l'application d'un gradient de température positif, par exemple une stimulation de 30°C à 40°C, entraine la perception d'une sensation de chaleur. Le codage de la sensation de chaleur étant véhiculé par les petites fibres C, il n'est pas possible d'explorer le fonctionnement des petites fibres Aδ par ce moyen. Nous allons donc appliquer un gradient négatif de température à partir d'une température plus chaude que la température de la peau.

Notre travail de recherche a pour objectif d'explorer la perception du froid dans l'intervalle 30-40°C chez des participants jeunes et âgés. Pour cela, nous utilisons des mesures psychophysiques, les seuils de détection, et des mesures électrophysiologiques non invasives, les potentiels évoqués. Nous cherchons à répondre aux questions suivantes : Est-il est possible de percevoir une sensation de froid en mesurant un seuil de détection du froid à partir d'une température initiale plus élevée que la température cutanée (expérience 1) ? La sensation perçue par les participants est-elle véhiculée par les petites fibres Aδ sensibles au froid (expérience 2) ? Est-ce que cette nouvelle approche pour l'évaluation de la perception froide permet de marquer les différences entre les participants jeunes et âgés en bonne santé (expériences 3 et 4) ? Enfin, est ce que l'exploration de la perception du froid au-delà de la température de peau permet d'améliorer le dépistage des altérations sensorielles, prédictives de l'installation d'une neuropathie des petites fibres, chez une population de personnes âgées diabétiques de type 2 (expérience 5) ?

Revue de la littérature

1. Le vieillissement

D'ici 2050, le taux de la population mondiale âgée de plus de 65 ans, actuellement de 10%, devrait s'élever à 16%, égalant par la même occasion le nombre d'enfants de moins de 12 ans (*World population prospects 2022*, 2022). Le vieillissement de la population mondiale est induit par deux phénomènes concomitants. D'une part, l'accroissement de la population aux âges plus avancés est dû à une baisse du taux de mortalité et à une augmentation de l'espérance de vie. D'autre part, le taux de fécondité ne cesse de diminuer au sein de la population mondiale. De nombreux pays dans le monde sont confrontés au vieillissement de leur population, et la France n'échappe pas à cette tendance. En effet, selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (Algava and Blanpain, 2021), la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans en France estimée à 19% en 2020, devrait atteindre 26% en 2070. Cette modification de la pyramide des âges se traduira également par une augmentation de près de 6 millions des personnes âgées de plus de 75 ans d'ici 2070, tandis que la population des moins de 60 ans diminuera de 5 millions. Or le risque pour un individu de développer des maladies augmente avec l'âge, en particulier pour les maladies chroniques comme les troubles cardiovasculaires, le diabète, les maladies neurodégénératives et les maladies respiratoires (Franceschi and Campisi, 2014; Niccoli and Partridge, 2012). Le risque accru de développer une pathologie avec l'âge est devenu un sujet de préoccupation majeur de nos sociétés, principalement en raison de la croissance exponentielle (ou

hausse continue) des coûts de santé associés à une population vieillissante. Selon un récent rapport de la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ; Cuvilliez et al., 2020), les dépenses de santé pour les personnes âgées de 60 ans s'élevaient en 2019 à plus 128 milliards d'euros, soit environ 67 % des dépenses totales de santé en France. Ces coûts importants pour nos sociétés ont conduit la mise en place de nombreuses mesures telles que la mise en place de dispositifs de prévention des maladies chroniques ou encore le développement des maisons de retraite médicalisées (EHPAD). Le coût de la santé lié au vieillissement de la population a eu également un impact important sur la recherche en France. En réponse aux problématiques de santé publique liées à cette situation, la compréhension des mécanismes neurobiologiques du vieillissement est devenue une priorité de recherche. Le travail de thèse présenté ici s'inscrit dans cette perspective. Les travaux de recherche menés par l'équipe 4 du LNCA (Laboratoire De Neurosciences Cognitives Et Adaptatives - UMR 7364 CNRS/Université de Strasbourg) portent spécifiquement sur la douleur et le vieillissement. L'objectif principal de cette équipe est d'améliorer les méthodes d'évaluation de la douleur, tant au moyen de méthodes subjectives, telles que les mesures sensorielles quantitatives (QST ; Quantitative Sensory Testing), que par des techniques objectives, comme les potentiels évoqués (P.E.) somatosensoriels obtenus par enregistrements électroencéphalographiques. Cette double approche méthodologique devrait permettre d'accroître nos connaissances sur les modifications de la perception de la douleur liées au vieillissement. Notre travail de recherche a pour objectif principal d’étudier les modifications de la perception du froid dans le vieillissement et pour objectif secondaire de développer une nouvelle méthode d’évaluation de la perception froide. En effet, le vieillissement s’accompagne d’une augmentation de la prévalence

de maladies métaboliques comme le diabète, qui peut engendrer à terme une neuropathie des petites fibres. La neuropathie des petites fibres est une pathologie touchant les nerfs sensoriels qui peut être très douloureuse et donc avoir un impact important sur la qualité de vie des patients atteints. L'un des défi actuel des cliniciens est de poser le diagnostic de neuropathie de manière précoce (Sène, 2018). Les symptômes suggérant une neuropathie des petites fibres sont des symptômes d'origine autonomes (*e.g.* sécheresse oculaire, hypotension) et des symptômes somatosensoriels (*e.g.* hyperalgie, hypoesthésie au chaud et au froid) (Kazamel et al., 2021). La détection d'altération précoce de la perception thermique, notamment froide, pourrait permettre, grâce à un examen de routine, un diagnostic plus prématuré de la neuropathie des petites fibres et donc une meilleure prise en charge des patients âgés.

Définition du vieillissement

Parmi les aspects de la biologie humaine, le vieillissement demeure un des plus familier mais aussi un des moins bien élucidé jusqu'à présent. De nombreuses définitions de ce qu'est le vieillissement ont été proposées, sans jamais satisfaire l'ensemble de la communauté scientifique. Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le vieillissement, d'un point de vue biologique, comme « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps, entrainant une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès ». Les changements observés « ne sont ni linéaires ni réguliers et ne sont pas étroitement associés au nombre des années ».

Le vieillissement chez l'homme est un processus biologique multifactoriel qui commence dès la naissance de l'individu et qui implique des changements progressifs et irréversibles dans les systèmes moléculaires, cellulaires et tissulaires (López-Otín et al., 2013). De plus, la grande hétérogénéité avec laquelle les changements liés à l'âge apparaissent ne permet pas de définir un seuil à partir duquel un individu est considéré comme « vieux ». Pour étudier le vieillissement des populations, l'OMS centre son intérêt sur les personnes âgées de 60 ans et au-delà. Dans la littérature scientifique, certaines études ont même affiné la sélection des participants en divisant les seniors en trois périodes selon leur âge : le vieillissement entre 60 et 74 ans, la vieillesse entre 75 et 90 ans et la longévité au-delà de 90 ans (Dziechciaż and Filip, 2014). Nous considérons pour ce manuscrit que les personnes âgées ont 60 ans et plus.

Le processus de vieillissement est donc un processus naturel et irréversible, qui s'accompagne d'altérations de l'état de l'individu.

1.1. Modifications liées au vieillissement

Les altérations physiologiques liées au vieillissement s'expriment de manière hétérogène au niveau des différents organes (*e.g.* cœur, cerveau) et systèmes corporels (*e.g.* les systèmes respiratoire, digestif ou musculosquelettique), et leur survenue varie sensiblement d'un individu à l'autre.

1.1.1. Phénotype externe du vieillissement

Le phénotype est l'ensemble des caractères apparents d'un organisme, en l'occurrence d'un individu. Chez les personnes âgées, le phénotype présente des caractéristiques particulières. En effet, des modifications de la posture, des

mouvements, de la gestuelle, ou encore de l'apparence, permettent d'identifier aisément une personne présentant un âge avancé. Nous pouvons également citer comme changement du phénotype liés à l'âge, les modifications capillaires (*e.g.*, alopécie, canitie), les altérations morphologiques du visage (*e.g.*, perte du cartilage nasal, rétraction maxillaire, rétrognathie), la perte des dents (*i.e.*, édentation), la sénescence de la peau (*e.g.*, fragilisation, atonie, apparition de rides, pigmentation irrégulière), ainsi que des modifications générales du corps telles que la réduction de la taille, la lipodystrophie, la sarcopénie, ou encore l'apparition de tremblements des membres, entre autres (Hennekam, 2020). La plupart des modifications du phénotype au cours du vieillissement sont bénignes et ne mettent pas en danger la vie de l'individu lorsqu'elles apparaissent. Cependant, les effets de l'âge ne se limitent pas à des modifications sur les caractéristiques apparentes d'un individu, mais affectent également les organes internes, engendrant ainsi des transformations physiologiques.

1.1.2. Vieillissement et systèmes sensoriels

Le vieillissement est associé à un déclin des fonctions sensorielles, résultant d'altérations des organes sensoriels et du traitement des informations sensorielles par le système nerveux central. Ces altérations affectent tous les systèmes sensoriels, c'est-à-dire les systèmes visuel, olfactif, auditif, gustatif, tactile, proprioceptif et vestibulaire (Nusbaum, 1999). La vision et l'audition sont les deux sens les plus affectés par l'avancée en âge. Par exemple, pour la vision, les premières modifications se traduisent par un épaississement du cristallin, une diminution de la taille de la pupille, un amincissement de la cornée, ou encore une diminution du nombre de photorécepteurs rétinien. L'ensemble de ces altérations entraine une réduction significative de l'acuité visuelle, une plus grande sensibilité au contraste, une réduction du champ visuel, une moindre capacité d'adaptation aux variations de luminosité, entre

autres (Lord et al., 2018). Les études comparatives des performances visuelles entre les individus âgés et les individus plus jeunes révèlent systématiquement une diminution significative des capacités visuelles avec l'âge, altération qui semble s'initier à partir de la cinquantaine (Gittings and Fozard, 1986). Si le vieillissement affecte les organes sensoriels tel que les yeux, les altérations liées à l'âge concernent également les mécanismes neuraux responsables du traitement des informations sensorielles. Par exemple, pour les systèmes auditifs et visuels, une diminution significative des récepteurs sensoriels est observée avec l'avancée en âge, et les propriétés spatiales et temporelles de ces cellules sont significativement affectées par le vieillissement (Andersen, 2012; Davis et al., 2016). Ces modifications semblent affecter l'ensemble des systèmes sensoriels, y compris le système thermo-nociceptif (Guergova and Dufour, 2011; Shaffer and Harrison, 2007).

2. Le système thermo-nociceptif

Le système thermo-nociceptif fait partie du système somatosensoriel, qui regroupe l'ensemble des modalités sensorielles permettant de percevoir les sensations liées à notre corps telles que le toucher, la proprioception, la thermoception et la nociception. Le système thermo-nociceptif permet, entre autres, de détecter les variations de température ou les sensations de douleur sur notre peau. Différentes fibres nerveuses sont dédiées spécifiquement à l'une ou l'autre des modalités. L'aptitude à percevoir des variations de température sur notre peau résulte de l'activité de récepteurs cutanés associés à des neurones primaires thermosensibles, dont les corps cellulaires sont localisés dans la moelle épinière. Ces neurones transmettent au cerveau les informations relatives à la température de la peau, via les récepteurs cutanés (Xiao and Xu, 2021).

2.1. Les récepteurs cutanés

Dès les années 1950, les premières études en électrophysiologie ont permis d'identifier les différents types de récepteurs cutanés, terminaisons nerveuses sensorielles du système somatosensoriel, c'est-à-dire les récepteurs tactiles, thermiques et nociceptifs (Figure 1) (Green, 2004).

Les récepteurs tactiles, aussi appelés mécanorécepteurs, transmettent la sensibilité à la pression, la vibration et le tact (*i.e.*, sensibilité fine ou épicritique). Ces récepteurs incluent les disques de Merkel, sensibles aux stimulations tactiles statiques, les corpuscules de Meissner, répondant aux mouvements sur la peau, les corpuscules de Pacini, activés par les vibrations de hautes fréquences et les corpuscules de Ruffini qui sont sensibles aux déformations de la peau (Zimmerman et al., 2014). Ces récepteurs sont majoritairement associés à des fibres sensorielles myélinisées de type Aβ, de gros diamètres (entre 6 et 12 μm), et dont la vitesse de conduction du message nerveux est estimée entre 30 et 70 m/s (Abraira and Ginty, 2013; Knibestöl, 1973).

Les récepteurs cutanés de la thermoception et de la nociception sont principalement constitués de terminaisons libres, dont les fibres nerveuses passent à travers le derme et pénètrent la lame basale de l'épithélium (Malinovský, 1996). La densité des récepteurs cutanés diffère sensiblement entre la peau glabre (*i.e.*, dépourvue de follicules pileux) et la peau poilue, ainsi qu'entre les différentes régions corporelles. Dans une même zone cutanée, la densité des thermorécepteurs est toujours inférieure à celles des mécanorécepteurs. Il est à noter également que la densité des thermorécepteurs sensibles aux températures froides est significativement supérieure à celle des thermorécepteurs au chaud (de 10 à 20 fois plus nombreuse en fonction des zones corporelles (Arens and Zhang, 2006)). Les sensibilités thermiques au chaud

et au froide sont sous-tendues par deux types de fibres nerveuses distinctes (Fowler et al., 1988; Glasgow and Sinclair, 1962; Mackenzie et al., 1975).

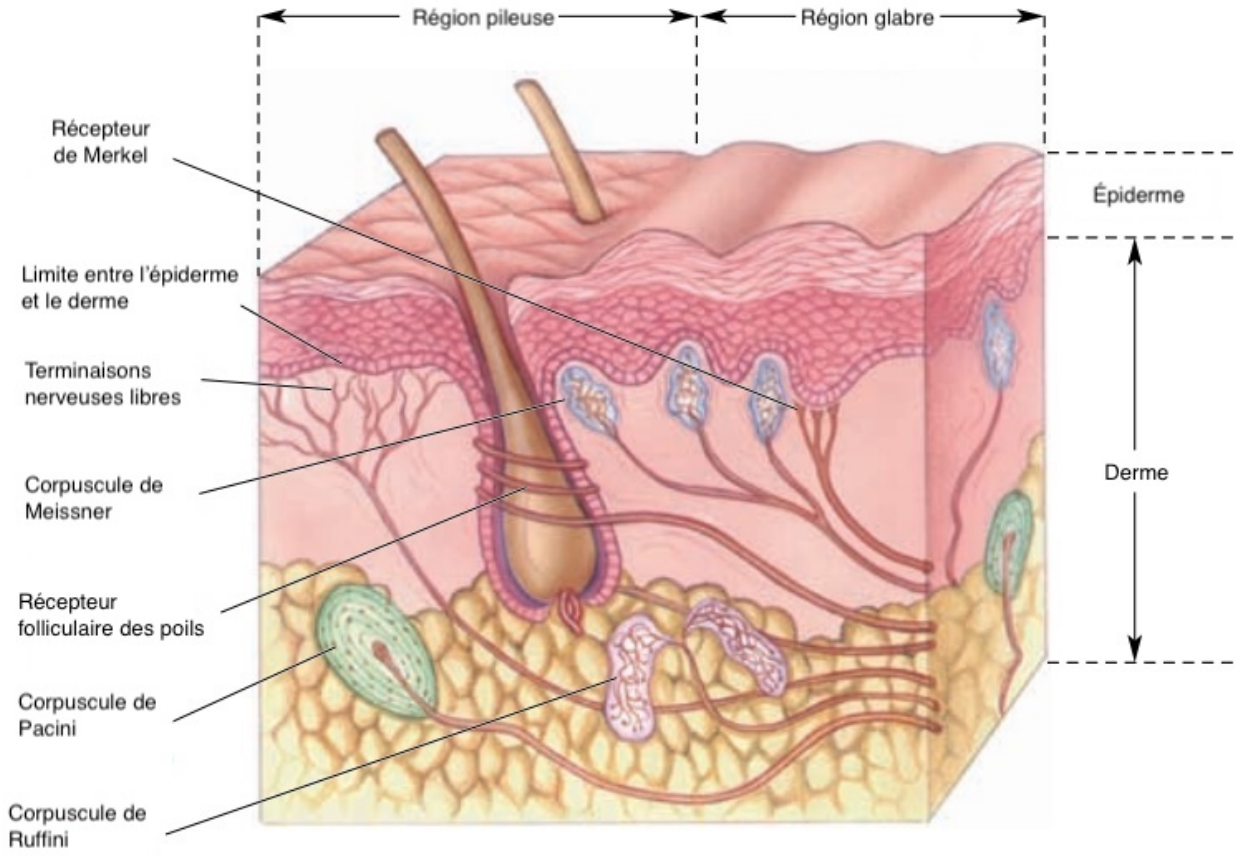


Figure 1 : Représentation anatomique schématique de la peau et de ses différents récepteurs sensoriels. Les disques de Merkel, les corpuscules de Meissner, les corpuscules de Pacini et les corpuscules de Ruffini sont des récepteurs associés à des fibres nerveuses de type Aβ, impliqués dans la perception des stimulations tactiles (toucher statique, mouvement, vibration, pression, déformation). Les terminaisons libres sont des fibres nerveuses de types Aδ et C impliqués dans la thermoception et la nociception (Bear et al., 1997).

2.1.1. Thermorécepteurs au chaud

Les récepteurs thermiques au chaud présentent de petits champs récepteurs, inférieurs à 1 mm^2 et qui ne répondent pas aux stimulations mécaniques. Dans les

années 1920, Joseph Erlanger et Herbert Gasser classent les fibres nerveuses périphériques en trois groupes principaux : le groupe A, comprenant les fibres somatiques myélinisées afférentes et efférentes, le groupe B incluant les fibres autonomes préganglionnaires, et le groupe C associant les afférences somatiques non myélinisées et les fibres autonomes postganglionnaires (Erlanger and Gasser, 1924; Whitwam, 1976). Le groupe A fait la distinction entre quatre types de fibres myélinisées, à savoir les fibres α, β, γ et δ, qui se différencient par leur diamètre et leur vitesse de conduction (Erlanger and Gasser, 1930; Whitwam, 1976). Cette nomenclature proposée par Erlanger et Gasser (1924) reste toujours employée actuellement pour la caractérisation des fibres nerveuses sensorielles.

Les thermorécepteurs au chaud sont, chez l'Homme, exclusivement associés à des fibres afférentes amyéliniques de type C, qui ont une vitesse de conduction entre 0,4 et 2 m/s. Ces fibres présentent une activité tonique, c'est-à-dire permanente, lorsque la température de la peau est maintenue à des températures entre 30 et 40 degrés Celsius (°C). Les fibres C atteignent une activité maximale lorsque la température de stimulation atteint 44°C. Les fibres afférentes sensibles au chaud présentent une activité lorsque la zone cutanée stimulée, dont la température initiale est environ de 30°C chez l'homme (appelée aussi température neutre), subit une élévation de température. Le seuil d'activation de ces fibres est inférieur à 1°C au-dessus de la température initiale. Ces fibres nerveuses sensibles aux stimulations chaudes présentent une réponse d'activité proportionnelle à la variation de la température cutanée. En d'autres termes, toute stimulation thermique supraliminaire supérieure à la température initiale induit une élévation de l'activité neuronale des fibres afférentes sensibles au chaud, alors qu'une diminution de température entrainera une réduction

de l'activité neuronale. Cette réponse dynamique, également appelée phasique, est caractéristique de ces fibres sensibles aux stimulations chaudes (Jänig, 2018).

2.1.2. Thermorécepteurs au froid

Les thermorécepteurs sensibles aux stimulations froides ont des petits champs récepteurs inférieurs à 1 mm^2 qui ne répondent pas aux stimulations mécaniques. Les premiers travaux sur ces thermorécepteurs ont été réalisés chez le chat dans les années 1950 et ont permis de localiser ces cellules réceptrices dans le derme, à une profondeur sous-cutanée de 100 à 150 μm (Hensel et al., 1951; Schepers and Ringkamp, 2010). Les récepteurs cutanés sensibles au froid sont majoritairement liés à des fibres Aδ myéliniques fines, qui ont un diamètre entre 1,5 et 3 μm et une vitesse de conduction entre 5 et 15 m/s. Ces fibres afférentes sensibles au froid présentent une activité tonique, c'est-à-dire un train de potentiels d'action continu, lorsque la peau est à sa température initiale (*i.e.* environ à 30°C). L'activité maximale de ces fibres est enregistrée pour des températures de stimulation légèrement inférieure à la température initiale, à environ 27°C. Le niveau d'activité de ces fibres diminue drastiquement, voire est inexistante, pour des températures de stimulation inférieure à 17°C, ou supérieure à 40°C (Darian-Smith et al., 1973). A partir de la température basale, une diminution de 0,1°C de la température de la peau est suffisante pour induire une sensation de froid chez l'Homme. Les fibres afférentes Aδ sensibles au froid présentent une réponse dynamique, c'est-à-dire une activité proportionnelle à la variation de la température cutanée. Les caractéristiques des fibres afférentes Aδ sensibles au froid, relevées dans des études réalisées chez des mammifères comme le singe et le chat (Hensel and Iggo, 1971; Hensel and Wurster, 1970) ont également été observées chez l'Homme, grâce à l'utilisation de la microneurographie et de tests

comportementaux (Campero et al., 2009; Yarnitsky and Ochoa, 1991). La microneurographie est une technique qui permet l'enregistrement unitaire de l'activité nerveuse et qui sera développée plus loin dans ce manuscrit. Cette technique a également permis de mettre en évidence aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, l'existence de fibres C, non myélinisées et présentant une vitesse de conduction comprise entre 0,8 et 3 m/s, plus lente que celle des fibres Aδ, qui répondent également à des températures froides non nociceptives. Les études portant sur ces fibres C sensibles au froid, appelées fibres C2, n'ont pas encore identifié exactement leur rôle dans la perception thermique froide, mais supposent que ces fibres pourraient participer à la perception non consciente du froid (Campero and Bostock, 2010; Filingeri, 2016).

2.1.3. Activité des fibres nerveuses afférentes au chaud et au froid en fonction de la température cutanée

Les neurones afférents primaires sensibles à des stimulations thermiques chaudes ou froides présentent des réponses d'activité qui sont sensiblement similaires chez les différentes espèces de mammifères et entre la peau glabre et la peau velue (Hallin et al., 1982; Hensel et al., 1960; Hensel and Boman, 1960; Iggo, 1969). D'une part, les fibres afférentes Aδ sensibles au froid présentent une activité neuronale pour une plage de température cutanée située entre 10 et 43°C, et atteignent une activité maximale lorsque la température cutanée se situe entre 27 et 28°C. D'autre part, les fibres C sensibles au chaud répondent à des stimulations thermiques comprises entre 30 et 48°C, leur seuil d'activation maximal étant atteint vers les 45 à 46 °C (Figure 2). Les plages de températures auxquelles répondent ces fibres (Aδ et C) correspondent à des températures qui ne génèrent pas de sensation de douleur chez l'Homme. En d'autres termes, les thermorécepteurs impliqués pour ces fibres sont non-nociceptifs

et une diminution de la température cutanée à partir de sa température initiale (*i.e.*, environ 30°C) induit une activité accrue des fibres afférentes froides et l'inhibition de l'activité des fibres afférentes chaudes. Par contre, une augmentation de la température cutanée au-delà de sa température initiale diminue sensiblement l'activité des fibres afférentes froides à des seuils relativement bas (tout en conservant la possibilité de générer des potentiels d'action) et stimule l'activité des fibres afférentes chaudes.

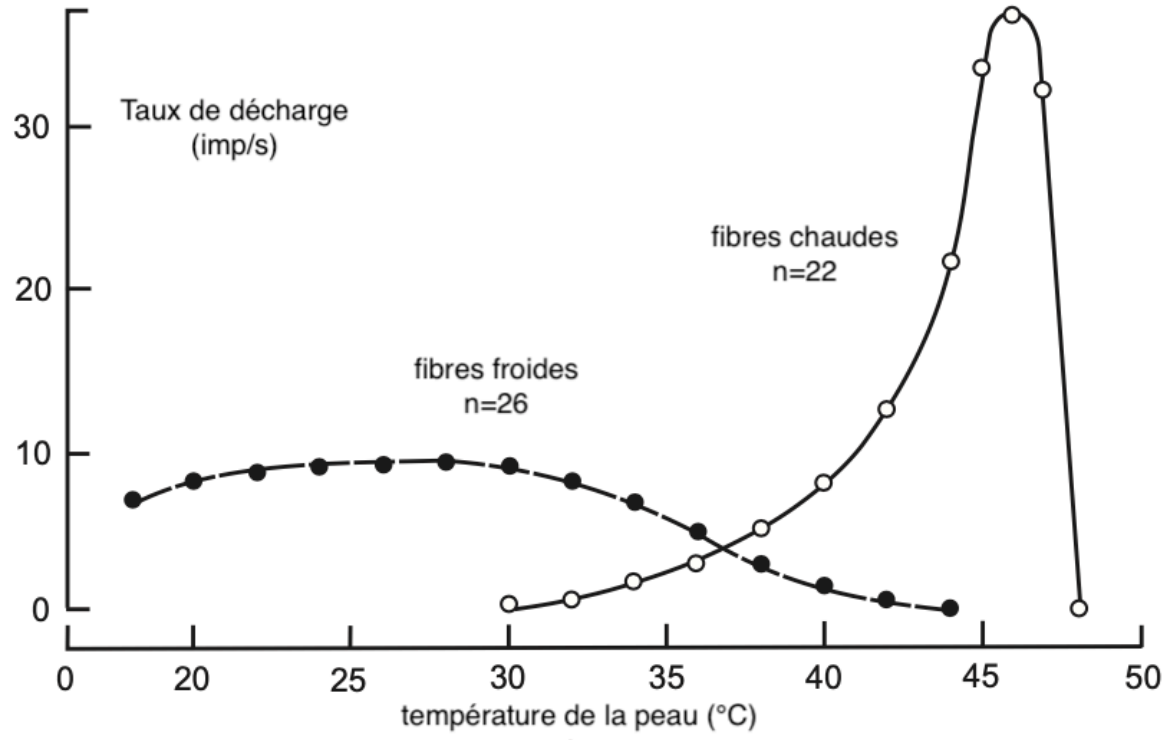


Figure 2 : Taux de décharge par seconde des fibres nerveuses sensibles au chaud et au froid en fonction de la température cutanée. Plus le taux de décharge est élevé, plus les fibres nerveuses présentent une activité importante. Pour les fibres afférentes sensibles aux stimulations froides, le taux d'activité maximal est enregistré pour une température cutanée comprise entre 20 et 30°C. Pour les fibres afférentes sensibles au chaud, le taux d'activité maximal est enregistré pour une température cutanée entre 45 et 46°C. Enregistrements réalisés chez le chat (équivalent chez d'autres espèces de mammifères). D'après Jänig, (2018).

2.1.4. Autres récepteurs thermosensibles : les kératinocytes

Les kératinocytes sont des cellules qui constituent entre 85 et 90% de la couche superficielle de la peau, c'est-à-dire l'épiderme, et les phanères (ongles, cheveux, poils). Jusqu'à récemment, ces cellules étaient considérées comme ayant uniquement un rôle de support physique pour les fibres sensorielles de l'épiderme. Mais leur positionnement entre la surface cutanée et les thermorécepteurs leur permet d'une part une perception optimale des stimuli exogènes, et, d'autre part, de favoriser une communication vers les neurones sensoriels (Cauna, 1980). Les kératinocytes libèrent de nombreuses substances comme des neurotransmetteurs tels que le glutamate et l'acétylcholine ou l'ATP (Adénosine Triphosphate), ainsi leurs moyens de communication avec les fibres sensorielles sont nombreux. Les kératinocytes expriment également de nombreux récepteurs canaux ioniques TRP (*i.e.*, *transient receptor potential* ; potentiel de récepteur transitoire), qui sont également exprimés dans les neurones sensoriels : TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPM8 et TRPA1. Les canaux TRP sont responsables de la transduction thermique au niveau des terminaisons périphériques des neurones sensoriels. Les kératinocytes épidermiques sont donc des transducteurs sensoriels primaires et jouent un rôle dans la perception sensorielle, notamment thermique (Talagas and Misery, 2019).

2.1.5. Les senseurs moléculaires de la température

Plusieurs senseurs moléculaires de la température ont été identifiés comme des éléments sensibles aux variations de températures. Ces senseurs sont des canaux ioniques, qui permettent de former des pores dans la membrane cellulaire pour permettent le passage des ions à travers cette membrane, membrane constituée de lipides et imperméable (Xiao and Xu, 2021).

Les canaux ioniques s'activant avec les changements de température font partie de la famille des TRP. Les TRP représentent une superfamille de canaux cationiques non sélectifs présents chez tous les organismes eucaryotes et identifiés pour la première fois chez la mouche drosophile (Cosens and Manning, 1969). Chez les mammifères, cette famille regroupe actuellement 28 membres répartis dans 6 sous-familles, sur la base de l'homologie de leurs séquences d'acides aminés : canonique ou classique (C1-7), vanilloïde (V1-6), melastatine (M1-8), polycystine (P2, P3, P5), mucolipine (ML1-3) et ankyrine (A1) (Kashio, 2021). L'activation des canaux TRP peut être observée par liaison d'un ligand, la présence d'ions spécifiques, une stimulation mécanique, des molécules de signalisation cytosolique ou encore par des changements de température (Vassort and Fauconnier, 2008). Au sein de la grande famille des canaux TRP, près d'une vingtaine de récepteurs sont sensibles aux variations de température et ont été identifiés chez différentes espèces animale (*e.g.*, *Caenorhabditis elegans* (ver), souris, drosophile). Nous pouvons citer, entre autres, les récepteurs TRPV1, TRPM3, TRPA1, TRPV2, STIM1, TRPM2, ANO1, TRPV3, TRPV4, TRPM4, TRPM5 pour les thermorécepteurs sensibles au chaud, ainsi que TRPM8, TRPC5, ou encore TRPA1 pour les récepteurs s'activant pour des stimulations froides (Xiao and Xu, 2021). Certains de ces récepteurs canaux ont été identifiés dans les neurones sensoriels primaires et s'activent pour des plages de températures spécifiques (Figure 3).

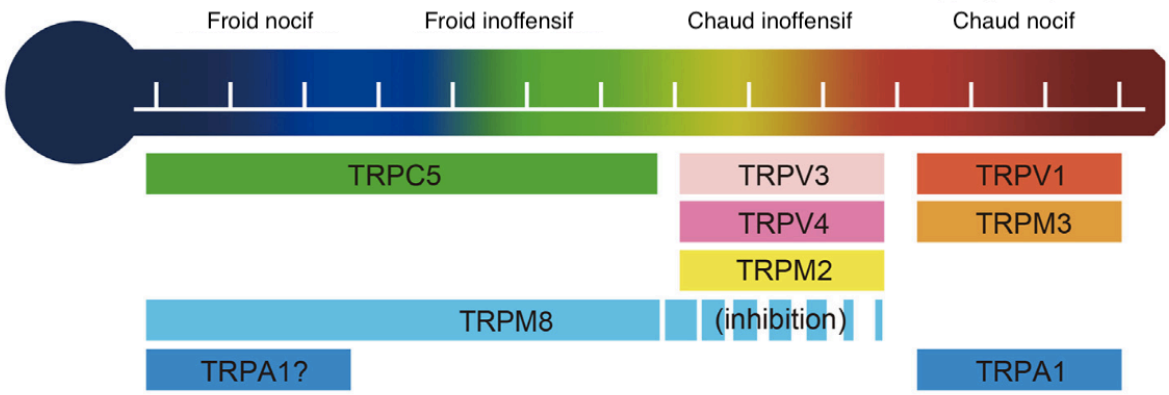


Figure 3 : Récepteurs TRP (transient receptor potential) sensibles à la température. Les thermorécepteurs TRPV1, 4, TRPM2, 3, 8, TRPC5 et TRPA1 sont exprimés dans les neurones sensoriels, alors que TRPV3 et 4 sont exprimés dans la peau (kératinocytes). TRPC5 est exprimé dans les odontoblastes. D'après Kashio and Tominaga (2022).

Les senseurs du chaud nocif : TRPV1 *(transient receptor potential vanilloid 1),* TRPV2 *(transient receptor potential vanilloid 2)* et TRPM3 *(transient receptor potential melastatin 3).* TRPV1 est le premier récepteur canal sensible à la température identifié, c'est un canal ionique non spécifique, qui peut être activé par un stimulus thermique supérieure à 43°C, la présence de protons dans son environnement, un pH bas ou des composés piquants comme la capsaïcine. Son activation induit un courant entrant de cations, principalement du calcium et du sodium, générant une dépolarisation de la cellule et un potentiel d'action (Caterina et al., 1997).

TRPV2 présente une sensibilité aux températures très chaudes, supérieures à 52°C. Toutefois, le rôle de TRPV2 dans la perception des températures chaudes nocives semble nul. En effet, les souris KO pour ce récepteur (un KO (knock-out) est l'inactivation totale d'un gène, entrainant l'absence totale du récepteur chez les animaux modifiés, permettant de tester sa fonction avec des tests comportementaux)

ne présentent pas de modification de leur comportement aversif en présence de températures supérieures à 52°C (Park et al., 2011).

Enfin, le canal TRPM3 (*transient receptor potential melastatin 3*) est un canal cation non spécifique, souvent coexprimé avec le récepteur TRPV1 dans les neurones du ganglion de la racine dorsale de petit diamètre, et présente une activité qui s'élève avec l'augmentation des températures à partir de 39-40°C (Vriens et al., 2011).

Les senseurs du chaud inoffensif : Les récepteurs TRPV3 *(transient receptor potential vanilloid 3)* et TRPV4 *(transient receptor potential vanilloid 4)* s'activent respectivement pour des plages de températures entre 30 et 39°C, et entre 25 et 34°C. Ces deux thermorécepteurs sous-tendent la perception des températures moyennement chaudes. TRPV3 est exprimé notamment dans les kératinocytes et TRPV4 est présent dans les neurones du ganglion de la racine dorsale, ainsi que dans les kératinocytes (Luo and Hu, 2014; Rosenbaum et al., 2020).

Le récepteur TRPM2 (*transient receptor potential melastatin 2)* présente une sensibilité aux températures chaudes non nocives, supérieures à 35°C. Il est largement exprimé dans le système nerveux central et périphérique ainsi que dans des cellules immunitaires (*e.g.* lymphocytes, monocytes, macrophages). Ce récepteur est impliqué dans la perception de la température ambiante (Tan and McNaughton, 2018).

Les senseurs du froid inoffensif et nocif ; TRPM8 (transient receptor potential melastatin 8), TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin 1*) et TRPC5 (*transient receptor potential canonical 5*).

Le canal TRPM8 a longtemps été identifié comme le seul thermorécepteur sensible au froid inoffensif et présente une activité pour des températures comprises entre 8 et

28°C (McKemy, 2005). Ce canal cationique non sélectif est exprimé dans les neurones non myélinisés de petit diamètre, et myélinisés de diamètre modéré du ganglion de la racine dorsale. Il peut détecter des réductions de température avec une résolution inférieure à 1°C. Il s'active aussi après application de composés tels que le menthol ou l'eucalyptol (McKemy et al., 2002). Les souris KO pour le récepteur TRPM8 ne présentent aucune réponse comportementale après application des substances activant normalement le récepteur, comme le menthol, l'eucalyptol ou l'iciline, mais ont toujours un comportement aversif pour les températures inférieures à 15°C (Kashio, 2021).

Le canal TRPA1 s'active particulièrement pour des températures inférieures à 17°C. Il est exprimé dans les neurones sensoriels, principalement dans les neurones nocicepteurs polymodaux et est aussi coexprimé avec les récepteurs TRPV1 (Zygmunt and Högestätt, 2014). Son rôle dans la perception des températures froides nocives chez l'Homme est toutefois encore controversé (Chen et al., 2013).

Le thermorécepteur TRPC5 (*Transient receptor potential canonical 5*) est exprimé dans les neurones sensoriels et présente une activité qui s'élève avec la diminution des températures. Ce récepteur est également fortement exprimé dans les odontoblastes, et jouerait un rôle dans la perception du froid au niveau des dents (Oberwinkler, 2021).

Les études pharmacologiques et biochimiques portant sur les récepteurs moléculaires sensibles à la température ont permis d'identifier de nombreux récepteurs canaux qui sont impliqués dans la thermoception (Kashio, 2021; McKemy, 2005; Vay et al., 2012; Vriens et al., 2011). Cependant, il convient de souligner que les données sur ces thermorécepteurs sont encore relativement récentes et sont principalement issues

d'études sur des modèles animaux (principalement chez la souris) ou sur des cultures cellulaires de neurones. Bien que ces méthodologies de recherche se révèlent indispensable pour l'identification et la compréhension des mécanismes de la perception thermique, elles ne permettent pas de conclure avec certitude sur les caractéristiques et le fonctionnement de ces récepteurs chez l'Homme. De nombreux points restent encore à élucider et les résultats obtenus chez l'animal doivent être considérés avec précaution.

2.2. Les voies de transmission de la thermoception

Après activation des récepteurs cutanés sensibles au chaud ou au froid par une variation de température, les fibres nerveuses sensorielles primaires Aδ et C vont véhiculer l'information vers la moelle épinière. Anatomiquement, ces fibres sont des neurones pseudo-unipolaires, avec d'une part une branche de l'axone qui s'étend du corps cellulaire vers les tissus périphériques, tels que la peau, les muqueuses et les organes internes, et, d'autre part, l'autre branche de l'axone qui convoie les informations issues des récepteurs périphériques vers les neurones de second ordre, dont le relai synaptique se situe dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les corps cellulaires des neurones primaires pseudo-unipolaires sont localisés dans les ganglions de la racine dorsale (GRD), situés dans la colonne vertébrale, près de la moelle épinière. A noter cependant que les corps cellulaires des neurones primaires qui innervent le visage sont situés dans les ganglions trigéminés adjacents au cerveau. Les neurones sensoriels primaires sensibles à la température provenant du GRD pénètrent dans la colonne vertébrale et forment des synapses glutamatergiques avec des neurones secondaires dans la corne dorsale de la moelle épinière, principalement dans la lamina I. Les neurones de la lamina I projettent leurs axones vers le cortex

insulaire, soit avec un relai dans le thalamus postéro-latéral (plus spécifiquement dans la partie postérieure du noyau ventromédial), soit avec deux relais au niveau des noyaux parabrachial et ventromédial du thalamus (Figure 4). Ces deux relais de la voie spino-thalamo-corticale sont impliquées dans la perception des températures.

Les informations thermosensorielles provenant des neurones sensoriels viscéraux et cutanés sont transmises par les neurones parabrachiaux latéraux (PBL) à l'aire préoptique (APO) dans la partie antérieure de l'hypothalamus. Cette voie est impliquée dans le contrôle homéostatique de la température (Figure 4) (Vriens et al., 2014).

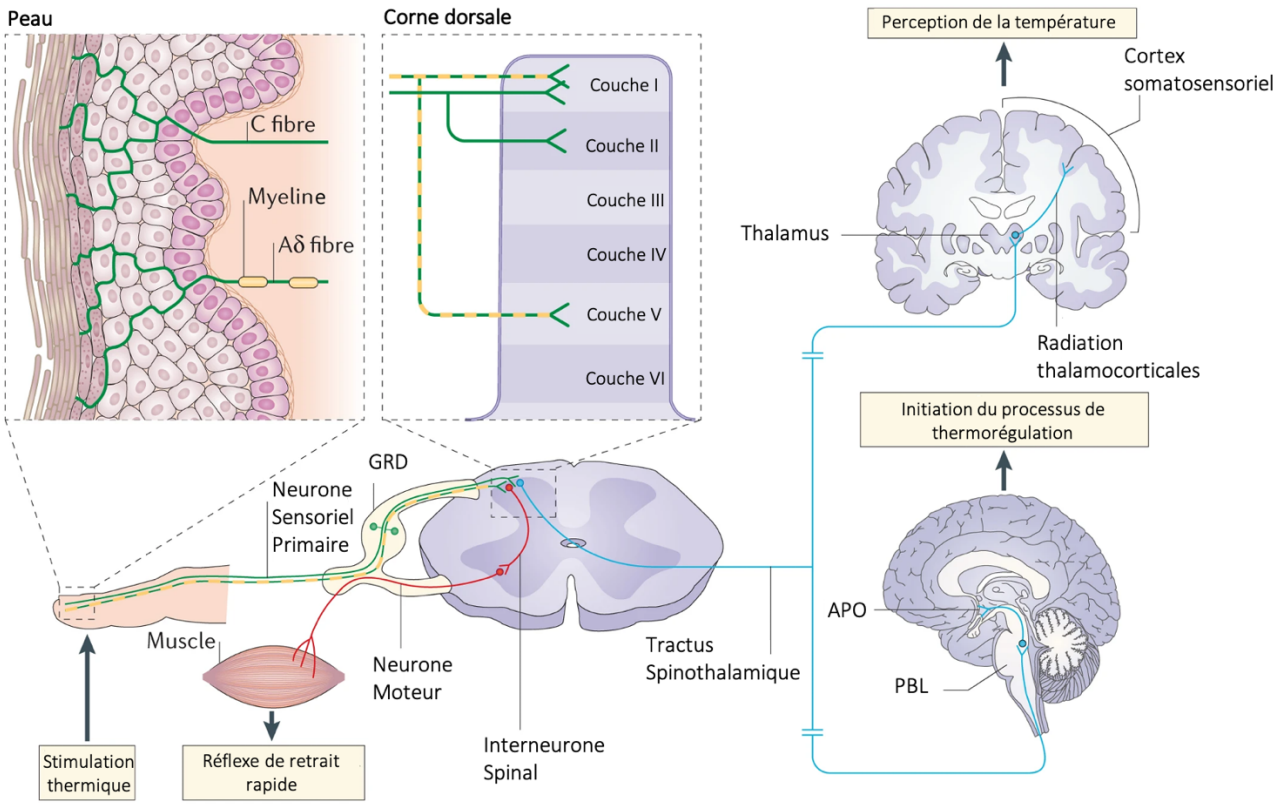


Figure 4 : Voies d'intégration de la sensation thermique. Sur le schéma sont représentés le réflexe de retrait rapide lors d'une stimulation thermique nocive, la voie de la perception de la température et la voie impliquée dans le processus de thermorégulation. Après une stimulation thermique, si la stimulation est nociceptive, un interneurone spinal va transmettre l'information aux motoneurones pour entrainer le réflexe de retrait rapide. Si la stimulation n'est pas nociceptive, lorsque le neurone sensoriel primaire fait le relais avec les neurones de 2nd ordre

dans la corne dorsale de la moelle épinière, deux voies entrent en jeu via le tractus spinothalamique. L'une va permettre l'initiation du processus de thermorégulation, avec un relais au niveau des neurones parabrachiaux latéraux (PBL) qui vont ensuite transmettre l'information thermique à l'aire préoptique du thalamus (POA). L'autre implique un relais des neurones de 2nd ordre avec le thalamus, qui va ensuite projeter ses radiations vers les centres d'intégrations corticales, comme le cortex somatosensoriel. D'après Vriens et al., (2014).

2.3. Intégration corticale

Le cortex somatosensoriel est impliqué dans le traitement cortical des informations thermiques chez les mammifères (Chatt and Kenshalo, 1977). Des données obtenues chez le chat et le rat (Hellon et al., 1973; Landgren, 1957) ont notamment permis d'identifier au sein de ce cortex des neurones thermosensibles, données renforcées par des études électrophysiologiques et en imagerie chez l'Homme (Craig et al., 2000; Rolls et al., 2008). Des études plus récentes (Damasio et al., 2013; Fardo et al., 2017) ont permis d'identifier d'autres aires cérébrales impliquées dans la thermoception, telles que le cortex somatosensoriel secondaire, le cortex cingulaire antérieur et surtout le cortex insulaire. D'autres chercheurs (Craig, 2014; Hua et al., 2005) suggèrent que la partie postérieure de l'insula serait impliquée dans le traitement des aspects discriminatifs et affectifs des sensations thermiques chez l'Homme.

D'un point de vue neuroanatomique, la voie de la thermoception chez l'Homme qui permet de coder et de traiter les stimulations thermiques cutanées inclut (i) les fibres afférentes thermosensibles de premier ordre (*i.e.*, les thermorécepteurs cutanés), (ii) les neurones spinothalamiques de deuxième ordre de la lamina I se projetant vers la partie postérieure du noyau ventromédial du thalamus, (iii) des neurones de troisième ordre situés dans la partie postérieure du noyau ventromédial du thalamus et se

projetant vers (iv) le cortex insulaire dorsal. Cette voie sensorielle permet de caractériser les composantes discriminatives et affectives des sensations thermiques cutanées. Les interactions de cette voie avec d'autres régions corticales, telles que les cortex somatosensoriel et cingulaire, et des régions sous-corticales, telles que le noyau du tractus solitaire, le noyau parabrachial et l'hypothalamus, contribuent probablement à enrichir la nature polymodale (i.e., interactions thermo-tactiles) qui sous-tend les expériences thermosensorielles chez l'Homme (Filingeri, 2016).

2.4. Nociception

Le système thermoceptif est partie intégrante du système somatosensoriel et est également associé au système de la nociception. La nociception désigne les mécanismes des systèmes nerveux périphérique et central qui sont activés par des stimulations thermiques, mécaniques, électriques ou chimiques susceptibles de causer ou qui causent des dommages corporels (Sherrington, 1911). Ces stimuli peuvent correspondre à de hautes pressions mécaniques, des températures extrêmes (*i.e.*, supérieures à 40°C ou inférieures à 10°C) ou des produits chimiques présentant par exemple une forte acidité. Les nocicepteurs répondant aux stimuli nociceptifs sont associées à des terminaisons nerveuses libres non myélinisées de type C, ou à des fibres faiblement myélinisées de type Aδ. Certains nocicepteurs répondent spécifiquement à une modalité (*e.g.*, mécanique ou thermique), alors que d'autres sont polymodaux. Tous les nocicepteurs présentent un haut seuil d'activation et certains sont dits « silencieux », car ils ne s'activent qu'après avoir été sensibilisés, c'est-à-dire après une lésion des tissus ayant entrainé une réponse inflammatoire.

Chez les mammifères, 67% des fibres nerveuses cutanées sont nociceptives. Ces fibres sont pour 12% de type Aδ, pour 30% des fibres C polymodales, pour 20% de

fibres C mécano-thermiques ou s'activant uniquement aux stimuli chauds douloureux, et pour 5% des fibres C silencieuses. Les 33% de fibres nerveuses cutanées restantes sont destinées à la perception du toucher et de la pression (Sneddon, 2018). Une voie spécifique à la sensation de démangeaison (prurit) a également été identifiée, impliquant majoritairement des fibres C non sensibles aux stimulations mécaniques (Boulais and Misery, 2008).

Les corps cellulaires des neurones primaires nociceptifs sont situés dans les ganglions des racines dorsales de la moelle épinière. Ces neurones primaires ont un relai synaptique avec des neurones de second-ordre localisés dans la corne postérieure de la moelle épinière, qui empruntent le tractus spinothalamique jusqu'au thalamus. Les neurones thalamiques projettent dans le cortex somatosensoriel et dans le cortex cingulaire antérieur. D'autres aires cérébrales sont impliquées dans la nociception telles que le noyau parabrachial du thalamus, l'amygdale et le noyau intra laminaire du thalamus. Ces structures seraient sollicitées pour les processus impliquant la composante émotionnelle de la nociception, c'est-à-dire dans les processus générant l'expérience subjective de la douleur.

Le système nociceptif et le système thermoceptif partagent des voies nerveuses communes. Ce partage de voies neuroanatomique permet d'envisager l'étude des voies de la nociception chez l'Homme sans l'application de stimulations nociceptives et ainsi sans générer de sensation douloureuse chez les sujets.

3. Outils et méthodes pour l'étude de la sensibilité thermique chez l'Homme

Différents outils et méthodes ont été développés pour étudier et mesurer la sensibilité thermique chez l'Homme. Ces techniques sont basées sur des réponses subjectives des participants et nécessitent leur coopération.

3.1. Outils pour générer des stimulations thermiques

Les travaux d'Arendt-Nielsen and Chen, (2003) suggèrent que, pour étudier la thermoception et la nociception chez l'Homme, il est essentiel que les stimulations thermiques adoptées dans les protocoles expérimentaux aient des caractéristiques précises.

- La stimulation doit correspondre à un stimulus naturel qui entraine une expérience valide chez l'Homme ;
- La stimulation doit être aisément générée selon les caractéristiques spécifiées par l'expérimentateur.
- Les caractéristiques de la stimulation thermique (*e.g.*, durée, intensité) doivent pouvoir être aisément contrôlés par les outils permettant de générer la stimulation.
- Toute stimulation thermique ne doit provoquer aucune lésion tissulaire chez les sujets.

Il faut aussi distinguer deux types de stimulations utilisées dans le cadre de la recherche sur la perception thermique et sur la nociception : les stimulations courtes, transitoires, dont la durée est souvent inférieure à la seconde (quelques millisecondes), et les stimulations à durée prolongée, de quelques secondes à plusieurs minutes. Les outils pour réaliser ces deux types de stimulations se sont perfectionnés et améliorés avec les avancées technologiques. Dans les premières études sur les effets de stimulations thermiques prolongées, les sujets plaçaient la main ou le pied dans des bacs d'eau chaude ou froide. Aujourd'hui, il existe des caissons à air chaud ou à air froid disposant d'un système de régulation thermique ainsi que des thermodes de grande taille permettant d'élaborer plus aisément des

protocoles avec stimulation thermique prolongée (Naert et al., 2008; Zhou et al., 2015). Pour les stimulations thermiques brèves, des stimulateurs Laser ont souvent été utilisés pour générer des stimulations chaudes (Arendt-Nielsen and Chen, 2003). Cependant, ces outils ne permettent pas de contrôler parfaitement la température de la stimulation. Les évolutions techniques ont permis la création de stimulateurs thermiques avec thermodes de contact, qui permettent de générer des stimulations thermiques à des températures définies, aussi bien chaudes que froides (Kenshalo and Bergen, 1975).

3.1.1. Le stimulateur Laser

L'utilisation de stimulateurs Laser pour générer des stimulations thermiques, nocives ou non, a été introduite dans la recherche sur la thermoception chez l'Homme au milieu des années 1970 (Mor and Carmon, 1975). Différents types de stimulateurs Lasers ont été développés, tels que le Laser argon ou les Lasers YAG (*yttrium aluminium garnet*). Cependant, le stimulateur Laser CO_2 est aujourd'hui le plus couramment utilisé. Le Laser infrarouge émis par ces stimulateurs est absorbé par les couches superficielles de la peau et atteint les récepteurs via une conduction passive de la chaleur. Cette conduction passive peut causer des lésions cutanées et des brûlures superficielles. Toutefois, ce risque de dommages peut être évité en utilisant un faisceau de stimulation relativement large (1 cm^2) et des stimulations relativement longues pour cette technique (100 ms contre habituellement des stimulations entre 5 et 50 ms (Treede et al., 2003)). En recherche, les stimulations Lasers sont préconisées pour l'étude des P.E., car elles entrainent une importante synchronisation des thermorécepteurs et donc un meilleur ratio signal/bruit, composante indispensable pour générer des potentiels évoqués (Chen et al., 1998).

3.1.2. Stimulateurs à lumière radiante

Les premiers stimulateurs à lumière radiante ont été utilisés dans les études sur la thermoception dans les années 1950 (Hardy et al., 1953). Un stimulateur par chaleur radiante est un dispositif qui génère de la chaleur à l'aide d'une source de rayonnement pour stimuler les récepteurs de la chaleur de la peau. Les stimulateurs à lumière radiante les plus récents (Arendt-Nielsen and Chen, 2003) utilisent des lampes Xénon, qui ont pour avantage principal de générer une haute intensité lumineuse, c'est-à-dire des stimulations à luminosité très élevée qui permettent d'activer des thermorécepteurs. Ces systèmes à lampe au Xénon émettent une lumière blanche qui couvre une large plage de longueurs d'onde, et des systèmes de filtre permettent de stimuler des cellules qui sont sensibles à différentes longueurs d'onde (Andersen et al., 1994). Les lampes à Xénon peuvent être refroidies rapidement, propriété qui permet d'utiliser les stimulateurs associés à ces lampes pour des études psychophysiques, notamment sur les effets de sommation temporelle de stimulations thermiques.

3.1.3. Stimulateurs à thermodes de contact

Les principaux avantages des stimulateurs à thermode de contact sont qu'ils permettent de délivrer des stimulations thermiques contrôlées (durée, intensité) et reproductibles à la surface de la peau. Si ces systèmes sont les plus performants pour contrôler l'intensité des stimulations thermiques jusqu'au dixième de degré près (Lefaucheur, 2019), les thermodes de contact (appelées également sondes) sont apposées sur la peau du sujet et activent ainsi, en plus des thermorécepteurs, les récepteurs sensibles aux forces mécaniques appliquée sur la peau. Un autre inconvénient est que les stimulateurs à thermode de contact ont longtemps été limités à une vitesse de variation de température de la sonde relativement lente (*i.e.*, de

0,5°C/s à 20°C/s). Cependant, de nouveaux stimulateurs à thermode de contact ont été récemment développés et permettent d'atteindre des vitesses de variation de température jusqu'à 300°C/s. Pour exemple, une sonde à 30°C peut être refroidie à une température de 10°C (*i.e.* refroidissement de 20°C) en moins de 70 ms (De Keyser et al., 2018).

La grande majorité des stimulateurs de contact fonctionnent sur le principe de l'effet Peltier. Découvert en 1834, l'effet Peltier est un phénomène thermoélectrique qui correspond à un transfert de chaleur en présence d'un courant électrique, lorsque des matériaux conducteurs de natures différentes sont liés par des jonctions. L'un des métaux se refroidit pendant que l'autre se réchauffe. Les stimulateurs thermiques à effet Peltier permettent d'évaluer, en psychophysique, les seuils de perception thermique, chaud ou froid, nociceptif ou non nociceptif. Les stimulateurs à thermode de contact à refroidissement ou réchauffement rapide (*i.e.*, jusqu'à 300°C/s) permettent également l'étude des P.E. par les stimulations thermiques (Courtin and Mouraux, 2022), parfois associées avec des techniques d'imagerie fonctionnelle, telles que l'Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle (Damascelli et al., 2022) ou la Tomographie d'Émission de Positons (TEP) (Apkarian et al., 2005).

Outre les stimulateurs thermiques, des substances chimiques peuvent aussi être utilisées pour stimuler directement les récepteurs canaux des terminaisons libres de la peau, en étant appliquées directement sur celle-ci, comme la capsaïcine pour le récepteur TRPV1 ou le menthol pour le récepteur TRPM8. L'application de substances chimiques est aussi beaucoup utilisée dans les études réalisées sur les modèles animaux.

3.2. Outils électrophysiologiques

L'électrophysiologie est définie comme l'étude des phénomènes électriques et électrochimiques qui se produisent dans les cellules et les organismes vivants. Il existe de nombreuses techniques de mesures électrophysiologiques, à différentes échelles. Par exemple, la technique de patch-clamp permet d'enregistrer et d'analyser l'activité d'une cellule (*e.g.*, un neurone) en mesurant les courants ioniques à travers des canaux des membranes cellulaires. Nous présentons ici uniquement les techniques d'électrophysiologie appliquées à l'étude de la thermoception et de la nociception chez l'Homme, à savoir la microneurographie et la mesure de P.E.

3.2.1. Microneurographie

La microneurographie est une technique électrophysiologique qui consiste à insérer une microélectrode (diamètre de l'extrémité compris entre 1 et 15 μm) à travers la peau dans un nerf périphérique in vivo, afin d'enregistrer l'activité électrique axonale. Développée à partir du milieu des années 1960 par Hagbarth et Vallbo, cette technique a permis d'analyser les fonctions neuronales, périphériques, analyses jusque-là réservées au système nerveux central chez l'Homme (Gandevia and Hales, 1997; Hagbarth and Vallbo, 1967). La microneurographie permet d'enregistrer l'activité unitaire de neurones individuels chez des sujets éveillés. Cette technique permet l'exploration du fonctionnement des fibres périphériques impliquées dans la perception somatosensorielle, ainsi que celui des fibres musculaires (Dotson, 1997). L'activité électrique neuronale étant de l'ordre du microvolt (μV), l'emploi d'un préamplificateur et d'un amplificateur est nécessaire pour pouvoir enregistrer correctement l'activité du neurone. Il est recommandé de ne pas réaliser des enregistrements par microneurographie au-delà d'une une heure, et d'espacer des séances

d'enregistrement d'au moins un mois pour des microneurographie sur les mêmes axones (Ackerley and Watkins, 2018).

L'utilisation de la microneurographie a permis d'enregistrer l'activité des fibres Aδ sensibles au froid (Adriaensen et al., 1983; Campero et al., 2001) et des fibres C sensibles au chaud (Torebjörk and Hallin, 1974) chez l'Homme. Mais les enregistrement microneurographiques de ces afférences nerveuses sensibles aux températures sont difficiles et donc le nombre d'études sur ce sujet limité (Vallbo 2018).

3.2.2. L'électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique de mesure non-invasive permettant d'enregistrer l'activité cérébrale à l'aide d'électrodes posées sur le scalp du sujet. Le premier enregistrement EEG date de 1924 et a été réalisé par Hans Berger, neurologue allemand. L'EEG présente une faible résolution spatiale, c'est-à-dire que cette technique ne permet pas de localiser avec précision l'origine spatiale de l'activité cérébrale mesurée à la surface du scalp. Par contre, l'EEG offre une excellente résolution temporelle, permettant d'analyser le décours temporel de l'activité cérébrale avec une résolution de l'ordre de la milliseconde.

Le signal enregistré par l'EEG provient de l'activité des neurones. La particularité des neurones est que leur potentiel membranaire peut passer très rapidement de l'état de repos, autour de -70 mV, à l'état d'activité, vers +40 mV, l'état d'activité étant caractérisé par un potentiel d'action. Le potentiel d'action est dû à une dépolarisation membranaire qui a pour origine (i) soit un stimulus physique (lumière, pression, température, etc.) ou chimique (pH, etc.), (ii) soit un contact avec d'autres neurones. Le potentiel d'action répond à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire qu'il n'est généré que si la dépolarisation atteint un seuil critique (Gloor, 1985). Le potentiel d'action se

propage le long de l'axone grâce à des dépolarisations successives, qui entrainent la libération de neurotransmetteurs à l'extrémité de l'axone. Les neurotransmetteurs se fixent sur les récepteurs post-synaptiques (*i.e.*, du neurone suivant) et vont déclencher des potentiels post-synaptiques, qui peuvent être soit inhibiteurs, soit excitateurs. Les potentiels post-synaptiques durent plus longtemps (quelques dizaines de millisecondes) que les potentiels d'action (1 à 2 millisecondes). Les courants mesurables sur le scalp résultent de la synchronisation temporelle et spatiale de l'activité d'un grand nombre de neurones, les cellules pyramidales, organisées en couches parallèles. Cette organisation facilite la sommation spatiale des courants post-synaptiques de chaque ensemble de dendrites. Ces courants peuvent être modélisés par un dipôle, qui correspond à un ensemble de deux charges électriques ponctuelles très proches, égales et de signes contraires, dont la direction est donnée par l'orientation des dendrites, perpendiculaire à la surface du scalp. Les courants perpendiculaires dits primaires génèrent des courants secondaires qui se propagent jusqu'à la surface du scalp (Schaul, 1998) (Figure 5).

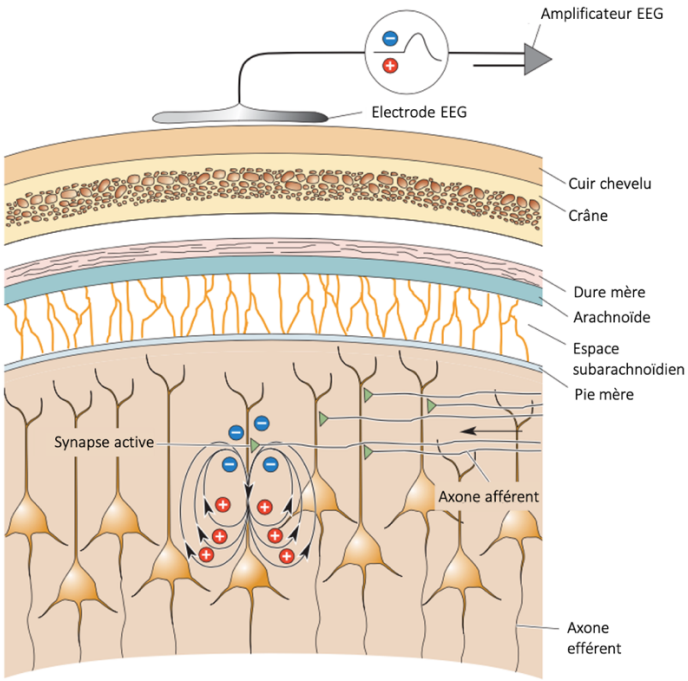


Figure 5 : Schéma présentant l'origine des courants mesurés à la surface du scalp lors d'un enregistrement EEG. La synchronisation de l'activité de cellules pyramidales facilite la sommation spatiale des courants post-synaptiques de chaque ensemble de dendrites. Ces courants sont modélisés par un dipôle dont l'orientation est perpendiculaire à la surface du scalp et sont captés par l'électrode de l'EEG posée à la surface du scalp. La présence d'un amplificateur du signal électrique permet de capter le courant qui doit traverser les différentes couches protégeant le cerveau (pie-mère, arachnoïde, dure-mère, l'os du crâne et le scalp). D'après Bear et al., (2016).

Les signaux mesurés en EEG sont des différences de potentiel électrique entre les signaux issus d'électrodes positionnées sur le scalp et les signaux recueillis sur une ou plusieurs électrodes de référence, également positionnées sur le scalp. Les électrodes sont positionnées selon le système 10-20, système qui fixe proportionnellement la place de chacune des électrodes par rapport à des repères osseux : 10 ou 20% de la distance nasion-inion pour la partie avant-arrière du crâne et 10 ou 20% de la distance entre les points pré-auriculaires pour la partie gauche-droite (Figure 6). Les électrodes sont désignées par une lettre et par un chiffre, les lettres représentant une zone du cortex cérébral : F, frontal ; C, central ; T, temporal ; P, pariétal ; O, occipital. Les chiffres indiquent la place de l'électrode par rapport à l'axe central, les chiffres pairs indiquant l'hémisphère droit, et les chiffres impairs l'hémisphère gauche. La ligne médiane est indiquée par la lettre « z ».

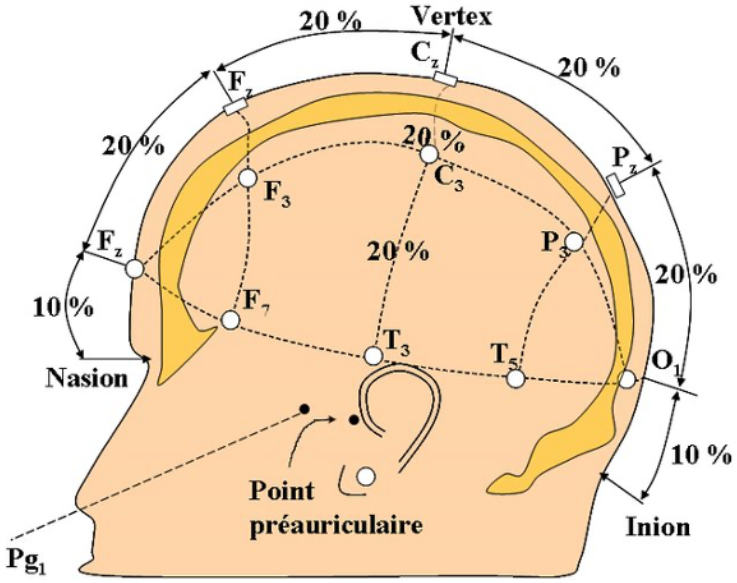


Figure 6 : Représentation schématique du montage international 10-20 pour le placement des électrodes lors d'un enregistrement EEG (Salido-Ruiz, 2012).

L'EEG enregistre l'activité électrique neuronale, mais également d'autres activités, physiologiques ou non, qui se mélangent au signal d'intérêt. Ces artefacts peuvent être d'origine musculaire (*e.g.*, contraction de la mâchoire) ou d'origine oculaire (*e.g.*, clignements des yeux). Des signaux enregistrés par EEG peuvent également provenir d'un champ électrique provenant de l'environnement (*e.g.*, courant électrique présent dans la pièce expérimentale). Étant donné que de nombreux artefacts peuvent influencer le signal et atténuer le signal électrique cérébral, un amplificateur est utilisé lors de l'acquisition des données, tout comme dans les enregistrements en microneurographie. Des consignes sont également données aux sujets se prêtant aux enregistrement EEG, afin de limiter au maximum les artefacts d'origine physiologique, en leur demandant de rester détendu et de limiter leurs mouvements. Dans le cadre de la recherche sur le système thermo-nociceptif chez l'Homme, les enregistrements EEG sont principalement utilisés pour analyser les P.E. par des stimulations thermiques et nociceptives.

3.3. Méthodes électrophysiologiques d'études de la sensation thermique : les potentiels évoqués

Un P.E. est par définition la modification de l'activité électrique du système nerveux en réponse à un évènement spécifique, qu'il soit sensoriel, moteur ou cognitif (Gugino and Chabot, 1990). L'enregistrement et l'analyse des P.E. renseignent sur le fonctionnement de la voie nerveuse stimulée. Les P.E. sont obtenus lors d'enregistrement EEG et sont utilisés en recherche et dans le cadre de certains examens cliniques. En fonction de la voie nerveuse étudiée, plusieurs électrodes sont placées en différents points du corps. Dans le cas de P.E. thermique, les électrodes sont habituellement placées sur le scalp des sujets. Pour générer une réponse corticale qui puisse être séparée du bruit de fond de l'EEG, le stimulus doit être bref, de l'ordre de quelques millisecondes, intense et doit être répété un grand nombre de fois. La répétition des stimulations permettra de faire un moyennage des réponses cérébrales obtenues. Le principe du moyennage est basé sur l'idée que le bruit de fond est aléatoire alors que le potentiel évoqué par la stimulation est constant et survient après un laps de temps fixe suite à la stimulation. En moyennant un grand nombre de signaux EEG enregistrés après une stimulation (d'une dizaine à plus d'une centaine), il est possible d'obtenir un potentiel évoqué (Baumgärtner et al., 2012; Silvert, 2013).

Les PE se manifestent, pour chaque électrode d'enregistrement, sous la forme d'un tracé (variation de voltage, en microvolt (µV), en fonction du temps, en millisecondes (ms)) approximativement sinusoïdal, c'est-à-dire une succession plus ou moins régulière de pics et de creux, qu'on appelle une composante. La forme la plus commune d'analyse consiste à comparer l'amplitude et la latence des différentes

déflections de PE enregistrées dans différentes conditions expérimentales. Un PE est donc caractérisé par une polarité positive ou négative, une latence (en millisecondes) et la localisation de l'électrode sur le scalp ayant permis son enregistrement. Les potentiels évoqués somatosensoriels peuvent être obtenus via différents types de stimulations : électriques, mécaniques ou thermiques. En fonction de son intensité, la stimulation pourra être inoffensive ou nocive et, dans ce cas, entrainer une sensation douloureuse.

3.3.1. Potentiels évoqués par stimulations électriques

Les stimulations électriques sont plutôt utilisées pour générer des sensations douloureuses et donc pour étudier le réflexe nociceptif (*i.e.*, le réflexe de retrait suite à une stimulation nociceptive). Deux types de stimulations électriques sont utilisés pour générer des potentiels évoqués chez l'Homme : des stimulations bipolaires et des stimulations avec une électrode concentrique. Les stimulations bipolaires sont des stimulations intenses. Quand elles sont appliquées sur la peau, ces stimulations vont activer les fibres thermonociceptives Aδ et C mais également des fibres myélinisées de gros calibre non nociceptives Aβ. La vitesse de conduction des fibres Aβ étant plus rapide que celles des fibres Aδ et C (supérieure à 30 m/s vs entre 0,4 et 15 m/s), l'influx nerveux dépendant de l'activation de ces fibres Aβ est traité avant l'influx nociceptif au niveau cortical et de ce fait masque les réponses corticales nociceptives par un effet « premier arrivé, premier servi ». Les stimulations électriques à l'aide d'une électrode concentrique sont d'intensité faible et génèrent une sensation de piqûre d'épingle. En fonction des paramètres de stimulations, seules les fibres Aδ des couches superficielles du derme seraient activées. Toutefois, le caractère sélectif de ce type de stimulation est encore discuté (André-Obadia and Maugière, 2015).

3.3.2. Potentiels évoqués par stimulation Laser

Généralités

Développés à partir du milieu des années 1970, les potentiels évoqués par stimulation Laser (P.E.L.) sont souvent utilisés dans la pratique clinique pour l'évaluation des fibres thermonociceptives de patients présentant des pathologies comme les neuropathies sensorielles (pathologies qui altèrent les sensations tactiles et thermonociceptives) (Truini et al., 2004) et dans la recherche pour l'étude des mécanismes corticaux qui sous-tendent l'expérience de la douleur (Garcia-Larrea et al., 2003). Les outils Lasers stimulent en émettant un bref pulse de chaleur, d'une durée comprise entre 1 et 100 ms, qui permet une activation synchrone de thermo-nocicepteurs Aδ et C. La réponse corticale obtenue après stimulation Laser reflète le plus souvent exclusivement l'activation des fibres Aδ, car la vitesse de conduction des fibres Aδ étant plus élevée que celle des fibres C, comme pour les P.E. électriques, la loi du « premier arrivé premier servi » s'applique et au niveau cortical, l'activation des fibres Aδ masque celle des fibres C. Il est possible d'enregistrer des P.E.L. spécifiques à une activation des fibres C mais cela nécessite soit de faire une stimulation sélective au niveau supra spinal, soit de bloquer la conduction dans les fibres Aδ. Il est possible de bloquer spécifiquement ces dernières en appliquant un ruban lesté sur l'avant-bras en supination par exemple, les sensations médiées par ces fibres disparaissant environ 45min après le début du blocage (Wasner, 2004)). Toutefois, même dans ces conditions, la réponse corticale à l'activation des fibres C suite à une stimulation Laser des membres inférieurs ou supérieurs n'est pas obtenue chez tous les sujets.

Composante évoquée

La composante la plus importante observée lors de P.E.L. est un grand complexe biphasique (négatif-positif, N2-P2) maximal au niveau du vertex (électrode Cz sur le

montage 10-20) (figure 7a). Les P.E.L. enregistrés suite à des stimulations par Laser CO_2 présentent des latences moyennes des signaux négatifs (N2) et positifs (P2) du vertex entre 150 et 250 ms pour une stimulation sur le visage, entre 220 et 340 ms pour une stimulation sur la main, et entre 290 et 380 ms pour une stimulation sur le pied. Plus la zone corporelle où sont réalisés les PE est éloignée du cerveau, plus la latence d'apparition de la composante N2-P2 augmente. Ce complexe principal N2P2 est précédé d'une petite onde négative appelée N1, d'une latence d'environ 170 ms. Son amplitude serait maximale au niveau de l'aire temporale controlatérale à la stimulation (Madsen et al., 2014).

Générateurs

Les générateurs qui sous-tendent les potentiels évoqués représentent l'ensembles des structures corticales et sous-corticales qui s'activent en réponse à la stimulation. Plusieurs techniques existent pour identifier les générateurs des potentiels évoqués. Peuvent être citées des modélisations mathématiques des dipôles sur des enregistrements en EEG ou en magnétoencéphalographie (MEG) comprenant un grand nombre d'électrodes ou les données obtenues sur des enregistrements intracérébraux, avec des électrodes placées soit au niveau sous-dural, soit avec des électrodes implantées directement sur le cerveau (Garcia-Larrea et al., 2003).

Des enregistrements intracérébraux réalisés chez des patients épileptiques ont montré que la composante N1, en réponse à une stimulation des fibres Aδ, reflète l'activation du cortex operculo-insulaire, qui associe l'aire somatosensorielle secondaire SII et l'insula postérieure. Cette réponse neuronale enregistrée à la surface du scalp est bilatérale, mais sa latence est précoce et son intensité plus ample du côté controlatéral à la stimulation (Lenz et al., 1998). En ce qui concerne les composantes plus tardives des P.E., le complexe biphasique N2P2 reflète une augmentation de l'activité du gyrus

cingulaire antérieur, de l'insula, ainsi que des régions pariétales et préfrontales. L'onde positive P2 traduit une intégration cognitive dans le cas de la douleur et son amplitude varie en fonction de l'attention et du niveau de vigilance du sujet (Valeriani et al., 2012). Pour l'étude du système de thermoception, l'intérêt des chercheurs se porte bien souvent uniquement sur les composantes N1 et N2, qui sont moins sensibles aux effets cognitifs (*i.e.* capacités attentionnelles) (André-Obadia and Maugière, 2015).

3.3.3. Potentiels évoqués par stimulateur à thermode de contact

Potentiels évoqués par contact chaud (*contact-Heat Evoked Potential*, cHEP)

Les P.E. suite à des stimulations chaudes induite par un stimulateur de contact présentent des caractéristiques similaires à celles des P.E.L., ces P.E. correspondant dans les deux cas à une activation spécifique des fibres Aδ. Pour générer les P.E., les stimulateurs par thermode de contact doivent présenter une vitesse de réchauffement rapide (au moins 70°C/s). Bien que cette pente de réchauffement soit très inférieure à celle des Lasers (plus de 1000°C/s pour une stimulation d'une durée de 1 à 4 ms), ces stimulations génèrent des potentiels évoqués reproductibles grâce à la surface de stimulation de la thermode, qui est jusqu'à 28 fois plus grande que celle du Laser (Nielsen and Arendt-Nielsen, 1997).

Les cHEP reflètent, comme les L.E.P., l'activation des petites fibres Aδ et la composante observée est également un complexe biphasique N2-P2 maximal au vertex (figure 7b). La composante N1 est également présente au niveau temporal (électrodes T7-T8). Les générateurs corticaux sont également le cortex operculo-insulaire et le cortex cingulaire antérieur. Les latences des cHEP sont typiquement retardées de 100 ms après une stimulation sur le visage et de 150 à 300 ms après une stimulation sur une autre partie du corps par rapport aux L.E.P. Cette différence serait due tout d'abord aux différences de vitesse de réchauffement entre les deux

techniques, mais également au temps de transmission de la chaleur de la surface de la peau aux récepteurs dans l'épiderme (Baumgärtner et al., 2012).

Un avantage des cHEP par rapport aux LEP, c'est la possibilité de stimuler différentes zones du corps (visage), de s'affranchir des mesures de sécurité requises lors de stimulations Laser (lunettes de protection) et d'éviter les brûlures. Il faut toutefois prendre en compte quelques aspects techniques qui peuvent affecter la reproductibilité des cHEPs :

- Le stimulateur peut induire des artefacts, notamment en MEG ;
- Il est recommandé de se déplacer légèrement lors de stimulations pour éviter la fatigue des récepteurs
- Des stimulations avec des températures inférieures à 45°C ne produisent pas de réponses reproductibles

Le développement de stimulateurs avec des rampes de réchauffement jusqu'à 300°C/s a pu encore augmenter la reproductibilité et la faisabilité de cHEP.

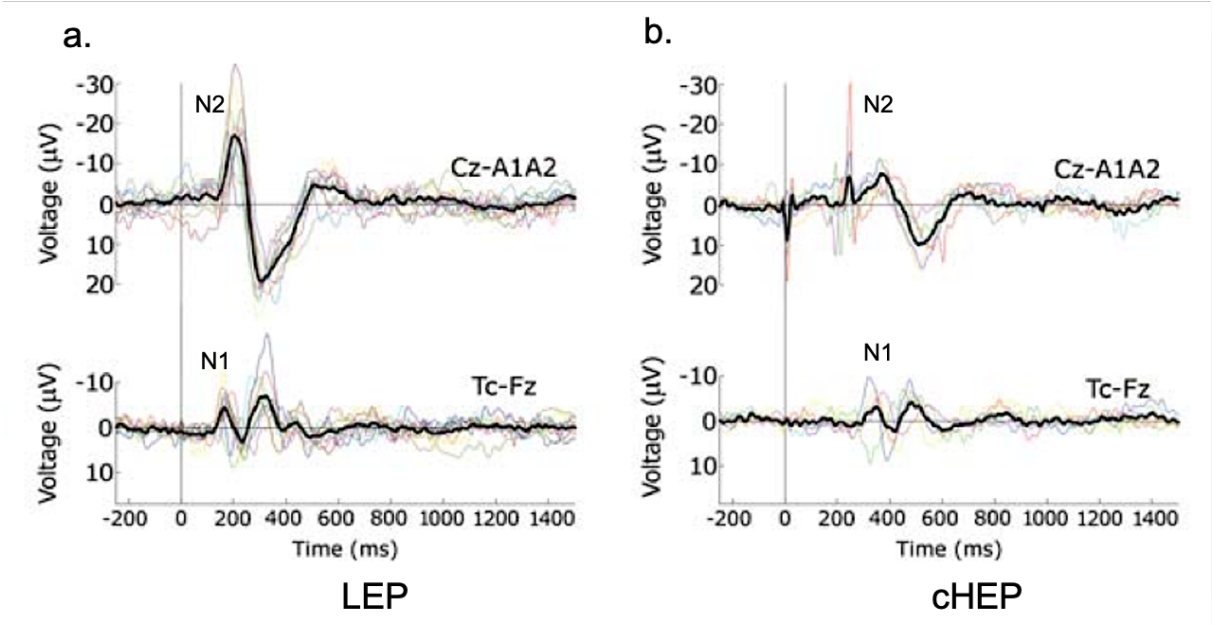


Figure 7 : Potentiels évoqués par des stimulations Lasers (a) et des stimulations de chaleur de contact (b) (moyennage) sur le dos de la main. La composante N2-P2 est maximale au

niveau du vertex (Cz), référencé au niveau des électrodes auriculaire (A1 et A2). La composante N1 est maximale au niveau temporal (T4), référencé avec l'électrode Fz. La ligne au niveau de 0 ms représente le moment où ont été réalisées les stimulations. La stimulation Laser (a) était un pulse de 2 Joules pendant 4 ms (surface de la stimulation : 28 mm2). La stimulation de contact chaud (b) était une température entre 51 et 55°C pendant 240-270 ms (en fonction des sujets). D'après Iannetti et al., (2006).

Potentiels évoqués par contact froid (*contact Cold-Evoked Potential*, cCEP)

Pour les stimulations froides, une évolution technologique a dû s'opérer pour permettre de générer un refroidissement rapide des thermodes afin de favoriser la synchronisation de multiples thermorécepteurs au froid nécessaire à l'enregistrement de P.E. Les stimulations thermiques froides induisent une activation des fibres Aδ et des fibres C, mais de la même manière que pour les autres techniques (L.E.P. et cHEP), l'activation des fibres Aδ masque celle des fibres C.

La composante évoquée obtenue après une stimulation froide est également un complexe biphasique N2-P2 et un complexe N1 est aussi observable en temporal (figure 8). La latence d'apparition de la N2-P2 est environ 20 à 30 ms plus tardive que celle des potentiels évoqués par L.E.P., et l'amplitude de la composante est plus faible que celle par L.E.P. (*i.e.*, 20 μV en moyenne pour le froid sur le dos de la main vs 30 μV pour le Laser sur la même zone). En revanche, l'amplitude de N1 est similaire entre la stimulation Laser et la stimulation froide. L'analyse des dipôles a identifié le cortex operculaire (aire SII), le cortex cingulaire antérieur et la région frontale dorsolatérale comme générateurs des cCEP (Leone et al., 2020).

Un avantage des stimulateurs à thermode de contact à refroidissement rapide, c'est de pouvoir faire l'analyse des P.E. par activation des voies Aδ sans exposer les sujets à des stimuli nociceptifs. Ces récents stimulateurs permettent également de stimuler

des zones corporelles particulièrement sensibles aux stimuli douloureux, comme par exemple le visage, et qui présentent une densité élevée de récepteurs cutanés nociceptifs (Baumgärtner et al., 2012). Également, l'exploration spécifique de la voie de transmission du froid peut être utile en clinique, les changements dans la détection du froid et/ou la présence d'une allodynie au froid étant des signes précoces et relativement fréquents dans la lombalgie et la douleur neuropathique (Madsen et al., 2014).

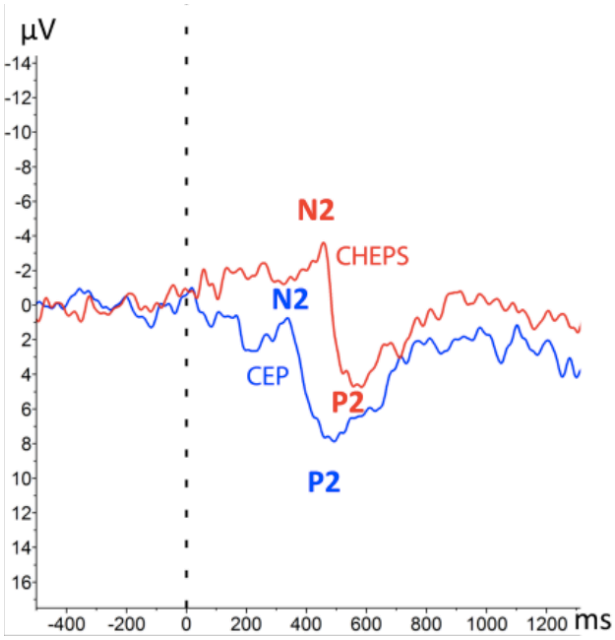


Figure 8 : Comparaison de potentiels évoqués par contact froid (CEP, en bleu) et de potentiels évoqués par contact chaud (CHEPS, en rouge. La composante biphasique N2-P2 est représentée pour les deux types de stimulations. Le CEP apparait plus précocement que le CHEPs, mais est moins ample. D'après Hüllemann et al., (2019).

Les P.E. permettent une mesure d'une activité neuronale en réponse à des stimulations thermiques, mais d'autres techniques apportées par la psychophysique, permettent d'étudier la thermoception à partir de mesure subjective, en interrogeant le

sujet sur ses sensations ressenties en réponse à des stimulations thermiques cutanées : les tests sensoriels quantitatifs.

3.4. Tests sensoriels quantitatifs

3.4.1. Généralités

La psychophysique, initiée au XIX^{ème} siècle avec Gustav Fechner, étudie les relations entre les caractéristiques physiques d'une stimulation et la perception qu'en a le sujet. Il est important en psychologie de faire la distinction entre sensation et perception. Les sensations sont les informations de l'environnement qui stimulent les organes sensoriels tandis que la perception est l'interprétation de ces sensations par le sujet. Les QST sont des tests psychophysiques non invasifs qui permettent de mesurer la perception sensorielle en quantifiant la réponse des individus à différents stimuli sensoriels. Ces quantifications peuvent être appliquées à toute modalité sensorielle, et peuvent être utilisées pour évaluer la perception tactile, la thermoception ou encore la nociception, entre autres.

Les prémices de la méthode QST apparaissent dans les années 1835, avec le physiologiste allemand Ernst Heinrich Weber qui, pour étudier la perception tactile, a établi une méthode standardisée permettant de tester la capacité à discriminer l'un de l'autre spatialement deux stimuli tactiles. Fin du XIX^{ème} siècle, le physiologiste autrichien Max Von Frey réalise des travaux importants dans le domaine de la physiologie sensorielle et élabore des paradigmes pour évaluer chez des sujets la perception sensorielle. Il développe notamment une méthode, toujours utilisée actuellement, permettant d'évaluer la sensation tactile chez l'Homme par le biais de stimulations générées par des filaments conçus à partir de poils de cheval et de

sanglier. En 1978, le groupe de recherche dirigé par le neurologue américain Peter Dyck établi une méthode automatisée de quantification de la pression, de la perception de température, de la vibration et du toucher (Dyck et al., 1978). Aujourd'hui, les QST sont une méthode de mesure subjective de référence pour l'exploration sensorielle aussi bien pour la recherche que pour la clinique.

Pour obtenir une mesure fiable par les méthodes QST, les caractéristiques physiques du stimulus doivent être connues et appliquées avec précision, et une seule modalité sensorielle peut être étudiée lors d'un même test. Il convient également que lors des évaluations par QST, le sujet soit alerte, coopératif et capable de suivre les consignes précisées par l'évaluateur (Siao and Cros, 2003). Les QST permettent d'évaluer la perception sensorielle des sujets en mesurant des seuils sensoriels. Les résultats des tests sont analysés pour déterminer la sensibilité et la discrimination sensorielles des individus testés.

3.4.2. Mesures de seuils

En psychophysique, un seuil désigne l'intensité au-delà de laquelle un stimulus est détecté ou perçu par un individu. Plus précisément, un seuil représente le niveau minimum de stimulation nécessaire pour qu'un individu perçoive une différence entre deux stimuli (*i.e.*, seuil de discrimination), pour qu'il perçoive la présence d'un stimulus (*i.e.*, seuil de détection), ou pour qu'il identifie un stimulus (*i.e.*, seuil d'identification).

La mesure d'un seuil de détection est une tâche dans laquelle le sujet doit répondre à une question sur la présence ou non d'une stimulation. Le seuil de détection est la limite, définie statistiquement, entre les faibles intensités qui ne donnent pas lieu à une perception du stimulus de la part du sujet, et les intensités plus élevées qui permettent au sujet de détecter la présence du stimulus. Nous pouvons distinguer deux types de seuils détection. D'une part, le seuil absolu correspond à la plus petite quantité

d’énergie physique capable de provoquer une réaction ou un comportement. D’autre part, le seuil différentiel est l’augmentation d’intensité physique juste nécessaire pour provoquer une réaction.

Pour estimer et mesurer un seuil de détection, plusieurs méthodes ont été développées. Ces méthodes ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients et le choix de la méthode est important. En effet, plusieurs facteurs comme le temps, le nombre d’essais, l’attention des sujets peuvent influencer la mesure et donc modifier les résultats obtenus.

3.4.2.1. Mesure de seuils par la méthode des limites

La méthode des limites a été introduite en 1880 par le psychologue allemand Wilhem Wundt. Cette méthode psychophysique consiste à déterminer le seuil de détection d'un stimulus en augmentant progressivement l'intensité de celui-ci jusqu'à ce que le sujet le perçoive, puis en diminuant progressivement l'intensité jusqu'à ce que le stimulus ne soit plus perçu. Dans le cas de la mesure de seuils de détection thermique en méthode des limites, les stimuli consistent à partir d’une température initiale, généralement la température de la peau, soit en une augmentation linéaire de la température du stimulus pour évaluer le seuil de détection du chaud, soit en une diminution linéaire de la température du stimulus pour estimer le seuil de détection du froid. L’avantage principal de cette méthode est qu’elle est rapide à mettre en œuvre et aisément comprise par le sujet. L’inconvénient majeur est que le seuil enregistré dépend du temps de réaction du sujet. Deux erreurs peuvent biaiser la mesure de ce seuil à partir d’une méthode des limites : l’erreur d’anticipation et l’erreur de persévération. L’erreur d’anticipation est constatée lorsque le sujet anticipe le moment où le stimulus sera présenté et signale sa perception avant que le stimulus ne soit réellement présenté. L’erreur de persévération est due au fait que le sujet est habitué

à donner la même réponse dans une série et conserve son jugement au-delà de l'inversion réelle de la perception. En d'autres termes, le sujet continue de signaler la perception du stimulus même lorsque son intensité diminue en dessous du seuil de perception. Ces erreurs de persévération sont peu fréquentes lors de la mesure du seuil thermique puisqu'il s'agit généralement d'une mesure en une seule dimension, c'est-à-dire soit croissante pour le seuil chaud, soit décroissante pour le seuil froid.

3.4.2.2. Mesure de seuils par la méthode constante

Cette méthode présente les meilleures garanties de validité et de précision pour la mesure des seuils. Elle consiste à présenter au sujet une stimulation sensorielle à différents niveaux d'intensité. L'ordre de présentation des niveaux d'intensité du stimulus est aléatoire. La mesure d'un seuil absolu avec la méthode constante requiert l'application des règles suivantes :

- Choisir un niveau de stimulus considéré comme une première estimation du seuil. Ce niveau sera déterminé sur la base d'une expérience préliminaire utilisant par exemple la méthode des limites.
- Choisir un ensemble de 5 à 7 niveaux du stimulus centrés sur le niveau déterminé précédemment. Le choix de ces niveaux doit être fait de telle manière que la probabilité de détection par le sujet soit proche de 0 pour le niveau le plus bas et proche de 1 pour le niveau le plus élevé.
- Choisir une règle de progression de ces niveaux entre les extrêmes, c'est-à-dire choisir un pas d'intervalle entre chaque niveau d'intensité.
- Définir à priori un nombre d'essai constant et identiques pour la présentation de chacun des niveaux d'intensité retenus. Plus le nombre d'essais est élevé, meilleure sera l'estimation de la fonction psychométrique, plus précise sera la mesure.

- La règle de présentation des différents niveaux au cours des essais successifs est celle d'un tirage au hasard sans remise.

Pour chaque présentation du stimulus, le sujet doit indiquer s'il l'a perçu ou non la stimulation par une réponse « oui » ou « non ». Le seuil est déterminé en utilisant une méthode statistique. Habituellement, le seuil correspond à l'intensité pour laquelle le stimulus a été détecté dans 50% des essais. L'erreur standard est calculée pour indiquer la précision de la mesure. L'avantage de cette méthode est qu'elle ne peut être associée à des erreurs d'anticipation ou de persévération. Le désavantage principal de cette méthode est qu'elle est d'une durée longue (i.e., souvent plus d'une demi-heure) et un défaut d'attention du sujet lors du déroulement du test peut fausser l'estimation du seuil par une augmentation des omissions ou des fausses alarmes.

3.4.2.3. Mesure de seuils par la méthode adaptative

La mesure du seuil par la méthode adaptative consiste à présenter des stimuli à des niveaux d'intensité différents et à adapter les niveaux présentés en fonction des réponses du participant. Si le participant perçoit le stimulus, le niveau d'intensité de la stimulation est réduit à l'essai suivant, tandis que si le participant ne perçoit pas le stimulus, le niveau d'intensité est augmenté. L'adaptation des intensités s'achève lorsque le sujet détecte le stimulus avec une précision de 50%. Cette méthode permet de déterminer rapidement et précisément le niveau de stimulation auquel le participant est capable de percevoir le stimulus (le seuil de perception).

Bonnet, (1986) attribue quatre avantages à cette méthode par rapport à la méthode des limites et à la méthode constante : (i) cette méthode ne nécessite pas d'estimer préalablement le seuil de détection du sujet, (ii) elle permet d'obtenir rapidement une estimation du seuil en un minimum d'essais, (iii) elle permet une estimation de la fonction psychométrique et, (iv) cette méthode ne nécessite pas que le sujet reste

stable, c'est-à-dire qu'il soit parfaitement constant dans ses réponses, tout au long de l'expérience. Nous pouvons citer également 2 variantes de la méthode adaptative, celle à contraintes faibles et celle à contraintes fortes.

La méthode adaptative à contraintes faibles

Dérivée de la méthode des limites, les stimuli sont présentés dans un paradigme « oui/non », avec des niveaux d'intensité de la stimulation qui croient (ou décroient) progressivement tant que la réponse du sujet reste identique d'un essai à l'autre (« non perçue » par exemple). Dès que la réponse est modifiée, le sens de la variation des valeurs d'intensité du stimulus est inversé.

Cette méthode est appelée méthode adaptative en escalier psychophysique (ou méthode des hauts et des bas ; *up-and-down*) (figure 9). Des règles pour l'exécution de cette méthode sont mises en place :

- Choisir un niveau de départ du stimulus, de telle sorte que la valeur d'intensité choisie ne permette pas une détection du stimulus par le sujet.
- Choisir un « pas » définissant la différence d'intensité des stimuli entre 2 essais.
- Choisir une règle d'arrêt de la mesure du seuil. Généralement, la règle d'arrêt consiste à déterminer à l'avance le nombre d'inversions du sens de variation des niveaux d'intensité successifs. Traditionnellement, 10 inversions sont retenues pour le calcul du seuil et les deux premières inversions ne sont pas prises en compte. Une alternative à cette règle d'arrêt consiste à fixer un nombre total d'essais, mais ce nombre doit inclure suffisamment d'inversions de réponses.

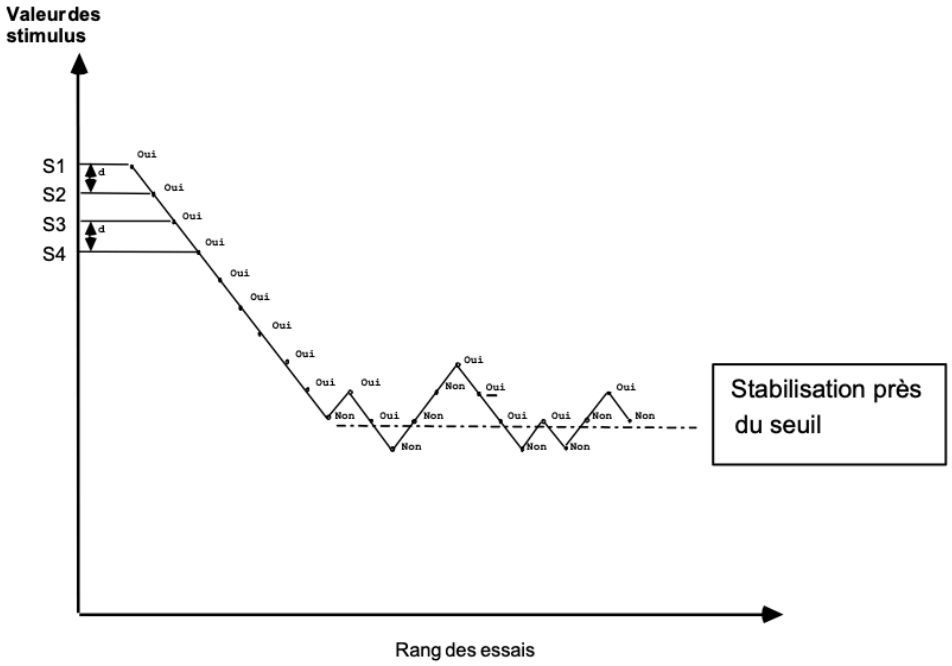


Figure 9 : Principe de l'escalier psychophysique (méthode adaptative), ici descendant. S1, S2, S3 et S4 représentent différentes stimulations, d représente le pas entre chaque intensité du stimulus. D'après Bonnet, (1986).

Méthodes adaptatives à contraintes fortes

Ces méthodes ont été développées dans le but d'augmenter la précision de la mesure des seuils tout en réduisant encore le nombre de présentations. Le perfectionnement de la mesure entraine une augmentation de la complexité des règles mises en place pour l'évaluation de la valeur des stimulations. La méthode PEST (pour *Parameter Estimation by Sequential Testing*) est une méthode adaptative à contraintes fortes.

D'autres méthodes existent et ont été développées avec le temps, comme par exemple la méthode des limen (méthode de Marstock) ou la méthode d'ajustement, mais les plus utilisés pour explorer le fonctionnement des petites fibres Aδ et C chez l'Homme sont la méthode des limites et la méthode adaptative.

4. Psychophysique de la sensation thermique

Lors de la mesure du seuil de détection, plusieurs paramètres peuvent influencer la mesure psychophysique.

4.1. Variabilité des seuils de détection thermique en fonction de la température cutanée et de l'environnement

La température absolue de la peau joue un rôle crucial dans la perception thermique. Pour un individu "standard" (i.e., pesant 70 kg et mesurant 1 m 80) dans un environnement à température neutre (i.e., environ 24°C), la température moyenne de la peau se situe généralement entre 30 et 34°C (Gagge and Gonzalez, 1996). Tant que la température de la peau reste proche de cette plage, aucune sensation prédominante de chaleur ou de froid particulière n'est perçue par l'individu. Cependant, lorsque la peau est refroidie ou réchauffée localement, par exemple au niveau des mains, cela engendre respectivement une sensation de froid ou de chaleur, avec un seuil de détection qui varie en fonction de la vitesse du changement de température (plus la vitesse est élevée, plus le seuil est bas).

En revanche, si la peau est exposée à des températures en dehors de cette plage "neutre" (i.e., environ 30-34°C) une sensation persistante de chaleur ou de froid peut être ressentie par l'individu pendant une période relativement longue. En effet, pour exemple, environ 20 minutes d'adaptation sont nécessaires pour que les sensations de changement de température disparaissent, lorsque la température cutanée a été modifié de plus de 4°C au-delà ou en dessous de la plage neutre (chaud ou froid) (Kenshalo and Scott, 1966). Ainsi, si l'adaptation de la température cutanée à une température plus chaude (ou plus froide) est incomplète, La mesure du seuil de détection sera faussée puisqu'il y aura d'abord une sensation de « moins chaud » ou « moins froid » avant de ressentir respectivement du froid ou du chaud.

4.2. Variabilité des seuils de détection thermique en fonction de la vitesse du changement de température de stimulation

La vitesse à laquelle une stimulation thermique refroidit ou réchauffe la peau, peut influencer les seuils de détection de la température. En effet, plus la vitesse de réchauffement ou de refroidissement d'une sonde thermique est élevée, plus le seuil de détection thermique est bas, et inversement, plus la vitesse du changement de température est lente, plus l'amplitude de température de la stimulation devra être élevée pour induire une sensation de froid ou de chaud chez l'individu (Kenshalo et al., 1968; Lithfous et al., 2020). Selon les études et les stimulateurs thermiques utilisés, les vitesses d'augmentation ou de refroidissement des sondes thermiques varient généralement de 1 à 300°C/s pour les sondes Peltier ou de contact, et jusqu'à 1000.C/s pour les stimulateurs laser (Garcia-Larrea et al., 2003; Heft et al., 1996; Lithfous et al., 2020; Treede et al., 2003).

4.3. Variabilité des seuils de détection thermique en fonction de l'étendue de la zone stimulée

L'étendue de la zone de peau exposée à des stimulations thermiques a un impact sur les seuils de détection de la température. Plus la zone de peau exposée est grande, moins la variation de température nécessaire pour générer une sensation thermique est élevée. Autrement dit, plus la zone de stimulation est grande, plus le seuil de détection thermique est faible (Darian-Smith and Johnson, 1977; Hensel, 1981). Cela résulte d'un phénomène de sommation spatiale. L'augmentation de l'étendue de la zone de stimulation active un plus grand nombre de thermocepteurs, et donc les effets de la stimulation s'additionnent. Stevens et al., (1974) ont observé ce phénomène en montrant que les participants percevaient une stimulation chaude, d'intensité constante, comme étant plus chaude lorsque la surface de la peau exposée à la

stimulation augmentait. Ce phénomène tend à diminuer lorsque les stimulations deviennent nociceptives.

4.4. Variabilité des seuils de détection thermique en fonction des zones corporelles stimulées

Il est bien établi qu'il existe des variations régionales de la sensibilité thermique, tant du point de vue physiologique que perceptuel (Hensel, 1981). Sur la peau, il y a moins de points sensibles à la chaleur que de points sensibles au froid, et ce nombre varie en fonction des différentes régions corporelles (voir Figure 10).

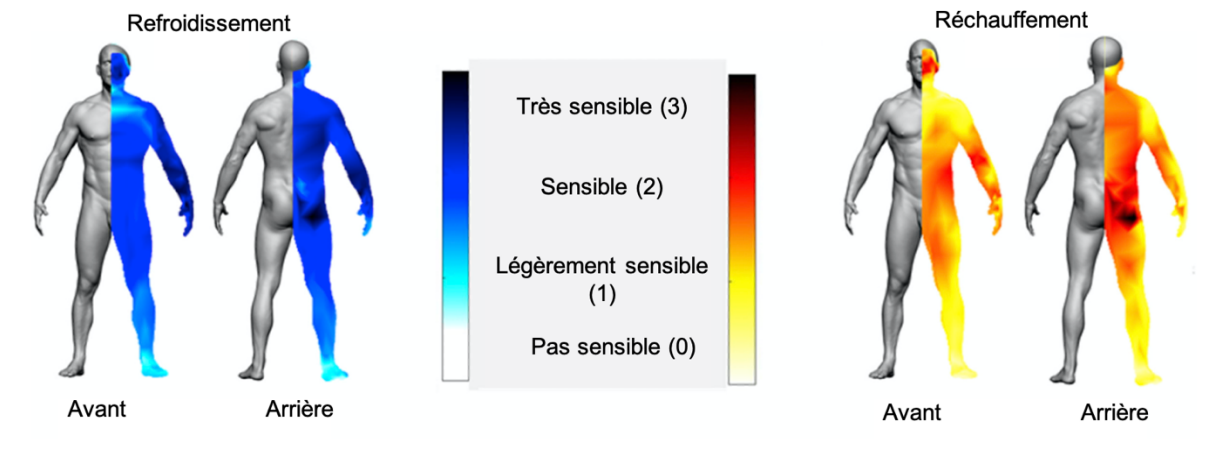


Figure 10 : Cartographie de la thermosensibilité au refroidissement (à gauche) et au réchauffement (à droite) en fonction des zones corporelles. La représentation chromatique de chaque zone corporelle reflète l'intensité de la sensibilité thermique, les couleurs plus foncées indiquant une sensibilité thermique plus élevée. D'après Luo et al., (2020).

Les régions corporelles telles que le visage (notamment le front et les joues) sont nettement plus sensibles à la chaleur que le torse et les membres supérieurs et inférieurs. Par contre, la sensibilité au froid semble être plus élevée au niveau du torse, en particulier sur la région de l'abdomen, que sur le visage et les membres. Ce schéma

de répartition de la sensibilité thermique demeure constant indépendamment du sexe (Gerrett et al., 2014; Nakamura et al., 2008) et ne change pas avec l'âge (Stevens and Choo, 1998). Ces différences observées concernant la sensibilité thermique, que ce soit pour le chaud ou le froid, exercent donc une influence direct sur les seuils de perception mesurés dans différentes zones corporelles, ce qui doit être pris en compte dans le cadre des études évaluant la perception thermique (Luo et al., 2020).

5. Modifications du système thermo-nociceptif avec l'âge

Il est impératif de souligner que le déclin de la sensibilité sensorielle constaté chez les personnes âgées n'est pas uniquement imputable au processus naturel du vieillissement en lui-même. En réalité, une multitude de facteurs, tels que le mode de vie, les prédispositions génétiques et l'environnement dans lequel évolue l'individu, peuvent influencer de manière significative la structure et la fonction des organes sensoriels, notamment la peau, tout comme les systèmes nerveux périphérique et central. Cette variété de facteurs impliqués dans les altérations sensorielles observées au cours du vieillissement pourrait expliquer la grande diversité des résultats obtenus dans les études se penchant sur l'effet du vieillissement sur la perception sensorielle (Heft and Robinson, 2017).

5.1. Effet du vieillissement sur les seuils thermiques

La majorité des données relatives au fonctionnement du système sensoriel en relation avec le vieillissement chez l'être humain proviennent d'études en psychophysique (Després et al., 2019; Heft et al., 1996; Johnson et al., 2021; Lin et al., 2005). Cependant, les méthodologies et les types de stimulations utilisées pour évaluer le fonctionnement des fibres sensorielles ne sont pas uniformes. De plus, les seuils

sensoriels sont mesurés selon les études sur diverses zones corporelles, avec des variations importantes de température cutanée et d'étendues des zones stimulées. Par conséquent, établir une règle universelle décrivant de manière précise comment le vieillissement affecte la perception thermique chez l'homme demeure une entreprise complexe. Néanmoins, des tendances générales se dessinent au regard de ces différentes études. La sensibilité thermique tend à décroître progressivement avec l'âge, que ce soit en réponse à des stimuli chauds ou froids. Il est à noter que cette diminution est généralement plus prononcée pour les stimuli thermiques chauds que pour les stimuli froids (Bartlett et al., 1998; Kaplan et al., 2011; Kenshalo, 1986). De plus, cette perte de sensibilité thermique varie en intensité selon les régions corporelles, avec une altération particulièrement marquée au niveau des extrémités, telles que les mains et les pieds. De surcroît, on observe une tendance à une altération privilégiée dans le sens distal-proximal (Guergova and Dufour, 2011; Inoue et al., 2016; Stevens and Choo, 1998). Pour une analyse exhaustive des effets du vieillissement sur la perception thermique, une référence complète est disponible dans la revue de Guergova et Dufour de 2011.

5.2. Effets du vieillissement sur les potentiels évoqués thermiques

Des études électrophysiologiques se sont intéressées aux effets du vieillissement sur les potentiels évoqués en réponse à des stimulations thermiques. Avec l'avancement de l'âge, on observe une augmentation de la latence d'apparition de ces potentiels, par comparaison à des individus plus jeunes, tandis que l'amplitude des potentiels évoqués thermiques est réduite chez les personnes âgées. À titre d'exemple, pour les cHEPs enregistrés pour des stimulations de 35 à 51°C, générées par une thermode atteignant 70°C/s, la latence d'apparition de la composante N2-P2 augmente de 9 à 16 % en fonction de la taille et de l'âge des individus, et l'amplitude diminue de 17 à

71 % (Lagerburg et al., 2015). Des constatations similaires ont été rapportées par Jutzeler et al., (2016) concernant les cCEPs, avec des latences prolongées et des amplitudes amoindries chez les personnes âgées. Ces observations se sont également étendues aux P.E.L., qui ont démontré une augmentation de la latence et une réduction de l'amplitude en relation avec le vieillissement (Creac'H et al., 2015; Truini et al., 2004).

5.3. Modifications physiologiques

Il convient de s'attarder sur les changements structurels et fonctionnels qui se produisent dans le cadre du vieillissement et qui peuvent expliquer les diverses altérations observées dans les études portant sur l'évolution de la perception thermique avec l'âge.

5.3.1. Vieillissement de la peau

La peau joue un rôle essentiel en tant qu'interface entre l'environnement interne du corps et l'environnement externe. Les études ont mis en évidence que les fonctions de la peau chez les individus âgés sont jusqu'à 60 % moins efficaces que chez les sujets plus jeunes (Cerimele et al., 1990). Le vieillissement cutané se caractérise par des manifestations visibles telles que l'apparition de rides, de taches, et, surtout, une diminution de l'épaisseur cutanée. Ces altérations résultent d'une perte progressive de tissu cutané, impactant à la fois le derme et l'épiderme. Ceci se manifeste par une diminution du nombre de cellules cutanées et de la quantité de matrice extracellulaire (Robert et al., 2009). En outre, des études ont révélé une légère réduction de la densité des terminaisons nerveuses cutanées en relation avec l'âge, comme l'a montré Collongues et al., (2018) à l'aide de biopsies cutanées prélevées sur la cuisse de participants âgés entre 20 et 80 ans. Par ailleurs, la microcirculation cutanée,

impliquée dans les échanges de métabolites et la production d'énergie, est altérée par le vieillissement. La densité des vaisseaux sanguins diminue, et les mécanismes de régulation de la circulation sanguine, notamment la vasoconstriction lors de l'exposition au froid, sont moins efficaces chez les personnes âgées, entraînant ainsi une plus grande perte de chaleur. De plus, la vasodilatation en réponse à un stress thermique est atténuée (Bentov and Reed, 2015; Holowatz, 2010).

5.3.2. Vieillissement du système nerveux

Le vieillissement du système nerveux périphérique pourrait également expliquer les modifications de la sensibilité thermique observées dans la littérature. Il apparaît que le processus de codage des stimuli par les terminaisons nerveuses n'est pas influencé par l'âge, mais que les mécanismes de traitement de l'information du système nerveux périphérique au cerveau sont affectés. De nombreuses études ont rapporté une diminution de la vitesse de conduction des fibres sensorielles liée à l'âge, ce qui entraîne notamment une augmentation du temps de réaction chez les individus âgés (Scott et al., 1988; Taylor, 1984; Verdú et al., 2000). Les informations relatives aux altérations liées à l'âge au niveau de la moelle épinière sont principalement issues d'études menées sur des animaux (Iwata et al., 2002; Kitagawa et al., 2005; Largent-Milnes et al., 2014). Ces études suggèrent une modification structurelle, ainsi qu'une perte de neurones sensoriels chez les animaux âgés par rapport aux animaux plus jeunes. Cependant, des recherches plus récentes ont indiqué que cette perte de neurones est relativement modeste, d'environ 10 %, et pourrait ne pas suffire à expliquer les modifications de la perception observées au niveau comportemental (Bergman and Ulfhake, 1998; Blinkouskaya et al., 2021; Fjell and Walhovd, 2010). Par ailleurs, au niveau supra spinal, des changements neuroanatomiques (démyélinisation, baisse du volume cérébral, diminution de la densité synaptique,

modifications de la conductivité) sont observés dans les structures cérébrales impliquées dans la perception sensorielle, notamment le tronc cérébral, le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, ainsi que le cortex préfrontal (Anderton, 2002; Lord et al., 2018; Tseng et al., 2013).

Ce champ de recherche conserve toute sa pertinence, car il éclaire l'importance cruciale de comprendre les mécanismes complexes qui sous-tendent les modifications de la sensibilité sensorielle liées au vieillissement. Il est important de reconnaître que ce déclin ne découle pas uniquement du processus naturel de vieillissement, mais est influencé par une multitude de facteurs, tels que le mode de vie, les prédispositions génétiques et l'exposition environnementale. Cette diversité de facteurs contribuant aux altérations sensorielles rend la recherche sur les effets du vieillissement sur la perception sensorielle d'une grande importance. Par ailleurs, l'exploration des effets du vieillissement sur les seuils thermiques, les potentiels évoqués thermiques, ainsi que les changements physiologiques au niveau de la peau et du système nerveux, reste cruciale pour développer des interventions visant à maintenir une sensibilité thermique adéquate et à améliorer la qualité de vie des personnes âgées en bonne santé. En somme, la poursuite de cette recherche demeure essentielle pour répondre aux besoins croissants de la population vieillissante.

Objectifs et hypothèses

Le vieillissement de la population est un enjeu de santé publique majeur. Pour un individu, le processus de vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques, qui affectent l'ensemble des systèmes de l'organisme, notamment les systèmes sensoriels. Le système thermo-nociceptif n'échappe pas à la règle et est également affecté par le vieillissement. Le système thermo-nociceptif joue un rôle crucial dans le codage et la transmissions des sensations thermiques, qu'elles soient chaudes ou froides, nociceptives ou non nociceptives. La sensation de chaud non nociceptive est véhiculée par les fibres C non myélinisées, qui présentent une activité en réponses à des stimulations thermiques cutanées situées entre 30 et 45°C, alors que la sensation de froid non nociceptive est véhiculée par les fibres Aδ myélinisées en réponse à des stimulations thermiques entre 15 et 42°C. Le fonctionnement du système thermo-nociceptif est étudié et évalué chez l'Homme grâce à des méthodes électrophysiologiques et QST.

Les études expérimentales portant sur les modifications de la perception thermique liées au vieillissement présentent certaines incohérences (Kaplan et al., 2011; Washington et al., 2000). En effet, bien qu'il semble y avoir un effet de l'âge sur la perception thermique (Harju, 2002; Lin et al., 2005), cet effet reste modeste et n'est pas mis en évidence systématiquement dans les études s'y intéressant (Heft et al., 1996; Heft and Robinson, 2014), notamment lors de l'évaluation de la perception du froid (Chakour et al., 1996). Ces études évaluent généralement la perception froide en appliquant à l'aide d'une sonde thermique placée sur la peau du sujet (le plus souvent sur la main). Cette stimulation froide est réalisée en créant un gradient de température

négatif initiée à partir de la température cutanée (i.e., environ 30°C chez l'Homme). Cependant, les fibres Aδ associées à la sensation de froid peuvent également être activées par des stimulations thermiques supérieures à la température cutanée, jusqu'à 42°C. A ce jour, les études portant sur la perception thermique froide mesurent les seuils de détection à partir de la température cutanée, généralement autour de 30-32°C. Or à cette température, la fréquence de décharge des fibres Aδ est élevée, atteignant presque son maximum (Jänig, 2018). Ainsi, une stimulation correspondant à un faible refroidissement inférieur à la température cutanée, de l'ordre de -0,2°C, suffit à induire une sensation de froid perceptible pour le sujet (Lithfous et al., 2020). À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour examiné le fonctionnement des fibres Aδ chez l'Homme dans la plage de température 30-40°C, plage où la fréquence de décharge des fibres Aδ est moins élevée. Par conséquent, il est possible qu'une différence de température plus importante que 0,2°C soit nécessaire pour induire une sensation de froid, reflétant une moindre sensibilité des fibres Aδ dans cette plage de température. Nous émettons l'hypothèse que l'exploration du fonctionnement des fibres Aδ dans cet intervalle de températures pourrait permettre de mettre en évidence des différences de sensibilité entre les personnes en bonne santé âgées de plus de 60 ans et des sujets jeunes adultes âgés entre 18 et 30 ans. Cette approche pourrait contribuer à une meilleure compréhension des effets du vieillissement sur la perception du froid.

Dans cette perspective, nous avons utilisé une nouvelle méthode pour mesurer les seuils de détection du froid sur la main chez des participants jeunes et âgés (expérience 1). Deux techniques de mesure ont été mises en œuvre : l'une ajustait la température de la sonde à celle de la peau (condition « Base TSk », pour *« Skin Temperature »*) avant de générer la stimulation froide, tandis que l'autre technique

maintenait la température de la sonde à 40°C avant de générer le gradient de température négatif (condition « Base 40 »). Les seuils de détection au froid ont été déterminés pour chaque sujet pour ces deux conditions, en utilisant une méthode adaptative. Dans une seconde expérience, nous avons enregistré des P.E. par des stimulations froides chez de jeunes adultes âgés entre 18 et 30 ans, dans le but de vérifier que les stimulations appliquées dans la condition « Base 40 » activait effectivement l'activation des petites fibres Aδ. La troisième expérience visait à mesurer les seuils de détection thermique au froid sur différentes régions corporelles chez des participants jeunes et âgés, afin de déterminer si certaines parties du corps présentaient des variations des seuils de perception au froid plus sensibles au vieillissement que d'autres. Les seuils de détection du froid selon les méthodes « Base TSk » et « Base 40 », ont été évalués sur sept régions cutanées (main, avant-bras, torse, dos, joue, jambe et pied) pour les individus des deux groupes d'âge. Nous avons complété nos travaux par une quatrième expérience qui consiste à mesurer des P.E. par des stimulations froides chez des participants jeunes et âgés afin d'examiner l'influence du vieillissement sur cette données électrophysiologique. Enfin, dans une dernière expérience, nous avons évalué la sensibilité de notre nouvelle méthode de mesure des seuils, la méthode « Base 40 », pour détecter d'un déficit sensoriel chez des patients diabétiques âgés.

Méthodologie

Cette section décrit, pour l'ensemble des expériences, le dispositif de stimulation thermique à effet Peltier, les outils d'évaluation psychophysique, la méthode utilisée pour la mesure des seuils de détection thermique, les techniques d'enregistrement et d'analyse des données EEG ainsi que les méthodes d'analyse statistiques employées.

1. Lieu d'expérimentation

Les expérimentations qui sont rapportées dans cette étude ont été menées au Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA, CNRS, UMR 7364), situé sur le site du CNRS, à Strasbourg/Cronenbourg. Toutes les procédures expérimentales ont été conduites dans des salles dédiées à cet effet, dont les conditions de température étaient maintenues à un niveau constant de 22°C ± 2°C.

2. Participants

Dans le cadre de cette étude, nous avons constitué plusieurs cohortes de sujets répartis en groupe « jeunes » (sujets âgés entre 18 et 30 ans) et groupe « âgés » (personnes âgées de 60 ans et plus). Nous avons veillé à maintenir une proportion équilibrée entre les femmes et les hommes au sein de chaque groupe de participants pour chaque expérience menée. Avant leur participation aux différents protocoles, les sujets ont rempli un questionnaire portant sur leurs antécédents médicaux. Cette étape préliminaire visait à évaluer si les participants remplissaient les critères d'inclusion et d'exclusion préalablement établis. Les personnes ne répondant pas à ces critères, tels

que les mineurs, les femmes enceintes, les majeurs protégés sous tutelle ou curatelle, ainsi que les personnes ne pouvant pas donner un consentement éclairé, ont été exclus de nos protocoles expérimentaux. Par ailleurs, les personnes présentant des antécédents de maladies neurologiques ou psychiatriques, de traumatismes crâniens, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'autres lésions cérébrales ont été exclues de l'étude. Les participants ayant des affections dermatologiques (comme l'eczéma) ou susceptibles d'affecter la peau ont également été écartés, tout comme ceux prenant un traitement médicamenteux ayant des effets secondaires connus sur la cognition, tels que les psychotropes, les antidépresseurs, les anxiolytiques ou les antiépileptiques. Les individus consommant des amphétamines, opiacés, cannabis, cocaïne, benzodiazépines ou barbituriques n'ont pas été inclus dans les expérimentations. Les participants âgés de 60 ans et plus ont également complété un questionnaire (GDS, Geriatric Depression Scale) (Conradsson et al., 2013; Yesavage and Sheikh, 1986) pour évaluer les symptômes dépressifs spécifiques chez la personne âgée. Chez les personnes âgées, les troubles dépressifs majeurs peuvent altérer la sensibilité cutanée aux stimuli thermiques et par conséquent affecter les mesures de seuil de détection (Schwier et al., 2010). Nous avons donc exclu les données des sujets ayant un score élevé (> 10) au GDS lors de l'analyse des résultats. Toutes les expériences décrites dans le cadre de cette thèse ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes Est-II. Conformément aux recommandations éthiques du comité, tous les participants ont été informés des objectifs des expériences et ont donné leur consentement éclairé par écrit avant leur participation à une ou plusieurs études.

3. Dispositifs expérimentaux

3.1. Stimulateur thermique à effet Peltier

Pour l'ensemble des expériences (1 à 5), les stimulations thermiques ont été générées par un dispositif de contact à effet Peltier, le stimulateur TCS II (QST.Lab, Strasbourg, France). Ce dispositif comprend une unité de contrôle reliée à une sonde de stimulation (T08, figure 11), qui se présente sous la forme d'une surface plane renfermant 15 éléments micro-Peltier, chacun doté d'une surface de 0,30 cm^2. Lorsque tous les éléments micro-Peltier sont activés, la surface de stimulation est de 4,5 cm^2 (15 x 0,30 cm^2). Le stimulateur permet d'atteindre des températures de stimulation située dans la plage 0-60°C, avec une précision relative de 0,1°C. La vitesse maximale de réchauffement ou de refroidissement de la sonde est de 170°C/s.

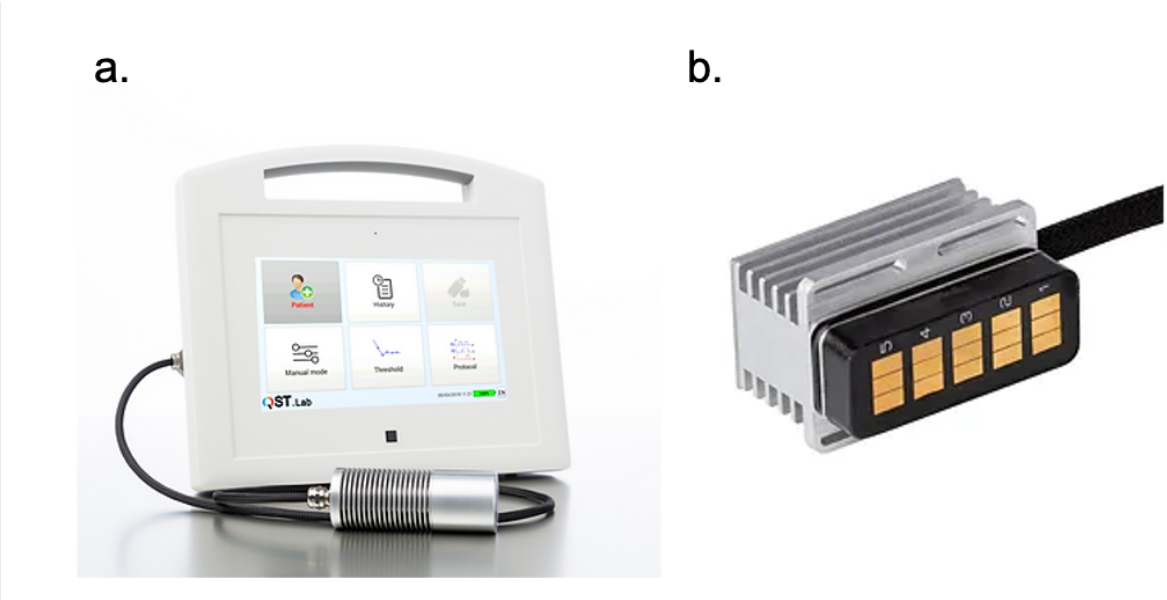


Figure 11 : Stimulateur TCS II (**a**) et sonde T08 (**b**) utilisés pour les stimulations thermiques dans toutes nos expériences (QST.Lab, Strasbourg).

3.2. Échelle Visuelle Analogique (EVA)

Dans nos expériences 2 et 4, nous avons utilisé l'échelle visuelle analogique (EVA) pour mesurer l'intensité perçue des stimulations thermiques par les participants. L'EVA est un outil auto évaluatif couramment utilisé pour évaluer la sensation de douleur chez les adultes. L'EVA est largement utilisée et recommandée dans la recherche appliquée et fondamentale pour évaluer la douleur, et est présentée soit sous forme numérique, soit sur papier (Williamson and Hoggart, 2005). Chaque extrémité de l'échelle est associée à une référence verbale, généralement « aucune douleur » et « pire douleur imaginable » pour les extrémités inférieure et supérieure respectivement. La version numérique de l'EVA a montré une bonne fiabilité test-retest et une bonne validité convergente avec la version papier et d'autres méthodes d'évaluation de la douleur telles que l'échelle verbale (Sindhu et al., 2011).

L'EVA que nous avons utilisée dans nos travaux était informatisée et présentée aux participants sur un écran d'ordinateur, la forme d'une ligne horizontale graduée, sur une ligne graduée s'étendant de 0 (« pas de sensation de froid ») à 100 (« extrêmement froid »). Après chaque stimulation thermique, les participants devaient estimer l'intensité perçue de la stimulation sur l'échelle.

3.3. Mesures de seuils : méthode adaptative

Dans nos expériences 1, 3 et 5, nous avons mesuré des seuils de détection avec la méthode adaptative en escalier, décrite dans la section 3.4.2.3 (page : 55). Un programme dans l'unité central du stimulateur permet d'utiliser cette méthode de mesure de seuil automatiquement grâce à un bouton réponse mis à disposition du sujet. Dans un premier temps, l'expérimentateur définit la température de départ de chaque stimulations (*i.e.*, température cutanée ou température initiale fixe), la durée des stimulations et la vitesse de stimulation (dans nos expériences respectivement

500ms et 170°C/s), Les sujets ont pour tâche d'appuyer sur le bouton réponse lorsqu'il perçoive une stimulation thermique. Après avoir posé la sonde sur la zone de stimulation, l'expérimentateur démarre le programme de mesure de seuil par la méthode adaptative. Pour le calcul du seuil de perception au froid, à chaque essai, un stimulus thermique est émis par la sonde. Il était demandé aux sujets de répondre lorsqu'ils ressentaient une sensation de froid, en se concentrant sur la précision plutôt que sur la rapidité, sans leur dire à quel moment la stimulation avait été émise. Le premier stimulus était présenté avec un pas initial de 2°C, c'est-à-dire qu'au premier essai, la température de la stimulation était de 2°C sous la température cutanée. A chaque essai, en fonction de la réponse du sujet, l'intensité de la stimulation est alors ajustée. L'algorithme était défini comme suit : (1) à chaque inversion de réponse du sujet (i.e., « stimulation perçue » ou « stimulation non perçue »), le pas d'intensité thermique était divisé par deux ; (2) pour atteindre au minimum (0,1°C), le pas d'intensité devenant alors constant pour les essais suivants ; (3) si le sujet avait perçu la stimulation lors d'un essai, l'intensité thermique du stimulus à l'essai suivant était diminué du pas défini ; (4) si le sujet n'avait pas perçu la stimulation froide lors d'un essai, l'intensité thermique du stimulus à l'essai suivant était augmentée du pas défini. Le seuil a été défini comme la moyenne des 10 dernières inversions de réponse, lorsque les pas étaient au minimum, c'est-à-dire à 0,1°C. A noter qu'après la délivrance d'une stimulation, le stimulateur attendait une réponse pendant 4 s ; si le sujet ne répondait pas (stimulus non détecté), l'essai suivant était délivré 5 s plus tard. La durée de la passation de mesure du seuil était comprise entre 2 et 3 minutes.

3.4. Électroencéphalographie et potentiels évoqués

Notre approche méthodologique pour évaluer le fonctionnement des fibres nerveuses impliquées dans la perception thermique froide au cours du vieillissement repose sur

l'analyse des P.E. Cette méthode permet d'étudier de manière non invasive le fonctionnement des petites fibres chez l'Homme, tout en offrant des possibilités expérimentales étendues.

3.4.1. Électroencéphalographie

Dans les expériences 2 et 4, impliquant l'utilisation de l'EEG et des P.E., l'activité électrique cérébrale a été enregistrée au moyen de 32 électrodes Ag/AgCl (BioSemi®) intégrées dans un bonnet élastique selon le système standard 10/20. Le signal EEG était référencé par rapport à deux électrodes externes placées sur les lobes des oreilles gauche et droite. La fréquence d'échantillonnage était de 512 Hz, avec une bande passante de 0,01 à 500 Hz. Les électrodes externes des électro-oculogrammes (EOG) horizontaux étaient placées sur les tempes gauche et droite, tandis que celles des EOG verticaux étaient placées au-dessus et en dessous de l'œil droit. Pendant les tâches expérimentales, les participants ont reçu pour instruction de regarder droit devant eux et de minimiser les mouvements oculaires afin de réduire la présence d'artefacts lors de l'enregistrement de l'activité EEG. Les essais comportant des artefacts liés aux mouvements oculaires ont été exclus des analyses en utilisant un seuil d'amplitude des EOG de ± 50 µV. Les méthodes de détection et d'analyse des composantes évoquées seront présentées pour chaque expérience.

3.4.2. Potentiels évoqués

Les P.E. ont été obtenus en moyennant le signal EEG consécutif à la présentation de chaque stimulation (figure 12). Les données EEG continues ont été filtrées à l'aide d'un filtre passe-bande de 0,1 à 70 Hz (12 dB par octave) et d'un filtre coupe-bande de 50 Hz. L'EEG a ensuite été segmenté en époques allant de -100 à +1000 ms par rapport à l'apparition du stimulus. Les segments contenant des artefacts oculaires ont été

rejetés sur la base d'un seuil d'amplitude (± 50 μV). Après avoir rejeté les données d'essais non valides, les analyses ont été effectuées sur la moyenne des essais valides pour chaque participant.

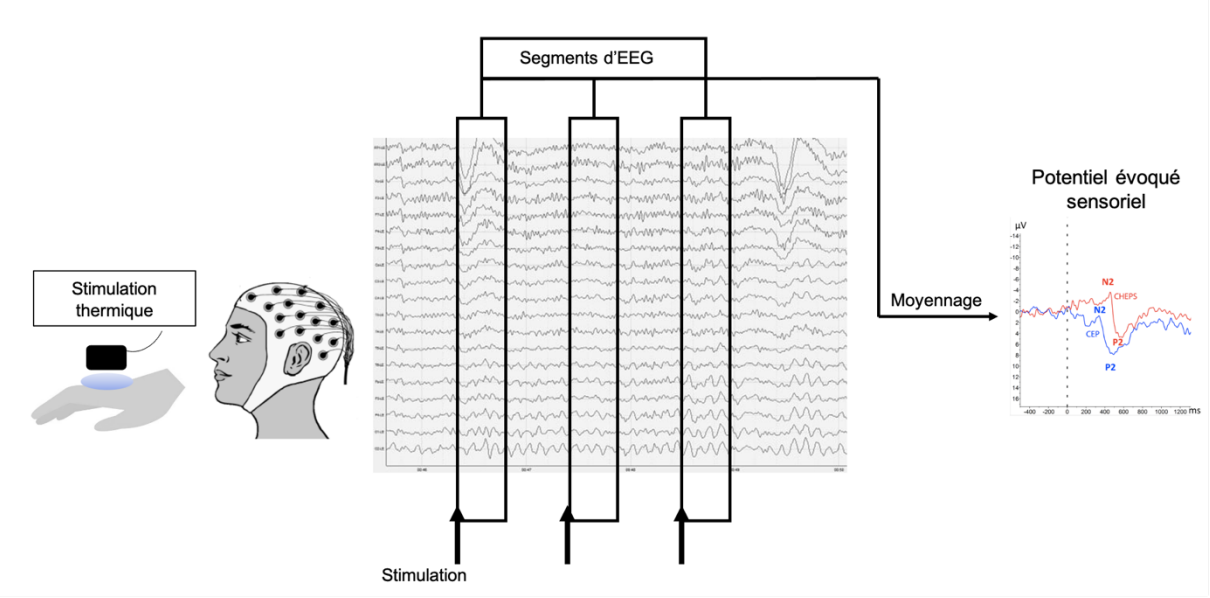


Figure 12 : Procédure de segmentation et de moyennage de l'activité cérébrale consécutive à un stimulus pour obtenir des potentiels évoqués sensoriels.

3.5. Analyses statistiques

Pour chaque expérience (1 à 5), l'analyse des données a été réalisée au moyen du logiciel STATISTICA version 10 de StatSoft®. Pour l'expérience 5, l'analyse des données de sensibilité et de spécificité a été réalisé avec le logiciel GraphPad Prism version 8 pour Windows (GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA). Le détail des analyses statistiques réalisées pour chaque expérience est précisé dans la partie méthode correspondante.

Expériences

Expérience 1 : Exploration des modifications de la perception du froid dans le vieillissement en mesurant des seuils de détection dans l'intervalle de température 30-40°C

1. Objectif

Les résultats de la littérature concernant les modifications de la perception thermique liée au vieillissement présentent une certaine disparité. Certaines études mettent en évidence une diminution de la sensibilité au froid avec l'âge (Heft et al., 1996; Lautenbacher et al., 2005), tandis que d'autres ne montrent aucun effet significatif de l'âge sur cette perception (Harju, 2002; Hilz et al., 1988). Ces précédents travaux ont principalement utilisé la mesure du seuil de détection comme moyen d'évaluation de la sensibilité au froid. La mesure du seuil de détection de stimulation froide consiste à appliquer à l'aide d'une sonde thermique apposée sur la peau du sujet, un gradient de température négatif à partir de la température cutanée, se situant généralement aux alentours de 30°C. La première température à laquelle le participant perçoit une sensation de froid est relevée. La différence de température entre la température cutanée et la température à laquelle le froid est perçu par le sujet correspond au seuil de détection du froid. Une augmentation de cette différence de température traduit une augmentation du seuil de détection et correspond à une diminution de la sensibilité au froid.

Chez l'Homme, les sensations froides sont véhiculées par les terminaisons libres Aδ. La figure 13 représente la fréquence de décharge de ces fibres en fonction de la température cutanée. Pour des températures cutanées comprises entre 40 et 44°C, les fibres Aδ sélectives au froid, s'activent et présentent une fréquence de décharge

faible. Leur fréquence de décharge augmente progressivement avec la diminution des températures, jusqu'à atteindre leur maximum autour de 28°C (Jänig, 2018).

Dans les études portant sur la perception thermique, les seuils de détection sont mesurés à partir de la température cutanée, qui est environ de 30°C (Gagge and Gonzalez, 1996). A cette température, la fréquence de décharge des fibres Aδ est élevée, presque maximale. Ainsi, il suffit d'une stimulation légèrement inférieure à la température cutanée pour entrainer une sensation froide perceptible. Par exemple, Lithfous et al., (2020) ont relevé chez de jeunes adultes sains des seuils de détection du froid très faible, en moyenne de l'ordre de -0,2°C en dessous de la température cutanée.

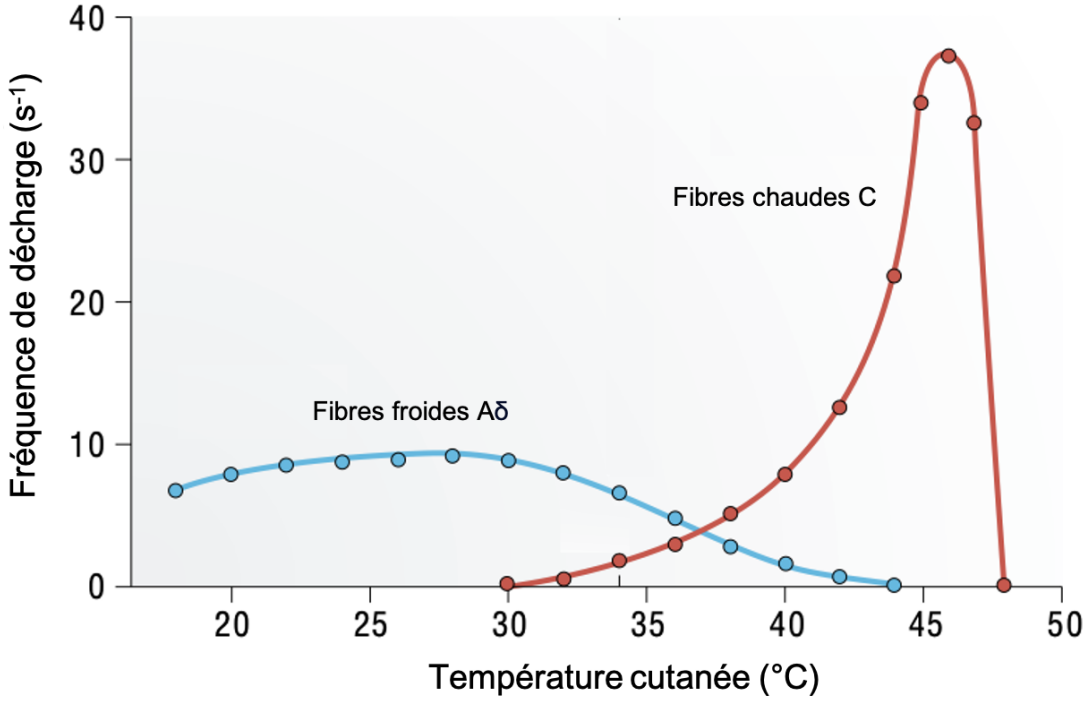


Figure 13 : Représentation schématique de la fréquence de décharge (impulse/s) des petites fibres Aδ sensibles au froid et des fibres C sensibles au chaud en fonction de la température cutanée. D'après Patapoutian et al., (2003).

À notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a examiné le fonctionnement des fibres Aδ dans la plage de température située au-delà de la température cutanée, c'est-à-dire entre 30 et 40°C. Dans cette plage de température, la fréquence de décharge des fibres Aδ est plus faible que dans l'intervalle de température où sont classiquement mesurées les seuils de détection (*i.e.*, stimulations froides inférieures à 30°C). Notre hypothèse repose sur la possibilité qu'une différence de température supérieure à 0,2°C pourrait être nécessaire pour induire une perception de froid lors de stimulations à gradient thermique négatif initiées à une température excédant celle de la température cutanée, soit au-delà de 30°C. Cette hypothèse suggère une faible sensibilité des fibres Aδ dans cet intervalle de température. Chez des populations où la sensibilité thermique est altérée, l'exploration de la perception du froid entre 30 et 40°C pourrait permettre de mettre en évidence des variations de sensibilité plus marquées que lors de l'évaluation de la perception froide dans un intervalle de température où les fibres Aδ présentent une activité élevée.

Toutefois, il convient de noter qu'il n'est pas envisageable d'activer les fibres Aδ dans la plage de température entre 30 et 40°C en appliquant un gradient de température positif. En effet, une augmentation de température d'une sonde thermique de 30°C à 40°C par exemple, entraine la perception d'une sensation de chaleur véhiculée par les fibres C. Pour envisager d'activer les fibres Aδ par une stimulation thermique dans la plage de température se situant au-delà de la température cutanée, il convient d'appliquer un gradient de température négatif à partir d'une température plus chaude que la température cutanée. Ainsi, notre objectif est d'explorer la perception du froid dans l'intervalle 30-40°C en mesurant des seuils de détection du froid à partir d'une température plus élevée que la température cutanée, chez des participants jeunes et âgés.

2. Méthode

2.1. Participants

Vingt participants jeunes (10 hommes et 10 femmes ; âge moyen = 22,4 ans, écart-type = 1,6 ans) et 20 participants âgés (9 hommes et 11 femmes ; âge moyen = 70,8 ans, écart-type = 4,47 ans) ont pris part à l'expérience.

2.2. Protocole expérimental

Les mesure des seuils de détection du froid chez les participants ont été obtenues par la méthode adaptative en escalier. Nous avons choisi d'utiliser cette méthode car contrairement à la méthode des limites, le temps de réaction du participant n'affecte pas l'estimation du seuil. De plus, le temps de réponse motrice augmentant avec l'âge (Lord et al., 2018), la mesure du seuil de détection pourrait être légèrement surestimée lorsqu'elle est mesurée avec la méthode des limites.

Deux seuils de détection du froid ont été mesurés chez chaque participant en utilisant deux méthodes différentes. Pour les deux méthodes, les stimulations thermiques ont été délivrées à l'aide d'une sonde à effet Peltier placée sur le dos de la main gauche des participants et maintenue sur la peau pendant 5 secondes par l'expérimentateur avant la stimulation. Les participants avaient dans leur main droite un bouton réponse relié au stimulateur thermique pour indiquer par un appui sur le bouton s'il percevait une stimulation froide. Les stimulations ont été délivrées à une vitesse de 170°C/s et avaient une durée de 500 ms.

Une méthode utilisée pour mesurer le seuil de détection consistait à générer des stimulations thermiques froides à partir de la température cutanée, c'est-à-dire à environ 30°C. Dans cette condition expérimentale, appelée condition « Base TSk » (pour « temperature of the skin »), la température de la sonde était ajustée à la

température cutanée du participant avant la stimulation et le participant devait appuyait sur le bouton réponse s'il percevait un gradient de température négatif sur la peau. Une autre méthode de mesure de seuil était appliquée dans la condition expérimentale appelée « Base 40 ». Dans cette condition, la température de la sonde thermique apposée sur la peau du sujet était ajustée à la température de 40°C avant la stimulation et le participant devait appuyait sur le bouton réponse s'il percevait un gradient de température négatif sur la peau. Pour les 2 conditions expérimentales (i.e., « Base TSk » et « Base 40 »), la mesure du seuil était effectuée en appliquant la méthode adaptative en escalier, décrite dans la section 3.4.2.3 (page : 55). L'ordre de passation des conditions expérimentales a été contrebalancé entre les participants

2.3. Analyse des données

Dans la condition « Base TSk », nous avons enregistré la température cutanée de base du sujet (i.e., aux alentours de 30°C), ainsi que la température du seuil de détection aux stimulations froides. Pour la condition « Base 40 », nous avons enregistré la température du seuil de détection aux stimulations froides initiées à partir de 40°C. Nous avons également calculé pour chaque condition, le delta de température correspondant à la différence entre la température à partir de laquelle le gradient de température négatif a été initié (i.e., 30° ou 40°C selon la condition) et le seuil mesuré. Nous avons comparé les températures de seuils mesurées et les deltas de température à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées, en prenant en compte la catégorie d'âge (jeunes / âgés) comme facteur inter-groupe et les conditions « seuil « Base TSk » » et « seuil « Base 40 » » comme facteurs intra-groupe. Des analyses post-hoc ont été effectuées lorsque les ANOVA ont révélé des effets significatifs pour une interaction de facteurs. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

3. Résultats

- ***Effet de l'âge sur la température cutanée***

La température cutanée ne présente pas de différence significative entre les groupes jeunes et âgés ($F(1, 38) = 0,43$; $p = 0,51$) ; 31,52°C (± 1,91°C) pour les jeunes et 31,16°C (± 1,50°C) pour les âgés).

- ***Effet de l'âge sur les seuils de détection dans les 2 conditions expérimentale, « Base TSk » et du « Base 40 »***

Les seuils de détection pour la condition « Base TSk » ne présentent pas de différence significative entre les groupes jeunes et âgés ($F(1, 38) = 2,87$; $p = 0,09$; delta = - 0,55°C ± 0,62°C pour les jeunes et - 1,04°C ± 0,82°C pour les âgés) (Figure 14a).

Les seuils de détection pour la condition « Base 40 » présentent une différence significative entre les groupes jeunes et âgés ($F(1, 38) = 5,01$; $p < 0,05$). Le seuil de détection des âgés est plus élevé (- 6,65 ± 2,69°C) que celui des jeunes (-5,03 ± 1,79°C) (Figure 14b). De plus, chez les sujets jeunes comme chez les sujets âgés, le seuil de détection pour la condition « Base 40 » est significativement supérieur à la température de peau ($p < 0,001$).

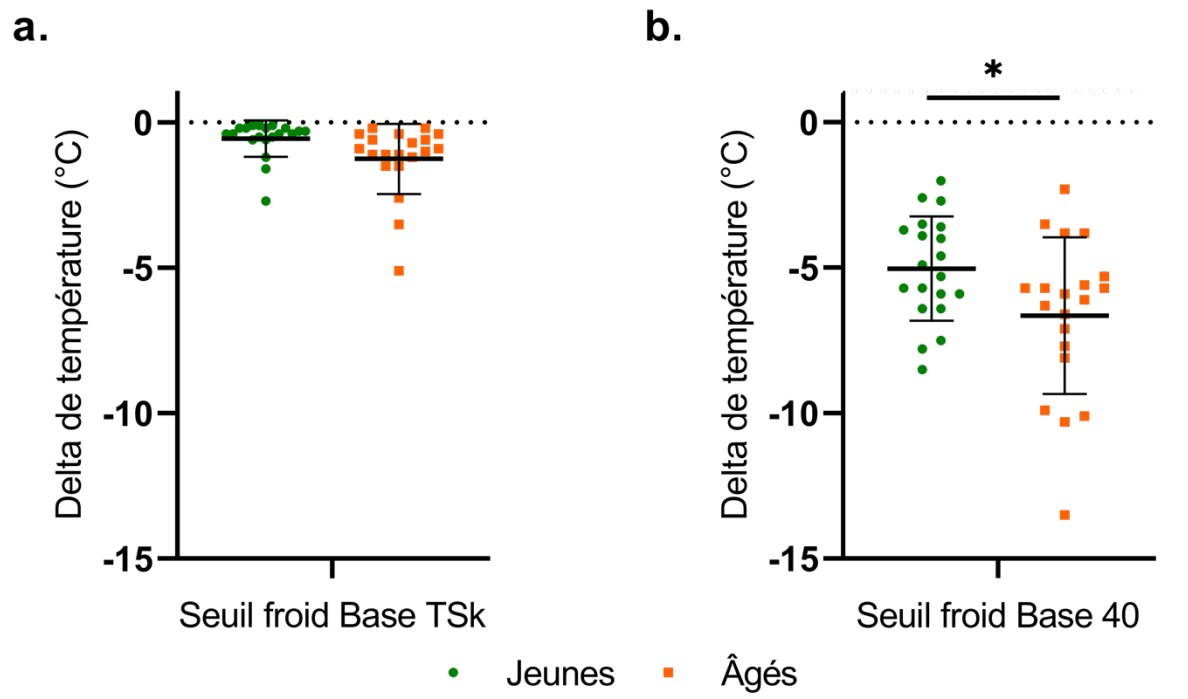


Figure 14 : Le graphique **a**. représente les seuils de détection pour la condition « Base TSk » mesurés chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Le graphique **b**. représente les seuils de détection pour la condition « Base 40 » mesurés chez les sujets jeunes et âgés. La ligne pointillée sur les graphiques a et b indique la température basale de la sonde à partir de laquelle les seuils sont mesurés (*i.e.*, température cutanée, graphique **a** vs. 40°C graphique **b**). Les points et les carrés représentent les données individuelles, les traits horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

4. Discussion

Les résultats de cette première expérience révèlent que quelles que soient les conditions expérimentales, les seuils de détection aux stimulations froides sont plus élevés chez les âgés que chez les jeunes, traduisant une moindre sensibilité au froid des participants âgés.

Cependant, avec condition « Base TSk », la différence des seuils entre sujets jeunes et âgés n'atteint pas une différence statistique significative (p = 0,09). Cette absence de significativité pourrait être lié à la durée des stimulations. En effet, Després et al., (2019) ont comparé les seuils froids entre sujets jeunes et âgés en utilisant des stimulations froides de différentes durées (50,100 et 300 ms). Plus la durée de des stimulations était importante, plus la différence entre le seuil des participants jeunes et âgés était petite. Or, dans notre expérience la durée de la stimulation était de 500 ms, supérieure à toutes celles testées par Després et al., (2019), ce qui pourrait expliquer la très faible différence de seuil de détection au stimulation froide entre nos deux groupes dans cette condition expérimentale. Une autre explication à l'absence de significativité pourrait être le faible nombre de sujets (*i.e.*, 20 sujets âgés). En effet, d'autres études comme celle de Johnson et al., (2021), incluant un plus grand nombre de participants par groupes (62 participants âgés), ont pu mettre en évidence une augmentation significative du seuil de détection du froid lors de mesures similaires à celles que nous avons appliquées dans notre condition expérimentale « Base TSk » chez les participants âgés.

Les deux conditions expérimentales présentent également une disparité de magnitude dans les seuils mesurés. En effet, nos résultats montrent que les seuils froids sont plus grands avec la méthode « Base 40 » (-5,84°C) que ceux mesurés dans la condition « Base TSk » (-0,9°C). La divergence des valeurs de seuil mesurées entre les deux méthodes pourrait être attribuée aux plages de températures distinctes employées, soit 30-40°C pour la méthode « Base 40 » par opposition à des températures inférieures à la température cutanée pour la méthode « Base TSk ». Cette observation est en accord avec les travaux de microneurographie qui démontrent que dans l'intervalle de température entre 30 et 40°C, étudié dans notre

condition « Base 40 », la fréquence de décharge des fibres Aδ est faible alors que dans l'intervalle de température de la méthode « Base TSk », la fréquence de décharge est élevée (Darian-Smith et al., 1973). Une fréquence de décharge faible reflète une faible activité des fibres Aδ ce qui implique qu'une plus grande différence de température soit nécessaire à leur activation. En conséquence, avec notre condition expérimentale « Base 40 », le seuil mesuré chez les participants jeunes est significativement plus élevé que celui mesuré dans la condition « Base TSk » (-5,03 vs -0,55°C). Cette disparité s'accentue davantage chez les participants plus âgés (-6,65°C par rapport à -1,04°C). Par conséquent, la différence de seuil entre les groupes de participants jeunes et âgés s'avère plus marquée avec l'application de la méthode "Base 40" (1,49°C) qu'avec celle de la méthode "Base TSk" (0,49°C). De ce fait, notre méthode "Base 40" semble offrir une sensibilité accrue pour la détection de disparités de sensibilité entre les différentes populations par rapport à la méthode "Base TSk".

Un autre résultat intéressant est que le seuil de détection aux stimulations froides dans la condition « Base 40 » est à une température supérieure à la température cutanée, atteignant 34,97°C et 33,35°C pour les participants jeunes et âgés respectivement. Cette sensation de froid ressentie pourrait résulter d'une modification de la température neutre de la peau déplacée vers 40°C. Des recherches antérieures menées par Kenshalo et al., (1961) ont montré que la thermoneutralité cutanée pouvait être déplacée jusqu'à 38°C après 20 minutes d'adaptation. Cependant, il est à noter que dans notre protocole, nous n'avons maintenu la sonde à 40°C sur la peau du sujet sur une durée très brève (i.e., 5 secondes) avant chaque stimulation. De plus, tous les participants ont perçu la sonde comme chaude avant les stimulations, sensation qui ne serait pas cohérente avec un déplacement de la thermoneutralité.

Par contre, il est possible que la sensation de froid perçue dans la condition expérimentale « Base 40 » soit liée à l'activation des fibres Aδ. Ces fibres sont responsables de la transmission des sensations de froid non douloureuses (Hensel and Iggo, 1971) et demeurent actives même au-delà de la température de la peau, jusqu'à 42°C (Darian-Smith et al., 1973). Par conséquent, notre condition expérimentale « Base 40 », impliquant des stimulations avec gradient de température négatif entre 40 à 30°C, pourrait induire une sensation de froid en activant les fibres Aδ.

Néanmoins, il est important de souligner que les mesures psychophysiques réalisées au cours de cette expérience ne permettent pas de conclure de manière catégorique que la perception de froid dans la plage de température de 30 à 40°C soit uniquement due à l'activation des fibres Aδ. Il est également envisageable qu'une diminution de l'activité des fibres C, sensibles à la chaleur, puisse entraîner une réduction de la perception de la chaleur, que les participants interprètent alors comme une sensation de froid.

Expérience 2 : Étude en potentiels évoqués du suivi de l'activation des fibres Aδ sensibles au froid

1. Objectif

Les résultats de l'expérience 1 montrent que lors de la mesure du seuil au moyen de la méthode « Base 40 », les participants jeunes adultes et âgés rapportent une sensation de froid pour des températures supérieures à celle de la température cutanée (i.e. au-delà de 30°C). Cependant, la sensation de froid rapportée par les participants pourrait être en réalité une sensation de « moins chaud ». En effet, les fibres Aδ sensibles au froid et C sensibles au chaud présentent une réponse d'activité proportionnelle aux changements de températures. Par exemple, une stimulation thermique à gradient négatif de 40 vers 34°C induit une augmentation de la fréquence de décharge des fibres Aδ sensible aux stimulations froides, ainsi qu'une diminution de la fréquence de décharge des fibres C, sensible aux stimulations chaudes au-delà de la température cutanée. La sensation de froid perçue par les sujets les des mesures de seuil par la méthode « Base 40 » pourrait résulter de l'augmentation d'activité des fibres A δ , mais également de la diminution d'activité des fibres C.

Afin de déterminer si la sensation perçue par les participants provient d'une activité accrue des fibres A δ ou d'une diminution de l'activité des fibres C, nous proposons d'analyser les P.E. par des stimulations thermiques à gradient négatif dans la plage de températures entre 30 et 40°C, plage utilisée pour la mesure de seuil de détection au froid dans la méthode « Base 40 ». La technique de P.E. qui est non invasive, permet de mesurer la latence d'apparition ainsi que l'amplitude d'une composante évoquée par une stimulation. Dans le cas des stimulations thermiques, étant donné

que la vitesse de conduction des fibres Aδ sensibles au froid étant plus rapide que celle des fibres C sensibles au chaud (5 à 15 m/s et 0,4 à 2 m/s respectivement), un potentiel évoqué par les fibres Aδ se manifestera plus précocement qu'une composante évoquée par les fibres C (Spray, 1986).

Nous pensons que la sensation perçue par les sujets lors de la mesure du seuil de détection est effectivement médiée par les fibres Aδ sensibles au froid. Nous proposons dans la présente expérience d'enregistrer des P.E. en réponse à des stimulations froides en appliquant un gradient de température négatif à partir de deux températures initiales, 40 et 28°C. Les stimulations initiées à partir de 40°C correspondent aux stimulations que nous avions précédemment utilisées pour mesurer les seuils de perception au froid avec la méthode « Base 40 ». L'analyse des P.E. par ces stimulations thermiques nous permettra de déterminer si les fibres Aδ sont bien sollicitées pour des stimulations dans cette plage de températures supérieures à la température cutanée. En revanche, les stimulations à gradient négatif initié à partir de 28°C reproduiront les conditions de stimulations utilisées dans l'étude précédente pour la mesure de seuil avec la méthode « Base TSk », offrant ainsi l'opportunité d'explorer la plage de température où seules les fibres Aδ sont activées (Hallin et al., 1982; Hensel et al., 1960; Hensel and Boman, 1960; Iggo, 1969). Lors de cette expérience, nous solliciterons également les sujets pour qu'ils évaluent l'intensité de la sensation de froid ressentie après chaque stimulation sur une EVA, ce qui nous permettra de confirmer que les participants ont effectivement perçu une sensation de froid pour chaque stimulation thermique.

2. Méthode

2.1. Participants

Vingt participants jeunes ont été recrutés pour cette expérience (10 hommes, 10 femmes ; âge moyen = 22,4 ans, écart-type = 1,6 ans).

2.2. Stimulations et conditions expérimentales :

Nous avons enregistré des P.E. en réponse à des stimulations froides, lesquelles étaient générées par des gradients de température négatif initiés soit à partir de 28°C, soit à partir de 40°C.

Potentiels évoqués pour des stimulations froides initiées à partir de 28°C (« condition 28°C ») : La sonde thermique était apposée sur la peau du sujet et maintenue à une température initiale de 28°C. Cinq températures de stimulation étaient utilisées : 24°C, 20°C, 16°C, 12°C et 8°C, correspondant respectivement à des variations de température de -4, -8, -12, -16 et -20°C par rapport à la température initiale (i.e., 28°C). Les 5 températures cibles ont été présentées de manière aléatoire à raison de 15 répétitions chacune, pour un total de 75 stimulations.

Potentiels évoqués pour des stimulations froides initiées à partir de 40°C (« condition 40°C ») : la sonde thermique était apposée sur la peau du sujet et maintenue à une température initiale de 40°C. Cinq températures de stimulation étaient utilisées : 36°C, 32°C, 28°C, 24°C et 20°C, correspondant respectivement à des variations de température de -4, -8, -12, -16 et -20°C par rapport à la température initiale (i.e., 40°C). Les 5 températures cibles ont été présentées de manière aléatoire à raison de 15 répétitions chacune, pour un total de 75 stimulations.

2.3. Protocole expérimental

Les P.E. ont été enregistrés par EEG. Les stimulations thermiques été administrées à l'aide d'un stimulateur à effet Peltier. La vitesse de refroidissement et de réchauffement de la sonde était de 170°C/s et la durée des stimulations était 1000 ms. Les deux conditions expérimentales (i.e., « condition 40°C » et « condition 28°C »), incluant 75 stimulations chacune, étaient appliquées au sein d'une même et unique session expérimentales. Les stimulations des conditions 28 et 40°C étaient réparties de manière pseudo-aléatoire au sein de chaque session. Dans cette configuration expérimentale, il était ainsi possible pour les participants de recevoir des stimulations de deux essais consécutifs initiées à partir de température différente, c'est-à-dire des stimulations des deux conditions expérimentales. Deux stimulateurs sont utilisés pour éviter un temps d'attente trop important entre deux stimulations.

Au début de chaque essai, la sonde de stimulation thermique était placée sur le dos de la main gauche du sujet. L'expérimentateur prévenait le sujet de la survenu imminente de la stimulation, afin de réduire au minimum tout mouvement involontaire de la part sujet pendant la stimulation. Cette procédure permettait d'améliorer le rapport signal/bruit dans les enregistrements de P.E. et de garantir l'obtention de P.E. d'une reproductibilité optimale (Svensson et al., 1992). Après chaque stimulation, le sujet était invité à évaluer la sensation de froid ressentie sur une EVA présentée sur un écran d'ordinateur. Le sujet ajustait la position du curseur sur l'échelle à l'aide des flèches gauche et droite du clavier pour indiquer la sensation de froid ressentie, et la valeur indiquée par le curseur est enregistrée numériquement après validation par le sujet. Un intervalle de temps compris entre 10 et 15 secondes était établi entre la réponse du sujet et la génération stimulus suivant. La sonde était légèrement déplacée

sur le dos de la main après chaque stimulation. La durée totale de la session de stimulation était de 40 minutes.

2.4. Enregistrements des P.E.

Les PE ont été obtenus en moyennant le signal EEG consécutif à la présentation de chaque stimulation. Les données EEG continues ont été filtrées à l'aide d'un filtre passe-bande de 0,1 à 70 Hz (12 dB par octave) et d'un filtre coupe-bande de 50 Hz. L'EEG a ensuite été segmenté en époques allant de -100 à +1000 ms par rapport à l'apparition du stimulus. Les segments contenant des artefacts oculaires ont été rejetés sur la base d'un seuil d'amplitude (± 50 μV). Après avoir rejeté les données d'essais non valides, les analyses ont été effectuées sur une moyenne de 9 essais par condition de température pour chaque participant. Les P.E. obtenus pour chaque température de stimulation ont été moyennés pour l'ensemble des 20 participants. Les latences et les amplitudes maximales des composantes des P.E. ont été enregistrées à partir de l'électrode Cz. Les ondes N2 et P2 ont été définies comme la déflexion la plus négative dans l'intervalle 200-350 ms après le stimulus et la déviation la plus positive après l'onde N2, respectivement. Les pics ont été détectés de manière semi-automatique (détection automatique des pics avec validation manuelle par l'expérimentateur). Les latences des pics ont été calculées à partir de l'apparition des stimuli. Il a été demandé aux sujets de se concentrer sur la région cutanée stimulée et de ne pas bouger pour éviter les artefacts musculaires dans les enregistrements EEG.

2.5. Analyses statistiques

Pour chaque sujet, les jugements d'intensité des stimulations froides ont été moyennés pour chaque variations de température par rapport à la température initiale de stimulation, pour les deux conditions expérimentales. Les moyennes ont ensuite été

analysées à l'aide d'analyses de variance à mesures répétées (ANOVA), avec les conditions expérimentales 28°C et 40°C comme facteur intra-groupe et les variations de température de stimulation (*i.e.*, -4, -8, -12, -16 et -20°C) comme facteur inter-groupe. Pour les données électrophysiologiques, nous avons mesuré d'une part la latence d'apparition de la composante N2 et d'autre part l'amplitude de la composante N2P2. L'amplitude de la composante a été obtenue en soustrayant l'amplitude de la composante négative N2 de l'amplitude de la composante positive P2. Les données électrophysiologiques ont été analysées à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées sur les latences et les amplitudes de chaque composante d'intérêt. Des analyses post-hoc de Newman-Keuls ont été effectuées lorsque les ANOVA ont révélé des effets significatifs pour une interaction de facteurs et également entre les modalités de chaque facteur.

3. Résultats

3.1. Analyse des potentiels évoqués

3.1.1. Latences des potentiels évoqués

Les latences d'apparition de la N2 en fonction des températures de stimulation pour les conditions 28 et 40°C sont présentées dans la figure 15.

- ***Effet de la température de stimulation sur la latence de la N2 selon les conditions***

La latence moyenne d'apparition de la composante évoquée de la condition 28°C est de 247,32 ± 26,91 ms. La latence de la composante N2 ne diffère pas significativement entre les 5 variations de température de stimulation ($F(4, 76) = 1,72$; $p = 0,15$). La latence moyenne d'apparition de la composante évoquée N2 pour les stimulations de

la condition 40°C est de 295,15 ± 42,84 ms. La latence de la composante 2 dans la condition 40°C ne diffère pas significativement entre les 5 variations de température de stimulation (F (4, 76) = 1,05 ; p = 0,38).

- ***Effet de la condition sur la latence d'apparition de la N2***

La latence moyenne d'apparition de la composante évoquée N2 ne présente pas de différence significative entre les deux conditions 28 et 40°C et les 5 variations de température de stimulations (F (4, 76) = 1,32 ; p = 0,26). Toutefois, les analyses post-hoc indiquent que la latence d'apparition de la composante N2 par les stimulations de la condition 28°C sont toutes significativement inférieures à celles de la condition 40°C (p < 0,01 pour toutes les températures).

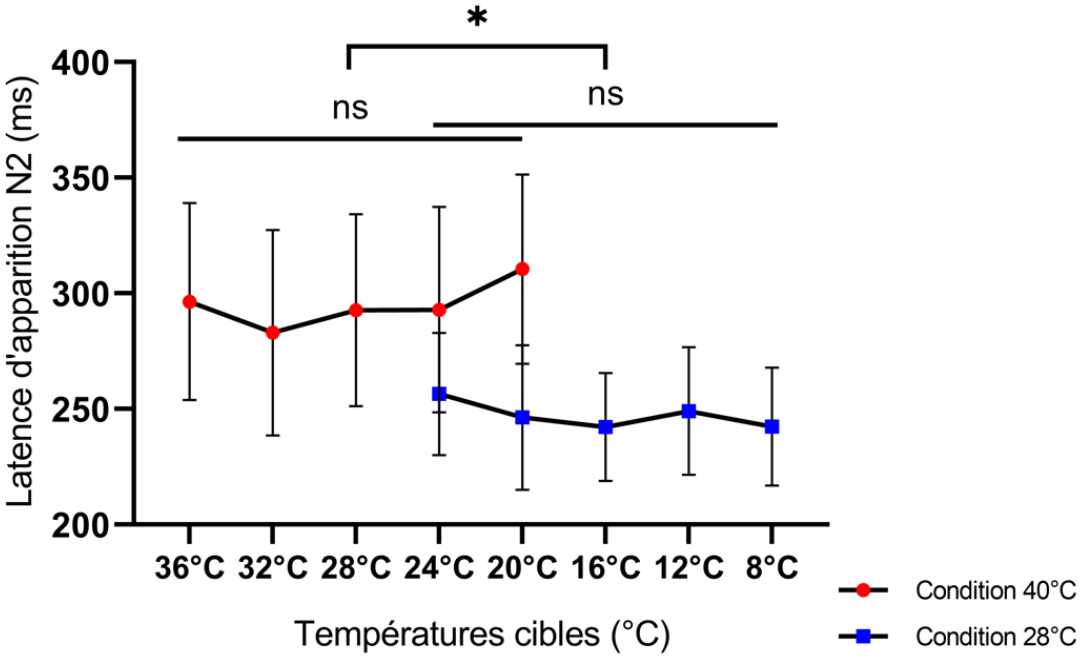


Figure 15 : Latences moyennes d'apparition de la composante évoquée N2 (en ms) les 5 stimulations de la condition 40°C (rouge) et les 5 stimulations de la condition 28°C (bleu). Les barres verticales représentent l'écart-type à la moyenne.

3.1.2. Amplitude des potentiels évoqués

Les amplitudes des P.E. pour chaque température de stimulation des conditions 28°C et 40°C sont représentées dans la figure 16.

- ***Effet de la température de stimulation sur l'amplitude de la N2P2 par condition***

Dans la condition 28°C, l'amplitude de la composante N2P2 ne diffère pas significativement entre les 5 variations de température de stimulation de la condition 28°C ($F(4, 76) = 1,21$; $p = 0,31$). En revanche, pour la condition 40°C, l'amplitude de la composante N2P2 augmente significativement avec l'augmentation des variations de températures ($F(4, 76) = 13,67$; $p < 0,001$). Les analyses post-hoc montrent que pour la condition 40°C, l'amplitude de la composante N2P2 pour la température 36°C ne diffère pas significativement de celle mesurée pour la température 32°C ($p = 0,17$) mais est significativement inférieure à celle des températures 28°C, 24°C et 20°C ($p < 0,01$). L'amplitude de la composante N2P2 pour la température 32°C ne diffère pas significativement de celle mesurée pour la température 28°C ($p = 0,10$) mais est significativement inférieure à celle des températures 24°C et 20°C ($p < 0,01$). L'amplitude de la composante N2P2 pour la température 28°C ne diffère pas significativement de celle mesurée pour la température 24°C ($p = 0,13$) mais est significativement inférieure à celle de la température 20°C ($p < 0,001$).

- ***Effet de la condition sur l'amplitude de la N2P2***

L'amplitude moyenne de la composante N2P2 mesurée dans la condition 28°C est significativement supérieure à celle mesurée dans la condition 40°C ($F(1, 19) = 35,54$; $p < 0,001$).

- ***Effet de la température de stimulation sur l'amplitude de la N2P2 indépendamment de la condition.***

Nous avons comparé les amplitudes des composantes N2P2 en fonction des 10 températures de stimulations de nos deux conditions expérimentales. Nos résultats indiquent que l'amplitude des P.E. augmente significativement avec la diminution des températures de stimulation ($F(9, 171) = 11,50$; $p < 0,001$). Pour la température de stimulation de 36°C, les analyses post-hoc montrent que l'amplitude de la composante N2P2 est significativement inférieure aux amplitudes mesurées pour toutes les températures cibles, ($p < 0,05$ dans tous les cas) à l'exception de la température cible 32°C ($p = 0,16$). Pour la température de stimulation de 32°C, l'amplitude de la composante N2P2 est significativement inférieure aux amplitudes de la composante mesurées pour les températures de stimulation 24, 20, 16, 12 et 8°C ($p < 0,01$ dans tous les cas). L'amplitude de la composante N2P2 ne varie pas significativement pour les températures de 36 et de 28°C ($p = 0,15$ et $p = 0,10$ respectivement). Pour la température de stimulation de 28°C, l'amplitude de la composante N2P2 est significativement supérieure à l'amplitude mesurée pour la température cible de 36°C ($p < 0,01$). Cette amplitude de la composante N2P2 mesurée pour la température cible de 28°C est significativement inférieure aux amplitudes mesurées pour les températures de stimulation de 16, 12 et 8°C ($p < 0,01$ dans tous les cas). Les amplitudes de la composante N2P2 ne varient pas significativement pour les températures cibles de 32, 24 et 20°C ($p = 0,10$; $p = 0,07$ et $p = 0,09$ respectivement). Les amplitudes de la N2P2 mesurées pour les températures cibles de 24, 20, 16, 12 et 8°C ne diffèrent pas significativement entre elles :

- Pour 24°C : $p = 0,91$ (20°C) ; $p= 0,47$ (16°C) ; $p= 0,60$ (12°C) et $p = 0,46$ (8°C) ;
- Pour 20°C : $p = 0,45$ (16°C) ; $p = 0,49$ (12°C) et $p = 0,36$ (8°C) ;
- Pour 16°C : $p = 0,84$ (12°C) ; $p = 0,86$ (8°C) ;
- Pour 12°C : $p = 0,83$ (8°C).

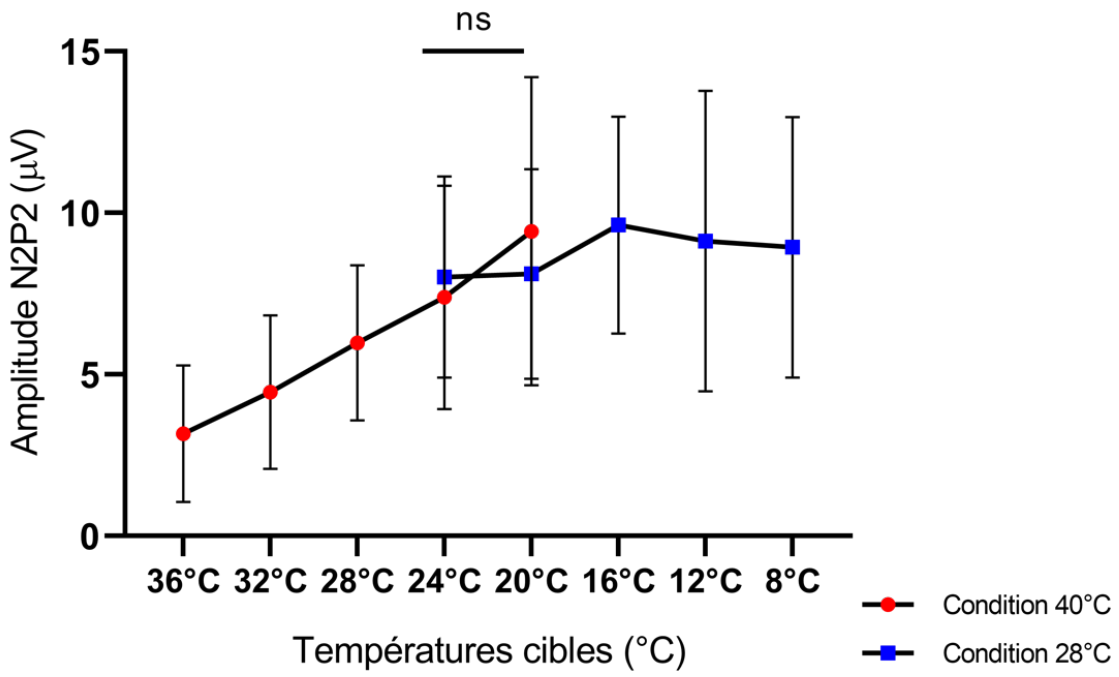


Figure 16 : Amplitude de la composante N2P2 (moyenne et écart-type, n = 20) en fonction des 5 températures de stimulations des conditions 40°C (rouge) et 28°C (bleu). Les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

3.2. Analyse de la perception du froid

Les jugements d'intensité perçue pour chacune des températures de stimulation des conditions 28°C et 40°C sont représentés dans la figure 17.

- ***Effet de la température de stimulation sur les jugements d'intensité du froid perçu par conditions***

Dans les conditions 28 et 40°C, nos résultats montrent que les jugements d'intensité du froid perçu augmentent significativement avec la diminution des températures (condition 28°C : $F(4, 76) = 42,61$; $p < 0,001$, condition 40°C : $F(4, 76) = 92,40$; $p < 0,001$).

Dans la condition 28°C :

- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 24°C est significativement inférieure à celle de 20, 16, 12 et 8°C ($p < 0,001$).
- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 20°C est significativement inférieure à celle de 16, 12 et 8°C ($p < 0,001$).
- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 16°C ne diffère pas significativement d’une stimulation à 12°C ($p = 0,43$) mais est significativement inférieure à celle de 8°C ($p < 0,001$)

Également, dans la condition 40°C :

- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 36°C est significativement inférieure à celle de 28°C, 24°C et 20°C ($p < 0,001$) mais ne diffère pas significativement d’une stimulation à 32°C ($p = 0,57$).
- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 32°C est significativement inférieure à celle de 28°C, 24°C et 20°C ($p < 0,001$) mais ne diffère pas significativement d’une stimulation à 36°C ($p = 0,57$).
- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 28°C est significativement inférieure à celle de 24°C et 20°C ($p < 0,001$).
- L’intensité du froid perçu pour une stimulation de 24°C est significativement inférieure à celle de 20°C ($p < 0,001$).

- ***Effet de la condition sur les jugements d’intensité du froid perçu***

Les stimulations délivrées dans la condition 28°C sont significativement jugées comme plus froides que celles de la condition 40°C ($F (1, 19) = 155,95$; $p < 0,001$).

- ***Effet de la température de stimulation sur les* jugements d’intensité du froid perçu*, indépendamment de la condition***

De la même manière que pour l'analyse de l'amplitude des composantes N2P2, nous avons effectué une comparaison des jugements d’intensité du froid perçu en fonction

des 10 températures de stimulations de nos deux conditions expérimentales. Nos résultats indiquent une augmentation significative de la perception du froid avec la diminution des températures ($F(9, 171) = 114,27$; $p < 0,001$). Pour les températures de 36°C et 32°C, les jugements d'intensité sont proches de zéro, indiquant que la plupart des stimulations n'ont pas été perçues comme froides par les sujets (moyenne des évaluations : 0,57 ± 1,77 pour 36°C et 2,36 ± 3,14 pour 32°C). Pour la température de 36°C, les analyses post-hoc montrent que le jugement d'intensité de froid perçu est significativement inférieur aux jugements enregistrés pour toutes les autres températures, sauf 32°C ($p < 0,001$ et $p = 0,58$ respectivement).

L'intensité du froid perçu pour une stimulation à 32°C est significativement inférieure aux jugements enregistrés pour toutes les autres températures, à l'exception de 36°C ($p < 0,001$ et $p = 0,58$ respectivement). De même, l'intensité du froid perçu pour une stimulation à 28°C est significativement inférieure aux jugements enregistrés pour toutes les autres températures ($p < 0,001$). De plus, l'intensité du froid perçu pour une stimulation à 24°C est significativement inférieure aux jugements enregistrés pour toutes les autres températures ($p < 0,001$). L'intensité du froid perçu pour une stimulation à 20°C ne diffère pas de manière significative des jugements enregistrés pour les températures de 16°C ($p = 0,09$) et de 12°C ($p = 0,06$), mais elle est significativement inférieure aux jugements enregistrés pour la température de 8°C ($p < 0,001$). En outre, l'intensité du froid perçu pour une stimulation à 16°C ne diffère pas de manière significative des jugements enregistrés pour les températures de 12°C ($p = 0,09$) et de 8°C ($p = 0,06$), mais elle est significativement inférieure aux jugements enregistrés pour la température de 8°C ($p < 0,001$). Enfin, l'intensité du froid perçu pour les températures cibles de 12 et 8°C ne diffère pas de manière significative entre elles ($p = 0,66$ et $p = 0,19$).

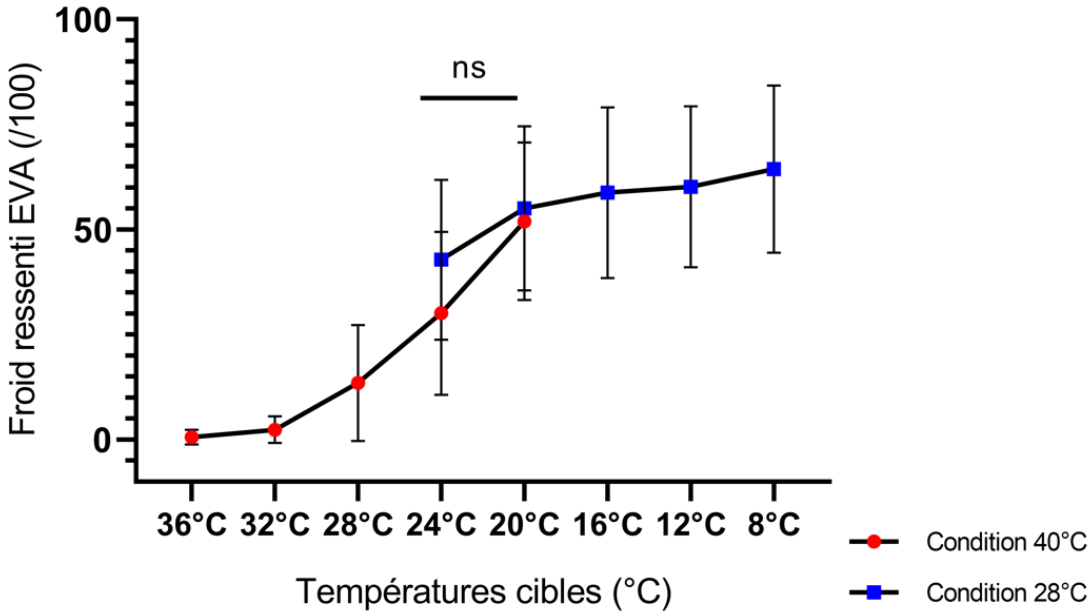


Figure 17 : Jugements d'intensité du froid ressenti (moyenne et écart-type, n = 20) pour les 5 températures de stimulation de la condition à 40°C (rouge) et de la condition à 28°C (bleu). Les barres verticales représentent les écarts-types à la moyenne.

4. Discussion

Dans cette seconde expérience, notre objectif était de comparer les latences et les amplitudes des Potentiels Évoqués (P.E.) obtenus en réponse à des stimulations froides initiées à partir de deux températures initiales distinctes, soit 28°C et 40°C. Notre principale démarche visait à confirmer si ces P.E., issus des stimulations amorcées à ces deux températures, étaient véritablement médiés par les fibres Aδ.

L'analyse des jugements d'intensité de froid perçu par les participants sur l'EVA ont montré que plus le gradient de température négatif s'accroit, plus l'intensité de froid perçu par le sujet s'accroit, aussi bien pour des stimulations thermiques initiées à 28°C qu'à 40°C. Ces constatations sont en accord avec des recherches antérieures (Bunk et al., 2018; De Keyser et al., 2018) qui ont démontré qu'une augmentation de

l'intensité de la stimulation thermique était associée à une augmentation de l'intensité perçue du froid. Nos résultats ont également indiqué que les participants perçoivent les stimulations de la condition 28°C comme étant plus froides que celles de la condition 40°C. Bien que les variations de températures des stimulations soient identiques entre les deux conditions (i.e., -4, -8, -12, -16 et -20°C), les jugements d'intensité de froid perçu dans la condition 40°C étaient significativement inférieurs à ceux enregistrés dans la condition 28°C. Cette différence entre les intensités de froid perçu pourrait être expliquée par la différence de fréquence de décharge des petites fibres Aδ dans les deux plages de température (i.e., 40-20°C et 28-8°C) correspondant aux deux conditions. En effet, l'activité des petites fibres Aδ est maximale à 28°C et pour les températures inférieures (Jänig, 2018). La condition à 28°C regroupe ainsi des températures de stimulation qui sont toutes comprises dans une plage d'activation maximale des fibres Aδ, là où seules quelques températures de la condition à 40°C sont concernée, ce qui pourrait influencer la perception du froid et donc le jugement des participants.

Nous avons également analysé les latences d'apparition des composantes N2 mesurées chez les participants. Les latences mesurées des composantes N2 pour les stimulations froides aussi bien initiées à 28°C (247 ms) qu'à 40°C (295 ms), suggèrent une activation des fibres Aδ sensibles au froid. Ces résultats sont cohérents avec les travaux de (Scheuren et al., 2022) qui ont mesuré des latences comprises entre 279 ms et 380 ms pour des P.E. par des stimulations froides appliquées sur le dos de la main, avec un gradient de température négatif initié à partir de la température cutanée. Au contraire, Tran et al., (2002), en appliquant des stimulations LASER sur de très petites zones cutanées sur le dos de la main de sujets, avaient réussi à solliciter exclusivement des fibres C. Les latences des P.E. résultant de cette activation étaient

comprises entre 800 et 1000 ms, latences environ trois fois supérieures à celles que nous avons mesuré. Nous notons également dans notre étude que la latence de la composante N2 mesurée dans la condition 40° est supérieure à celle de la condition 28°. Cette disparité de latence entre nos deux conditions expérimentales pourrait être attribuée à une nécessité d'une plus grande variation de température pour engendrer la sensation de froid lorsque la stimulation est initiée à 40°C plutôt qu'a 28°C. En d'autres termes, une augmentation plus substantielle de la température par rapport à la température initiale pourrait être requise pour susciter une réponse nerveuse significative dans la condition à 40°C, ce qui se reflète dans les latences observées.

En dernier lieu, nous avons analysé l'amplitude des P.E. N2P2 enregistrés chez les participants. Les résultats révèlent une amplitude significativement plus élevée dans la condition 28°C par rapport à la condition 40°C. Parmi l'ensemble des facteurs qui peuvent influencer l'amplitude d'un P.E., deux éléments, à savoir l'intensité de la stimulation et l'intensité perçue de cette stimulation (Carmon et al., 1978; Ohara et al., 2004) pourraient expliquer nos observations. Dans notre protocole expérimental, bien que la température initiale des stimulations froides varie entre nos deux conditions, les amplitudes de la variation des gradients de température négatif sont identiques. Ce protocole expérimental permet de générer des stimulations d'intensité équivalente malgré des températures de stimulation différentes. Cependant, les participants ont perçu l'intensité des stimulations de la condition 28°C comme étant plus froides que celles de la condition 40°C. De plus, les deux stimulations présentant la plus faible variation de température de la condition 40°C (*i.e.*, stimulations à 36°C et 32°C) n'ont pas été perçues comme étant froides par les participants. Cette divergence dans l'intensité perçue pourrait expliquer la différence d'amplitude observée entre les deux conditions. Toutefois, il existe d'autres facteurs influençant l'amplitude des P.E., tels

que le niveau de fatigue des participants ou leur degré d’attention pendant la session expérimentale (Kenntner-Mabiala et al., 2008; Zopf et al., 2004). Par conséquent, l'interprétation de l'augmentation de l'amplitude des composantes N2P2 dans la condition à 28°C par rapport à la condition à 40°C demeure complexe en raison de la multiplicité de ces facteurs potentiels.

Expérience 3 : Cartographie de la thermosensibilité au froid sur le corps, utilisation de deux méthodes distinctes de mesures du seuil froid et comparaison entre les sujets jeunes et âgés.

1. Objectif

Nos deux premières expériences ont validé la possibilité d'explorer la perception du froid dans une plage de température supérieure à celle de la température cutanée. Nous avons également montré que les stimulations à gradient de température négatif dans cette plage de température induisaient une sensation de froid médiée par les fibres Aδ. De plus, en mesurant les seuils de détection au froid par ce type de stimulation, nous avons pu constater une réduction de la sensibilité aux stimulations froides chez les personnes âgées.

Cependant, si notre première expérience représente une étape de validation de notre méthode « Base 40°C » pour mesurer les seuils de perception aux stimulations froides, elle présente des limitations méthodologiques que nous critiquons dans d'autres études sur les altérations de la perception thermique dans le vieillissement. Premièrement, l'expérience 1 a été effectuée sur un échantillon réduit de participants, incluant 20 individus dans chaque groupe. Or, la taille de l'échantillon peut avoir une influence sur les résultats, les petits échantillons pouvant compromettre à la fois les validité interne et externe de l'étude, alors que des échantillons à grand effectif ont tendance à amplifier de minimes différences pour les rendre statistiquement significatives (Faber and Fonseca, 2014). Deuxièmement, les seuils de détection aux stimulations froides ont été exclusivement mesurés sur le dos de la main. Or, de nombreuses études précédentes ont montré que la sensibilité au froid varie selon les zones du corps testées (Harju, 2002; Heldestad Lilliesköld and Nordh, 2018). Une

étude menée par Stevens and Choo, (1998) a permis de cartographier la sensibilité thermique aux stimulations chaudes et froides sur différentes zones corporelles. Les résultats ont révélé une diminution plus marquée de la sensibilité thermique au niveau des zones distales (i.e., les extrémités comme par exemple, les pieds) par rapport aux zones plus proximales (i.e., plus proche du tronc comme par exemple le visage) au cours du vieillissement.

Par conséquent, nous avons proposé dans notre troisième expérience d'augmenter le nombre de participants de chaque groupe (*i.e.*, sujets jeunes et personnes âgées) et de mesurer les seuils de détection aux stimulations froides sur différentes zones corporelles (distales et proximales). Ces mesures de seuils devaient nous conduire à une évaluation plus robuste de l'efficacité de notre méthode « Base 40 » pour détecter une diminution de la perception du froid liée à l'âge par rapport à la méthode « Base TSk ». Dans cette troisième expérience, nous avons comparé les seuils de perception aux stimulations froides obtenus sur les zones corporelles distales et proximales pour confirmer si la diminution de perception du froid chez les participants âgés suit le gradient décrit dans la littérature, à savoir une altération qui s'accentue du tronc vers les extrémités (gradient proximo-distal, Guergova and Dufour, (2011)). De plus, nous avons comparé les seuils obtenus dans nos 2 groupes de participants, afin d'évaluer si la méthode « Base 40 » permet de mettre en évidence des réductions de la perception du froid dans des zones corporelles où la méthode « Base TSk » ne révèle pas de différences significatives entre les seuils de détection thermique mesurées chez les sujets jeunes et les personnes âgées. Enfin, nous avions également prévu dans cette expérience de mesurer le seuil de détection aux stimulations chaudes sur les différentes zones corporelles. Cette démarche s'inscrit dans le contexte des études antérieures sur la perception thermique (Guergova and Dufour, 2011; Heft et al., 1996;

Lin et al., 2005), qui ont mis en évidence une réduction de la perception de la chaleur de manière plus systématique dans le processus de vieillissement, comparativement à l'altération de la perception du froid. Ainsi, la mesure du seuil de détection aux stimulations chaudes nous permettra de confirmer la présence d'altérations de sensibilité thermique associées au vieillissement et de conduire une analyse comparative des altérations de la sensibilité au froid et au chaud.

2. Méthode

2.1. Participants

Pour cette expérience, 31 participants jeunes adultes (12 hommes ; âge moyen = 22,26 ans ; écart-type = 1,50 ans) et 74 participants âgés (40 hommes ; âge moyen = 67,9 ans ; écart-type = 4,92 ans) ont été recrutés.

2.2. Mesure des seuils de détection

Les seuils de détection ont été mesurés au moyen de la méthode adaptative en escalier avec une durée de stimulation de 500 ms et une rampe de stimulation de 170°C/s. Les mesures des seuils de détection thermiques ont été effectuées sur 7 zones corporelles : le dos de la main, l'intérieur de l'avant-bras, le sternum, le bas du dos (au niveau du bassin), la joue, la jambe (tibia) et le dessus du pied (figure 18). Différents seuils thermiques ont été mesurés :

- Les seuils de détection du chaud ont été mesurés avec des stimulations à gradient positif initié à partir de la température cutanée : condition « Chaud TSk » ;
- Le seuil de détection du froid de la condition « Base TSk » a été mesuré avec des stimulations à gradient négatif initié à partir de la température cutanée ;

- Les seuils de détection du froid de la condition « Base 40 » ont été évalués avec des stimulations à gradient négatif initié à partir de la température initiale de 40°C (méthode « Base 40 » »).

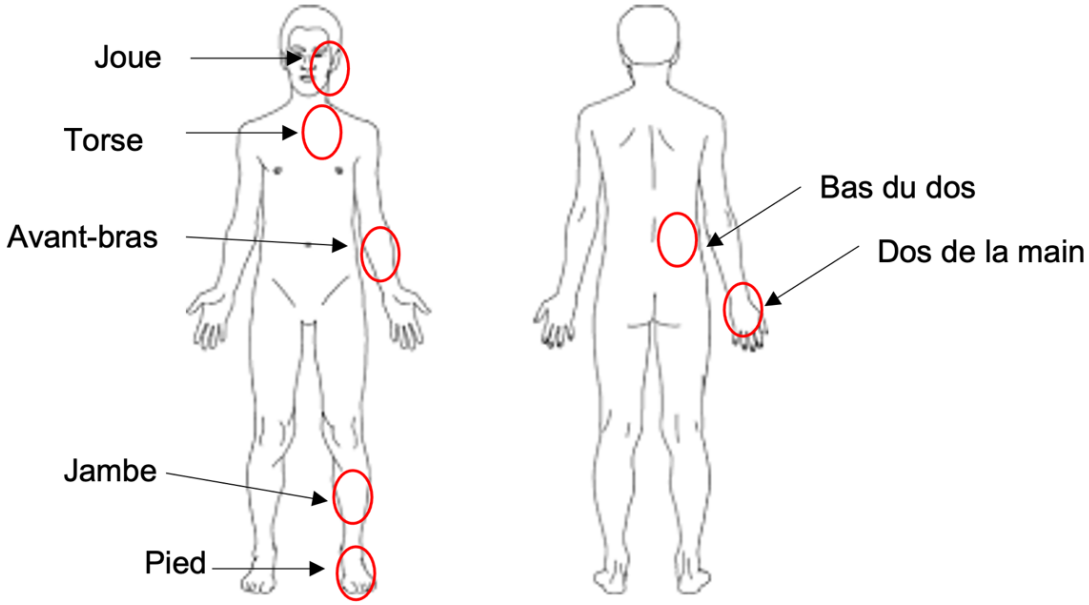


Figure 18 : Localisation des zones corporelles utilisées pour la mesure des différents seuils de détection thermique.

2.3. Protocole expérimental

Pour chaque zone corporelle et quelle que soit la condition de mesure (i.e., « Chaud TSk », « Base TSk » ou « Base 40 »), avant chaque stimulation, la sonde de stimulation est placée sur la zone corporelle du participant. Après que la sonde ait atteint la température initiale de stimulation (température cutanée ou 40°C selon la condition), la participant était averti oralement de la prochaine survenue d'une stimulation thermique. La température initiale était maintenue pendant 5 secondes avant le début de la stimulation. Le participant tenait dans sa main droite un bouton réponse relié au stimulateur thermique. Après la génération de la stimulation à gradient négatif ou positif, le participant appuyait sur le bouton réponse s'il avait perçu une stimulation thermique. La mesure du seuil pour les trois conditions expérimentales était

effectuée en appliquant la méthode adaptative en escalier, décrite dans la section 3.4.2.3 (page : 55).

Les seuils d'une même méthode sont mesurés consécutivement sur les 7 zones du corps, puis les mesures sont effectuées avec une autre méthode. L'ordre de passation des conditions expérimentales et des zones corporelles testées a été contrebalancé entre les participants

2.4. Analyses statistiques

Pour les conditions expérimentales « Base TSk » et « Chaud TSk », nous avons enregistré la température cutanée initiale du sujet, ainsi que les différents seuils mesurés sur les différentes zones corporelles d'intérêt. Pour la condition « Base 40 », seules les valeurs des seuils de détection ont été enregistrées, la température cutanée au début de chaque stimulation dans cette condition ayant été systématiquement de 40°C. A partir de chaque seuil mesuré, nous avons calculé un delta de température, qui correspondant à la soustraction de la température initiale de stimulation (i.e. température cutanée pour les conditions « Base TSk » et « Chaud TSk », et 40°C pour la condition « base 40 ») de la température mesurée pour le seuil. Nous avons procédé à une comparaison des températures de seuil mesurées ainsi que des deltas de température au moyen d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées. Cette analyse a pris en considération la variable catégorielle d'âge (jeunes / âgés) en tant que facteur intergroupe, et les diverses zones corporelles (main, avant-bras, torse, dos, joue, jambe et pied) comme facteur intragroupe. Des analyses post-hoc de Newman-Keuls ont été mises en œuvre lorsque les ANOVA ont mis en évidence des effets statistiquement significatifs. Parallèlement, nous avons calculé le coefficient de variation pour les méthodes « Base TSk » et « Base 40 ». Ce coefficient, exprimé en

pourcentage, correspond au rapport entre l'écart-type et la moyenne, et sert à comparer les niveaux de variation au sein d'un échantillon donné.

3. Résultats

3.1. Températures cutanées

Les résultats concernant les températures cutanées mesurées chez les jeunes et les âgés sur différentes zones corporelles sont présentées dans la figure 19.

- ***Effet de la zone corporelle et de l'âge sur la température cutanée***

Les températures cutanées mesurées chez les sujets jeunes et les personnes âgées sur différentes zones corporelles sont présentées dans la figure 19. La température cutanée moyenne mesurée sur l'ensemble des zones corporelles ne diffère pas significativement entre les participants jeunes et âgés ($F (1, 102) = 1,09$; $p = 0,29$). La température cutanée varie significativement en fonction de la zone corporelle, chez les sujets jeunes ($F (6, 210) = 18,55$; $p < 0,001$) et chez les personnes âgées ($F (6, 511) = 22,61$; $p < 0,001$).

Chez les participants jeunes, la température cutanée des zones distales (main, jambe et pied) est significativement plus basse que celle des zones corporelles plus proximales ($p < 0,001$ pour toutes les zones). La température cutanée moyenne de l'avant-bras est significativement plus basse que celle du torse, du dos et de la joue ($p < 0,001$; $p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement). La température cutanée du dos, du torse et de la joue est significativement plus élevée que celle des autres zones corporelles ($p < 0,05$ pour toutes les zones).

Chez les participants âgés, la température cutanée des zones distales (main, jambe et pied) est significativement plus basse que celle des zones corporelles plus

proximales (p < 0,001 pour toutes les zones). La température cutanée moyenne du dos ne diffère toutefois pas significativement de celle de la main (p = 0,76) et celle de l'avant-bras ne diffère pas significativement de celle de la joue (p = 0,85). Toutes les températures cutanées des autres zones corporelles diffèrent significativement entre elles (p < 0,001).

Nous observons une interaction significative entre les facteurs « groupe de sujets » et « zones corporelles » (F (6, 612) = 9,01 ; p < 0,001). Les analyses post-hoc montrent que la température cutanée des participants âgés est significativement inférieure à celle des participants jeunes pour deux zones corporelles, à savoir le dos et la joue (p < 0,01 dans les deux cas). Par contre, les deux groupes de participants présentent des températures cutanées équivalentes pour la main, l'avant-bras, le torse, la jambe et le pied (p = 0,61 ; p = 0,56 ; p = 0,07 ; p = 0,48 et p = 0,26 respectivement).

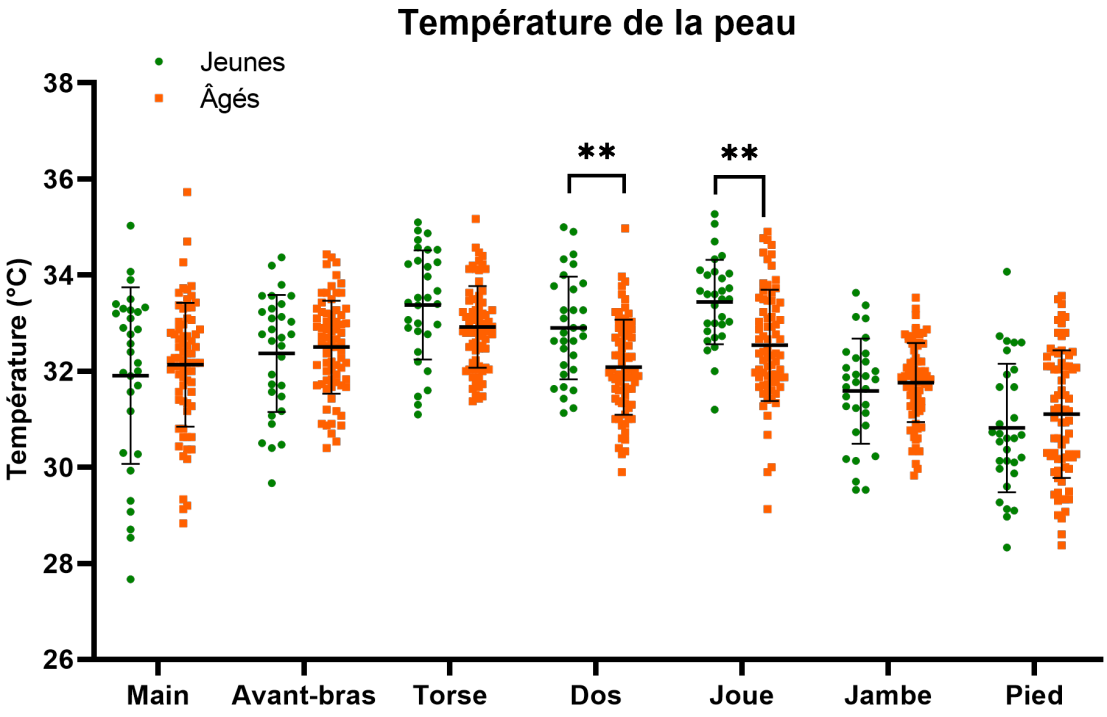


Figure 19 : Températures cutanées mesurées moyennes sur les différentes zones corporelles chez les participants jeunes et âgés. Les cercles verts et les carrés orange représentent les données individuelles des sujets jeunes et des participants âgés respectivement. Les traits

horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

3.2. Seuils de détection

Les seuils de détection pour les conditions expérimentales « Chaud TSk », « Base TSk » et « Base 40 », mesurés sur les différentes zones corporelles chez les participants jeunes et âgés, sont présentés dans la figure 20.

- ***Effet de la zone corporelle sur les seuils de détection***

Pour les trois conditions expérimentales, les seuils de détection varient significativement en fonction de la zone corporelle dans les deux groupes de participants. Chez les participants jeunes, les analyses de variance révèlent des effets significatifs de la zone corporelle sur les seuils de détection pour les conditions « Base TSk » ($F(6, 210) = 6,60$; $p < 0,001$), « Chaud TSk » ($F(6, 210) = 23,33$; $p < 0,001$) et « Base 40 » ($F(6, 210) = 33,05$; $p < 0,001$). Les analyses post-hoc montrent que :

- Dans la condition « Base TSk », les seuils mesurés sur le torse, la jambe et le pied sont significativement plus élevés ($p < 0,05$ pour toutes les zones) que les seuils mesurés sur la joue, la main, l'avant-bras, et le dos. Les seuils mesurés sur la joue, la main, l'avant-bras et le dos ne diffèrent pas entre eux.
- Dans la condition « Base 40 », les seuils mesurés sur la jambe et le pied sont significativement plus élevés de ceux mesurés sur toutes les autres zones corporelles ($p < 0,001$ dans tous les cas). Le seuil mesuré sur la joue est significativement plus bas que ceux mesurés sur toutes les autres zones corporelles ($p < 0,05$ dans tous les cas). Nous n'observons aucune autre différence significative entre les seuils mesurés sur toutes les autres zones corporelles.

- Dans la condition « Chaud TSk », les seuils mesurés sur le torse, la jambe et le pied sont significativement plus élevés que ceux mesurés sur les autres zones corporelles ($p < 0,01$ dans tous les cas), mais les seuils mesurés sur la jambe et le pied ne diffèrent pas entre eux ($p = 0,66$). Nous n'observons aucune autre différence significative entre les seuils mesurés sur les autres zones corporelles ($p > 0,05$).

Chez les participants âgés, les analyses de variance révèlent des effets significatifs de la zone corporelle sur les seuils de détection pour les conditions « Base TSk » ($F (6, 511) = 25,50$; $p < 0,001$), « Chaud TSk » ($F (6, 511) = 79,32$; $p < 0,001$) et « Base 40 » ($F (6, 504) = 59,31$; $p < 0,001$). Les analyses post-hoc montrent que :

- Dans la condition « Base TSk », les seuils mesurés sur la jambe et le pied sont significativement plus élevés que ceux mesurés sur les autres zones corporelles ($p < 0,01$ dans tous les cas). Le seuil de détection sur le torse est significativement plus élevé que sur l'avant-bras ($p < 0,05$), le dos ($p < 0,05$) et la joue ($p < 0,05$), mais ne diffère pas de celui mesuré sur la main ($p = 0,40$). Le seuil de détection sur le torse est significativement plus faible que ceux mesurés sur la jambe et le pied ($p < 0,01$ dans les deux cas). Nous n'observons aucune autre différence significative entre seuils mesurés sur les autres zones corporelles ($p > 0,05$).
- Dans la condition « Base 40 », les seuils mesurés sur la jambe et le pied ne diffèrent pas entre eux ($p = 0,41$), mais sont significativement plus élevés que ceux mesurés sur les autres zones corporelles ($p < 0,001$ dans tous les cas). Le seuil mesuré sur la joue est significativement plus bas que ceux mesurés sur toutes les autres zones corporelles ($p < 0,01$). Nous n'observons aucune autre différence significative pour les autres zones corporelles.

- Dans la condition « Chaud TSk », les seuils mesurés sur la main, la jambe et le pied sont significativement plus élevés que ceux mesurés sur les autres zones corporelles ($p < 0,01$ dans tous les cas). Le seuil mesuré sur le torse est significativement plus élevé que celui mesuré sur le dos ($p < 0,01$). Nous n'observons aucune différence significative entre les seuils mesurés sur les autres zones corporelles ($p > 0,05$).

- ***Effet de l'âge et de la zone corporelle sur les seuils de détection***

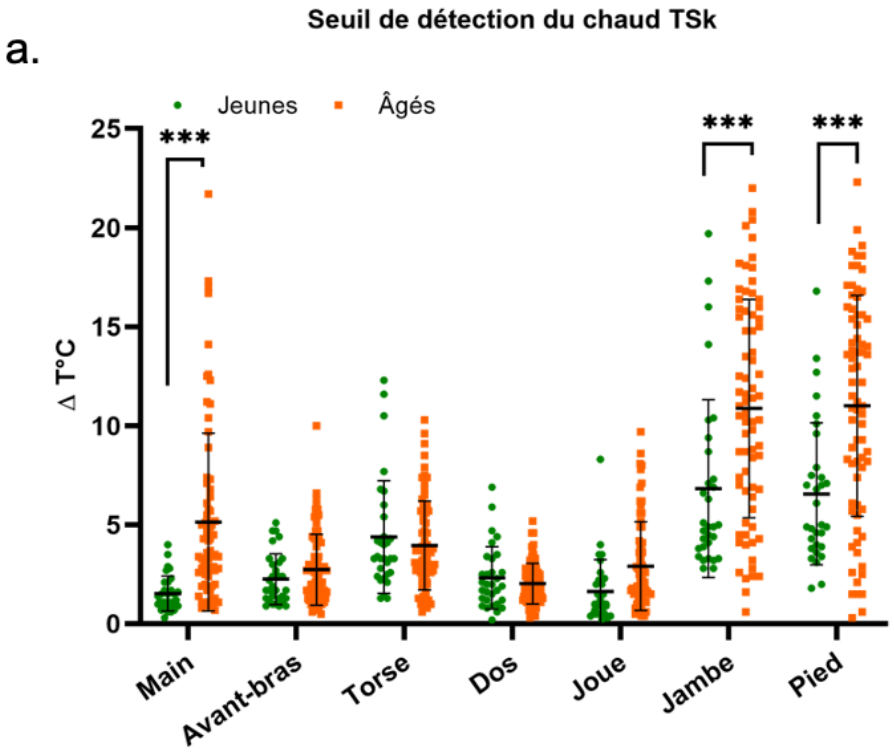
Les seuils de détection varient significativement en fonction de l'âge et de la zone corporelle pour les conditions « Chaud TSk » (Figure 20a : $F (6, 618) = 10,55$; $p < 0,001$) et « Base TSk » (Figure 20b : $F (6, 618) = 4,61$; $p < 0,001$). Les analyses post-hoc montrent que les seuils de détection au chaud sont significativement plus élevés chez les participants âgés que chez les sujets jeunes pour la main, la jambe et le pied ($p < 0,001$ dans tous les cas) ; nous n'observons pas de différence significative entre les seuils des 2 groupes pour les autres zones corporelles : avant-bras ($p = 0,99$), torse ($p = 0,99$), dos ($p = 0,99$) et joue ($p = 0,44$). Les seuils de détection au froid pour la condition « Base TSk » sont significativement plus élevés chez les participants âgés que chez les sujets jeunes pour la jambe et le pied ($p < 0,001$ dans tous les cas). Nous n'observons pas de différence significative entre les seuils des 2 groupes pour les autres zones corporelles : main ($p = 0,23$), avant-bras ($p = 0,99$), torse ($p = 0,88$), dos ($p = 0,99$) et joue ($p = 0,98$). Pour les seuils de détection au froid mesuré dans la condition « Base 40 » (figure 20c), les analyses post-hoc montrent que les seuils sont significativement plus élevés chez les sujets âgés sur la jambe ($p < 0,05$) et sur le pied ($p < 0,01$). Nous n'observons pas de différence significative entre les seuils des 2 groupes pour les autres zones corporelles : main ($p = 0,06$), avant-bras ($p = 0,99$), torse ($p = 0,56$), dos ($p = 0,19$) et joue ($p = 0,30$).

- ***Analyse de la variabilité des mesures de seuil de détection au froid pour les conditions « Base TSk » et « Base 40 »***

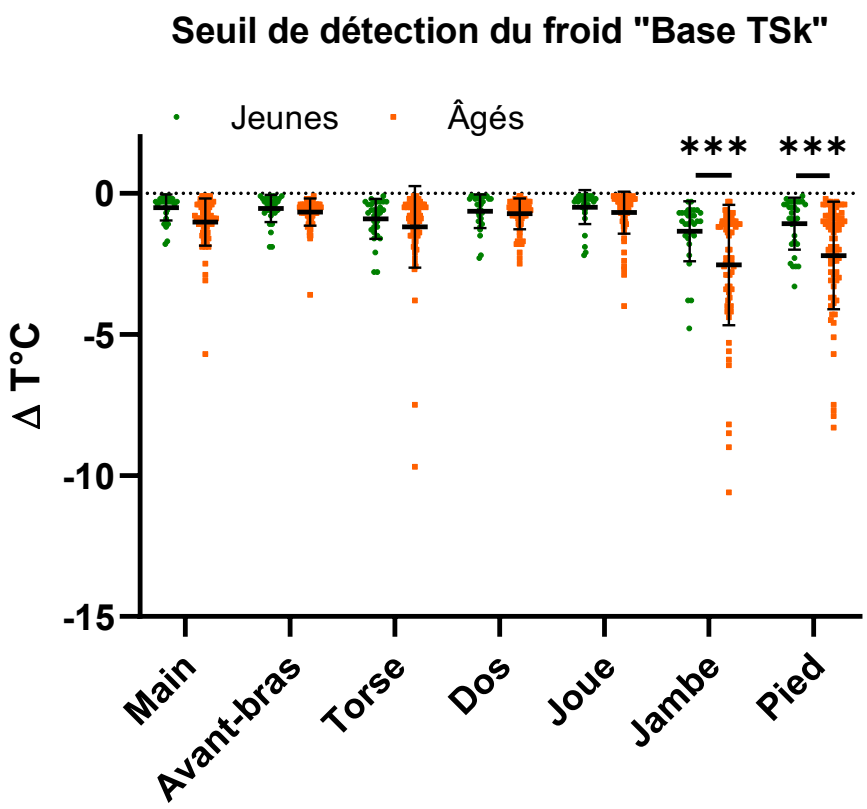
Nos résultats indiquent que les coefficients de variation (CV) des mesures de seuil de détection au froid obtenus dans la condition « Base TSk » sont supérieurs à ceux obtenus dans la condition « Base 40 », quelle que soit la zone corporelle testée (tableau 1).

Tableau 1 : Coefficient de variations (CV) des méthodes « Base TSk » et « Base 40 » en fonction du groupe d'âge et des zones corporelles.

	Méthode « Base TSk »		Méthode « Base 40 »	
	Jeunes (n = 31) CV (%)	Âgés (n = 73) CV (%)	Jeunes (n = 31) CV (%)	Âgés (n = 73) CV (%)
Main	89,81	81,13	44,46	42,08
Avant-bras	88,33	71,63	33,32	33,97
Torse	77,49	121,11	34,06	44,91
Dos	92,86	74,36	28,02	32,04
Joue	121,56	109,43	43,88	37,90
Jambe	78,94	86,61	32,85	32,36
Pied	84,59	86,07	27,04	35,67



b.


Seuil de détection du froid "Base TSk"
Jeunes
Âgés
***
***
0
-5
-10
-15
Δ T°C
Main
Avant-bras
Torse
Dos
Joue
Jambe
Pied

c.

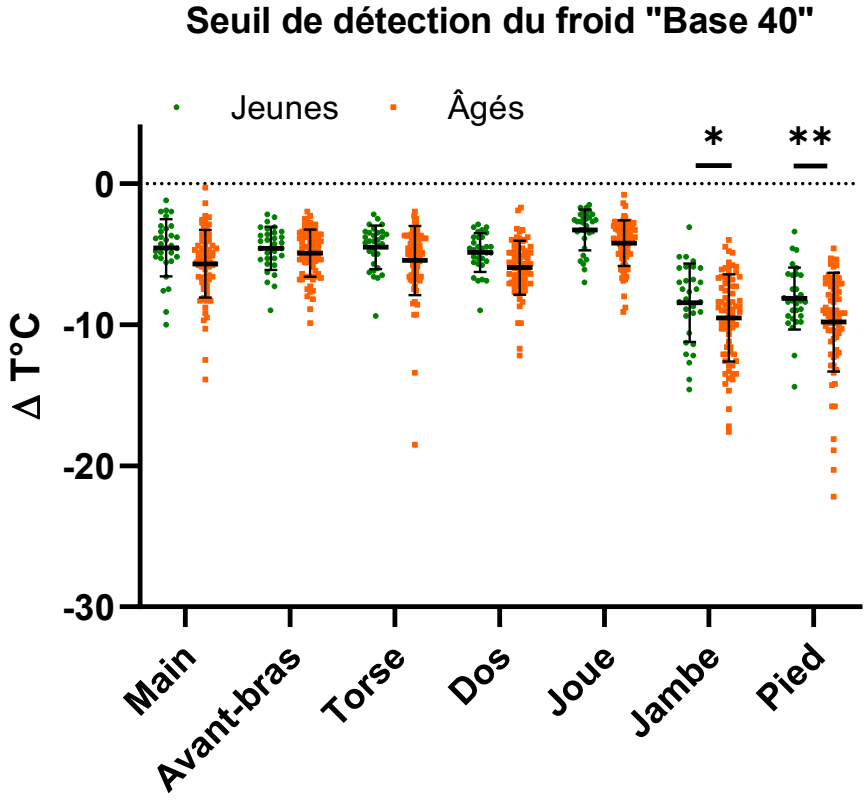

Seuil de détection du froid "Base 40"
Jeunes
Âgés
*
**
0
-10
-20
-30
Δ T°C
Main
Avant-bras
Torse
Dos
Joue
Jambe
Pied

Figure 20 : Données individuelles, moyennes et écart-types des seuils de détection mesurés dans les condition « Chaud TSk » (**a**), « Base TSk » (**b**) et « Base 40 » (**c**) chez des participants jeunes (n = 31) et âgés (n = 74) mesurés sur les différentes zones corporelles. Les cercles verts et les carrés orange représentent les données individuelles des sujets jeunes et des participants âgés respectivement. Les traits horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

4. Discussion

Dans cette troisième expérience, nous avons comparé les seuils de perception aux stimulations froides ou chaudes sur différentes zones corporelles, chez des participants jeunes adultes ou âgés. Notre objectif était d'obtenir une cartographie des seuils de détection thermique chez nos deux groupes de sujets. Un autre objectif était de comparer les seuils de détection aux stimulations froides obtenus chez nos 2 groupes de participants, afin d'évaluer si la méthode « Base 40 » permet de mettre en évidence des réductions de la perception du froid dans des zones corporelles où la méthode « Base TSk » ne révèle pas de différences significatives entre les seuils de détection thermique mesurées chez les sujets jeunes et les personnes âgées.

Dans un premier temps, nous avons comparé la température cutanée moyenne entre les groupes de participants. Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes de participants jeunes et âgés pour la température corporelle globale (32,34°C et 32,15°C respectivement). Cependant, en analysant les températures cutanées pour chacune des zones corporelles, nous avons constaté une diminution de la température cutanée chez les participants âgés, principalement au niveau de la joue et du dos. Cette variation pourrait être attribuée à des modifications liées à l'âge, telles que la diminution de l'épaisseur et de la vascularisation cutanée, facteurs connus

pour influencer la température cutanée (Johnson et al., 2014). Il convient de noter que les données ont été recueillies sur une période d'un an, et bien qu'un temps d'adaptation à la température ambiante de la salle expérimentale ait été prévu à chaque expérience, les conditions environnementales extérieures, notamment en hiver, pourraient également avoir impacté les mesures de température cutanée (Taylor et al., 2014). Néanmoins, cette légère variation de la température cutanée n'a eu aucune incidence sur l'évaluation des seuils. Comme attendu, nos résultats ont également révélé un effet significatif de la zone corporelle sur la perception thermique. Les seuils mesurés avec les trois méthodes se sont avérés significativement plus élevés au niveau des zones distales inférieures par rapport aux zones distales supérieures et proximales, dans les deux groupes. Cette répartition régionale de la perception thermique, constante chez l'homme et indépendante de l'âge, est bien documentée (Nakamura et al., 2008; Stevens and Choo, 1998). Par conséquent, nous n'avons pas pu comparer les mesures de seuil entre différentes zones corporelles, nous limitant ainsi à évaluer l'effet de l'âge et de la méthode uniquement au sein des mêmes zones corporelles.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les seuils de perception du froid entre les participants jeunes et âgés. Les mesures de seuil réalisées avec les deux méthodes, « Base TSk » et « Base 40 », ont révélé une diminution significative de la perception du froid chez les participants âgés, principalement au niveau de la jambe et du pied. Cette altération est cohérente avec des recherches antérieures suggérant que les changements de la perception thermique se manifestent d'abord aux extrémités distales avant de s'étendre aux zones corporelles proximales (Guergova and Dufour, 2011; Harju, 2002; Stevens and Choo, 1998). Cependant, il est important de noter que nos méthodes ont détecté cette altération uniquement au niveau des

zones distales inférieures, contrairement aux études antérieures ayant également rapporté des altérations au niveau des zones distales supérieures et certaines zones proximales. Cette disparité de résultats entre les études peut être attribuée à notre méthodologie distincte, notamment l'utilisation de la méthode adaptative avec des stimulations de courte durée avec une vitesse de réchauffement et de refroidissement de la sonde ultra-rapide (i.e., 170°C/s), par opposition à d'autres approches méthodologiques telles que la méthode des limites ou une méthode à deux choix forcés (Harju, 2002; Stevens and Choo, 1998). La méthode adaptative, que nous avons employée, est connue pour offrir une plus grande précision et réduire les différences de seuils mesurés entre les participants jeunes et âgés (Després et al., 2019). De plus, la vitesse élevée à laquelle les stimulations ont été délivrées par notre appareil a contribué à accroître la précision des mesures (Lithfous et al., 2020). À notre connaissance, c'est la première fois que la méthode adaptative et une vitesse de stimulation élevée sont combinées pour mesurer les seuils de détection au froid sur différentes zones corporelles, ce qui pourrait expliquer les différences observées par rapport aux études antérieures.

Contrairement à nos attentes, la méthode « Base 40 » a produit des résultats similaires à ceux de la méthode « Base TSk » en ce qui concerne la mesure des seuils de détection du froid. Nous avions supposé que notre méthode « Base 40 », qui explore une plage de température inédite pour la mesure des seuils, révélerait des altérations non détectables par la méthode « Base TSk ». L'absence de différences dans les mesures de seuil entre les deux méthodes pourrait s'expliquer par les caractéristiques de la population âgée participant à notre étude, qui était en bonne santé et exempt de pathologies affectant la sensibilité, telles que le diabète ou la neuropathie (Stino and Smith, 2017). En l'absence de telles pathologies, la perception

du froid pourrait rester relativement préservée au cours du vieillissement (Hilz et al., 1988; Javed et al., 2020). Les altérations détectées par nos méthodes au niveau des zones distales inférieures pourraient être attribuées aux changements cutanés et vasculaires liés au vieillissement, qui affectent principalement les zones où la densité des récepteurs de froid est plus faible, par opposition à d'autres zones corporelles (Norrsell et al., 1999). Cependant, il convient de noter que la méthode « Base 40 » présente l'avantage de mesurer les seuils avec moins de variabilité interindividuelle par rapport à la méthode « Base TSk ». La variabilité interindividuelle, qui reflète les différences de mesure entre les individus au sein d'une population, est un paramètre crucial dans la mesure des différences de sensibilité entre les groupes. Le coefficient de variation, exprimé en pourcentage, est une mesure de cette variabilité, et un coefficient élevé traduit une plus grande variabilité. Les seuils mesurés par la méthode « Base TSk » présentent un coefficient de variation au moins deux fois supérieur à celui de seuils mesurés par la méthode « Base 40 ». Par exemple, le coefficient de variation au niveau du pied est de 84,59% et 86,07% pour la méthode « Base TSk » chez les personnes jeunes et âgées, respectivement, contre seulement 27,04% et 35,67% pour la méthode « Base 40 ». Cette différence dans l'amplitude de la variabilité des mesures entre les deux méthodes pourrait s'expliquer par la variation initiale de la température cutanée des participants utilisée comme point de départ dans la méthode « Base TSk ». Contrairement à la méthode « Base TSk », dans la méthode « Base 40 », les stimulations froides étaient toujours initiées à partir de la même température, à savoir 40°C. Par conséquent, la variabilité de la température cutanée pourrait influencer la variabilité des seuils mesurés avec la méthode « Base TSk », tandis que la température fixe initiale à toute stimulation avec la méthode « Base 40 » réduirait cette variabilité interindividuelle.

Pour terminer, nous avons mesuré les seuils de détection au chaud à l'aide de la méthode « Chaud TSk », qui utilise la méthode adaptative avec les mêmes paramètres de stimulation que la méthode « Base TSk ». Cette approche nous a permis d'étudier les fibres C de manière identique à l'analyse des fibres Aδ. Nos résultats ont montré une réduction de la perception du chaud chez les participants âgés par rapport aux participants jeunes, principalement au niveau de la main, de la jambe et du pied. Comme dans l'analyse de la perception du froid, nous avons observé une altération de la perception thermique selon un gradient distal-proximal (Guergova and Dufour, 2011). Cependant, il convient de noter que la mesure des seuils de détection du chaud a révélé une diminution de la perception au niveau de la main, contrairement aux mesures des seuils de détection du froid. Cette différence entre les seuils de détection du chaud et du froid est cohérente avec les données de la littérature, qui suggèrent que la perception du chaud est plus altérée que celle du froid avec l'âge (Fowler et al., 1988; Jamal et al., 1985; Lin et al., 2005). Il est important de souligner que ni la méthode « Base 40 » ni la méthode « Base TSk » n'ont identifié des altérations des fibres Aδ au niveau de la main. En revanche, la méthode « Chaud TSk », qui repose sur la même approche méthodologique mais explore le fonctionnement des fibres C, a détecté une altération au niveau de la main. Ces observations suggèrent que l'absence d'altération de la perception du froid au niveau de la main ne peut être attribuée à notre approche méthodologique, mais plutôt à l'absence d'altération des fibres Aδ chez nos participants âgés.

Expérience 4 : Exploration des modifications de la perception du froid dans l'intervalle 30-40°C dans le vieillissement : étude en potentiels évoqués

Les données obtenues chez les participants jeunes adultes dans le cadre de la présente expérience ont fait l'objet d'une publication :
Lithfous S, Trocmet L, Pebayle T, Després O, Dufour A. Investigating cold Aδ fibers in the 0-40 °C temperature range: A quantitative sensory testing and evoked potentials study. Clin Neurophysiol. 2022 Feb; 134:81-87. doi: 10.1016/j.clinph.2021.11.076. Epub 2021 Dec 23. PMID : 34991016.

1. Objectif

Les résultats des expériences précédentes ont montré une diminution significative de la perception du froid chez les personnes âgées par rapport aux participants jeunes sur des zones corporelles distales, la jambe et le pied. Cette diminution significative a été observée en utilisant les deux méthodes d'évaluation du seuil de détection de stimulations froides, à savoir la méthode « Base TSk » et la méthode « Base 40 ». Toutefois, ces méthodes de mesure reposent sur des méthodes psychophysiques centrées sur l'évaluation subjective de la sensation de froid perçue par les participants. En contraste, l'utilisation des P.E. permet d'évaluer de manière objective les activités des fibres nerveuses thermosensorielles périphériques et centrales, sans nécessiter de retour subjectif de la part des participants. Les P.E. ont été couramment utilisés dans l'étude du fonctionnement des fibres Aδ et C périphériques, notamment pour comprendre leur rôle dans la perception de la douleur (Baumgärtner et al., 2012; Chao et al., 2007b; Scheuren et al., 2022; Tran et al., 2002).

Dans notre quatrième expérience, notre objectif était de recueillir des P.E. en réponse à des stimuli froids chez des participants jeunes et âgés, afin de comparer ces réponses entre les deux groupes et mettre en évidence d'éventuelles altérations au niveau des fibres Aδ liées au processus de vieillissement. Les P.E. en réponse à des

stimuli froids étaient enregistrés en suivant la méthode « Base 40 », c'est-à-dire en appliquant sur la peau des participants un gradient de température négatif en partant d'une température initiale de 40°C, pour atteindre la température cible de 0°C. Cette méthode a permis d'explorer le fonctionnement des fibres Aδ dans la plage de température [0 – 40]°C, qui englobe l'ensemble des températures cutanées où les fibres Aδ présentent une activité neuronale, c'est-à-dire une fréquence de décharge supérieure à zéro (Darian-Smith et al., 1973). Enfin, après chaque stimulation, nous avons demandé aux sujets d'évaluer l'intensité de la sensation de froid qu'ils ont ressentie sur une EVA. Cette évaluation subjective de la perception du froid devait nous permettre d'une part, de confirmer que les participants avaient effectivement perçu la sensation de froid pour chaque température cible de stimulation et, d'autre part, de servie à comparer la perception du froid entre les participants jeunes et âgés.

2. Méthode

2.1. Participants

Dix-neuf participants jeunes adultes (9 hommes et 10 femmes ; âge moyen = 22,4 ans, écart-type = 1,6 ans) et 20 personnes âgées (9 hommes et 11 femmes ; âge moyen = 70,8 ans, écart-type = 4,47 ans) ont pris part à l'étude.

2.2. Stimulations

Les stimulations ont été délivrées à l'aide du stimulateur TCS II. Toutes les stimulations à gradient négatif ont été initiée à partir de la température de 40 °C. Les vitesses de refroidissement et de réchauffement de la sonde étaient fixées à 170°C/s. Les stimulations pouvaient atteindre l'une des 10 températures cibles suivantes : 36°C, 32°C, 28°C, 24°C, 20°C, 16°C, 12°C, 8°C, 4°C et 0°C. Les stimulations avaient une

durée de 1000ms. Ces dix températures ont été présentées 15 fois chacune, dans un ordre pseudo-aléatoire, pour un total de 150 stimulations.

2.3. Protocole expérimental

Avant chaque stimulation, la sonde de stimulation était placée sur le dos de la main du participant. Lorsque la température initiale de la sonde atteignait 40°C, le participant était averti oralement de la prochaine survenue d'une stimulation thermique, dans le but de minimiser tout clignement des yeux et de réduire au maximum les mouvements du sujet lors de la stimulation, qui pourraient interférer sur l'enregistrement des P.E. La température initiale de 40°C était maintenue pendant une durée aléatoire de 1 à 2 secondes avant le début de la stimulation. La stimulation pouvait atteindre l'une des 10 températures cibles prédéfinies, à savoir 36°C, 32°C, 28°C, 24°C, 20°C, 16°C, 12°C, 8°C, 4°C et 0°C. Après chaque stimulation, les participants ont été invités à évaluer l'intensité leur perception de la sensation de froid en utilisant une EVA, affichée sur un écran d'ordinateur. Les participants pouvaient déplacer un curseur sur l'EVA à l'aide des touches fléchées gauche et droite du clavier pour exprimer leur évaluation. L'échelle EVA était graduée sur une échelle de 0 (indiquant l'absence de sensation) à 100 (indiquant une sensation de froid extrêmement intense). Après que le participant ait validé la position du curseur, la valeur correspondant à la position de ce curseur était enregistrée numériquement. L'affichage de l'EVA demeurait visible jusqu'à ce que le participant ait indiqué l'intensité de la sensation perçue. L'intervalle de temps entre la réponse du participant et le début de l'essai suivant était d'une durée aléatoire située entre 10 et 15 secondes. La sonde était légèrement déplacée sur le dos de la main après chaque stimulation. La durée totale de la session incluant l'application des 150 stimulations était environ de 20 minutes.

2.4. Enregistrement des potentiels évoqués

Les P.E. ont été obtenus en moyennant le signal EEG consécutif à la présentation de chaque stimulation. Les données EEG continues ont été filtrées à l'aide d'un filtre passe-bande de 0,1 à 70 Hz (12 dB par octave) et d'un filtre coupe-bande de 50 Hz. L'EEG a ensuite été segmenté en époques allant de -100 à +1000 ms par rapport à l'apparition de la stimulation. Les segments contenant des artefacts oculaires ont été rejetés sur la base d'un seuil d'amplitude (± 100 μV). Après avoir rejeté les données d'essais non valides, les analyses ont été effectuées sur une moyenne de 11 essais par température de stimulation pour chaque participant jeune adulte, et sur une moyenne de 8 essais pour chaque participant âgé. Les latences et les amplitudes maximales des composantes des P.E. ont été enregistrées à partir de l'électrode Cz. Les ondes N2 et P2 ont été définies respectivement comme la déflexion la plus négative dans l'intervalle 200-350 ms après le stimulus et la déviation la plus positive après l'onde N2. Les pics ont été détectés de manière semi-automatique (détection automatique des pics avec validation manuelle par l'expérimentateur). Les latences des pics ont été calculées à partir du moment où ont été générées les stimulations.

2.5. Analyses statistiques

Pour chaque participant, les évaluations subjectives de la perception du froid sur l'EVA ont été moyennées pour chaque température de stimulation (i.e., 36°C, 32°C, 28°C, 24°C, 20°C, 16°C, 12°C, 8°C, 4°C et 0°C.). Ces moyennes ont été analysées par une analyse ANOVA à mesures répétées, dans laquelle la variable de catégorie d'âge (i.e., sujets jeunes adultes et personnes âgées) comme facteur inter-groupe, et les 10 températures de stimulation comme facteur intra-groupe. Les données électrophysiologiques ont été analysées à l'aide d'ANOVA à mesures répétées portant

sur les latences et les amplitudes des composantes d'intérêt. Lorsque les ANOVA ont révélé des effets significatifs, des analyses post-hoc de Newman-Keuls ont été effectuées. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

3. Résultats

3.1. Analyse des potentiels évoqués

Les figures 22 et 23 présentent les P.E. pour chaque température de stimulation respectivement chez les sujets jeunes adultes et les personnes âgées.

3.1.1. Latences des potentiels évoqués

- ***Effet des températures de stimulation sur la latence des potentiels évoqués***

La comparaison des latences d'apparition de la composante N2 en fonction de la température de stimulation est représentée sur la figure 24a. La température de stimulation a un effet significatif sur la latence moyenne d'apparition de la composante évoquée N2 chez les participants jeunes ($F (9, 162) = 3,29$; $p < 0,05$), ainsi que chez les participants âgés ($F (9, 171) = 2,04$; $p < 0,05$). Les analyses post-hoc montrent que :

- Chez les participants jeunes, la latence de la composante N2 pour la stimulation à 36°C est significativement inférieure aux latences observées pour les stimulations de 12, 8, 4 et 0°C ($p < 0,05$). La latence de la composante N2 ne diffère pas significativement pour toutes les autres températures de stimulation.
- Chez les participants âgés, la latence de la N2 pour la stimulation à 32°C est significativement inférieure aux latences pour les stimulations de 20 et 16°C (p

< 0,05). La latence de la composante N2 ne diffère pas significativement pour toutes les autres températures de stimulation.

- ***Effet de l'âge sur la latence des potentiels évoqués***

Toute température cible confondue, la latence moyenne d'apparition de la composante N2 est significativement plus élevée chez les participants âgés (292,7 ± 12,83 ms) que chez les participants jeunes (275,3 ± 13,11 ms) ($F(1, 37) = 11,23$; $p < 0,01$). En revanche, nous n'observons pas d'interaction significative entre les facteurs « groupes de sujets » et « températures cibles » sur la latence d'apparition de la composante N2 ($F(9, 333) = 1,57$; $p = 0,12$).

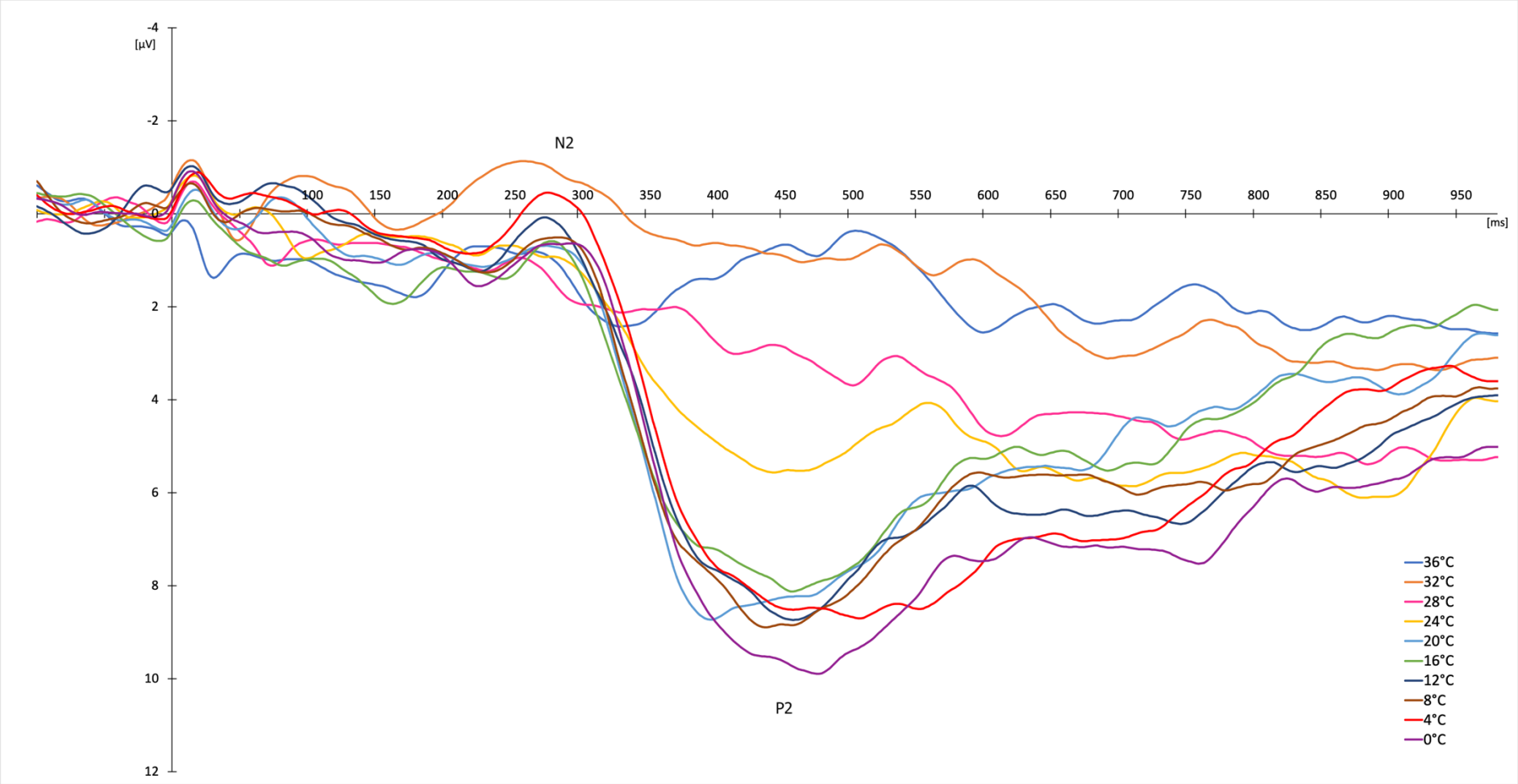


Figure 22 : Potentiels évoqués par les stimulations froides pour chacune des températures de stimulation chez les sujets jeunes adultes (n = 19). Les données représentées sont les grandes moyennes pour chaque température de stimulation pour l- ensemble des sujets.

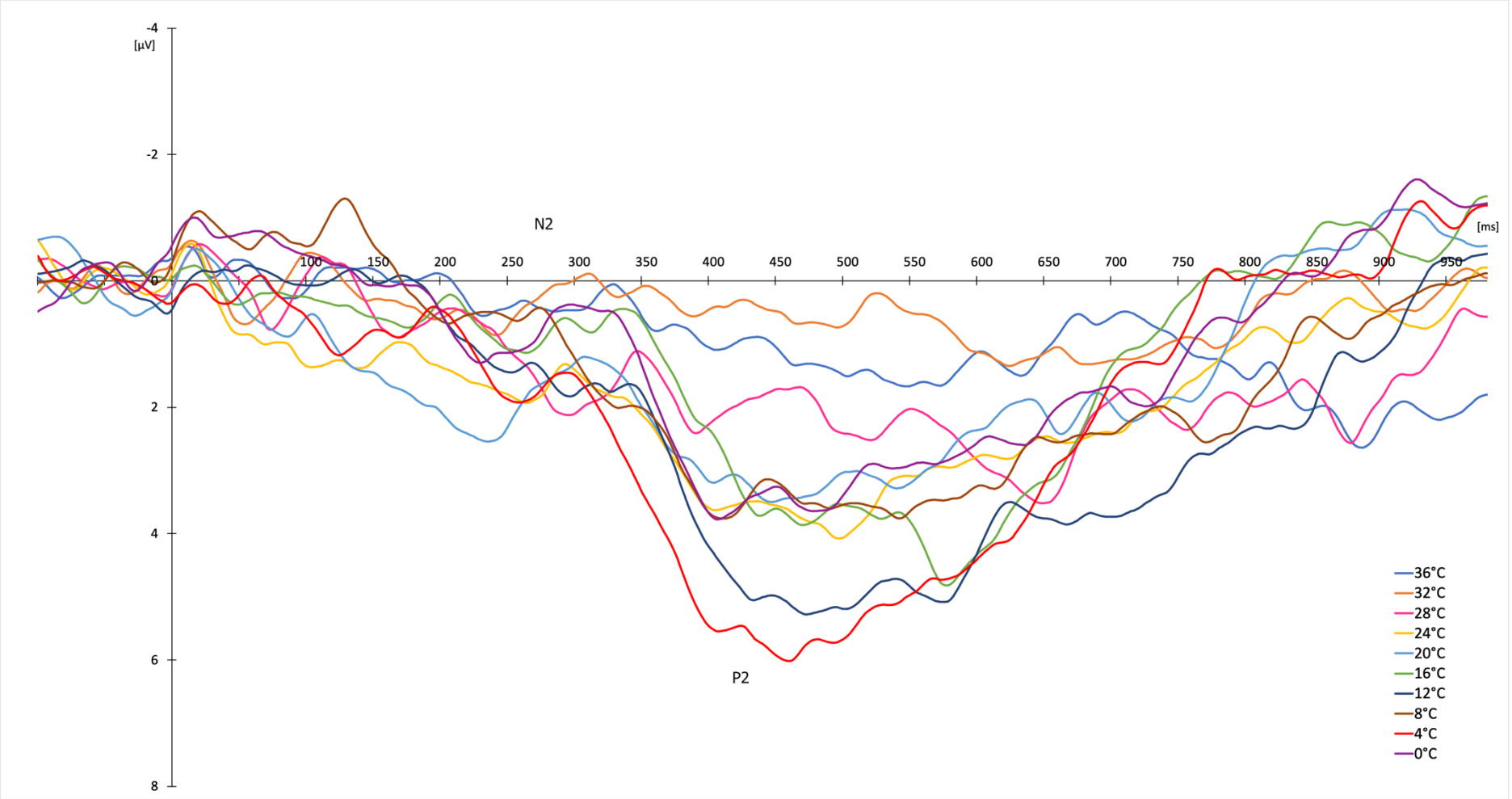


Figure 23 : Potentiels évoqués par les stimulations froides obtenus pour chacune des températures de stimulation chez les personnes âgées (n = 20). Les données représentées sont les grandes moyennes pour chaque température de stimulation pour l- ensemble des sujets.

3.1.2. Amplitude des potentiels évoqués

- ***Effet des températures de stimulation sur l'amplitude des potentiels évoqués***

L'amplitude de la composante évoquée N2P2 diffère significativement en fonction de la température de stimulation, chez les sujets jeunes ($F(9, 180) = 17,07$; $p < 0,001$) et chez les personnes âgées ($F(9, 190) = 3,71$; $p < 0,001$) (figure 24b).

Les analyses post hoc indiquent que :

- Chez les participants jeunes ; l'amplitude de la composante N2P2 pour les stimulations froides à 36, 32 et 28°C est significativement inférieure à celle des températures de stimulations de 20, 16, 12, 8, 4 et 0°C ($p < 0,01$ dans tous les cas). L'amplitude de la composante N2P2 pour la température de stimulation 24°C est significativement supérieure à celle des températures 36, 32 et 28°C ($p < 0,01$) et significativement inférieure à celle des températures 20, 16, 12, 8 et 0°C ($p < 0,001$). L'amplitude de la composante N2P2 pour les autres températures de stimulation ne diffère pas significativement.
- Chez les personnes âgées, l'amplitude de la composante N2P2 pour les stimulations froides à 36°C et 32°C est significativement inférieure à celle mesurée pour les températures de stimulation de 16, 12, 8, 4 et 0°C ($p < 0,05$). L'amplitude pour la température de stimulation 28°C est significativement inférieure à celle relevée pour les températures de stimulation de 12 et 4°C ($p < 0,05$ dans les deux cas). L'amplitude de la composante ne diffère pas significativement pour les autres températures de stimulation.

- ***Effet de l'âge sur l'amplitude des potentiels évoqués***

Toute température de stimulation confondue, l'amplitude de la composante N2P2 mesurée chez les personnes âgées est significativement inférieure à celle observée chez les participants jeunes adultes ($F (1, 37) = 21,58$; $p < 0,001$).

L'amplitude de la N2P2 est significativement inférieure chez les participants âgés par rapport aux participants jeunes ($F (1, 37) = 21,58$; $p < 0,001$).

Les analyses post-hoc indiquent que l'amplitude des PE ne diffère pas significativement entre les personnes jeunes et âgées pour les températures de stimulation 36, 32, 28 et 24°C ($p = 0,85$; $p = 0,76$; $p = 0,83$ et $p = 0,27$ respectivement). En revanche, pour les températures de stimulation 20°C et inférieures, l'amplitude de la N2P2 des sujets jeunes est toujours significativement supérieure à celle des sujets âgés ($p < 0,001$ pour toutes les températures).

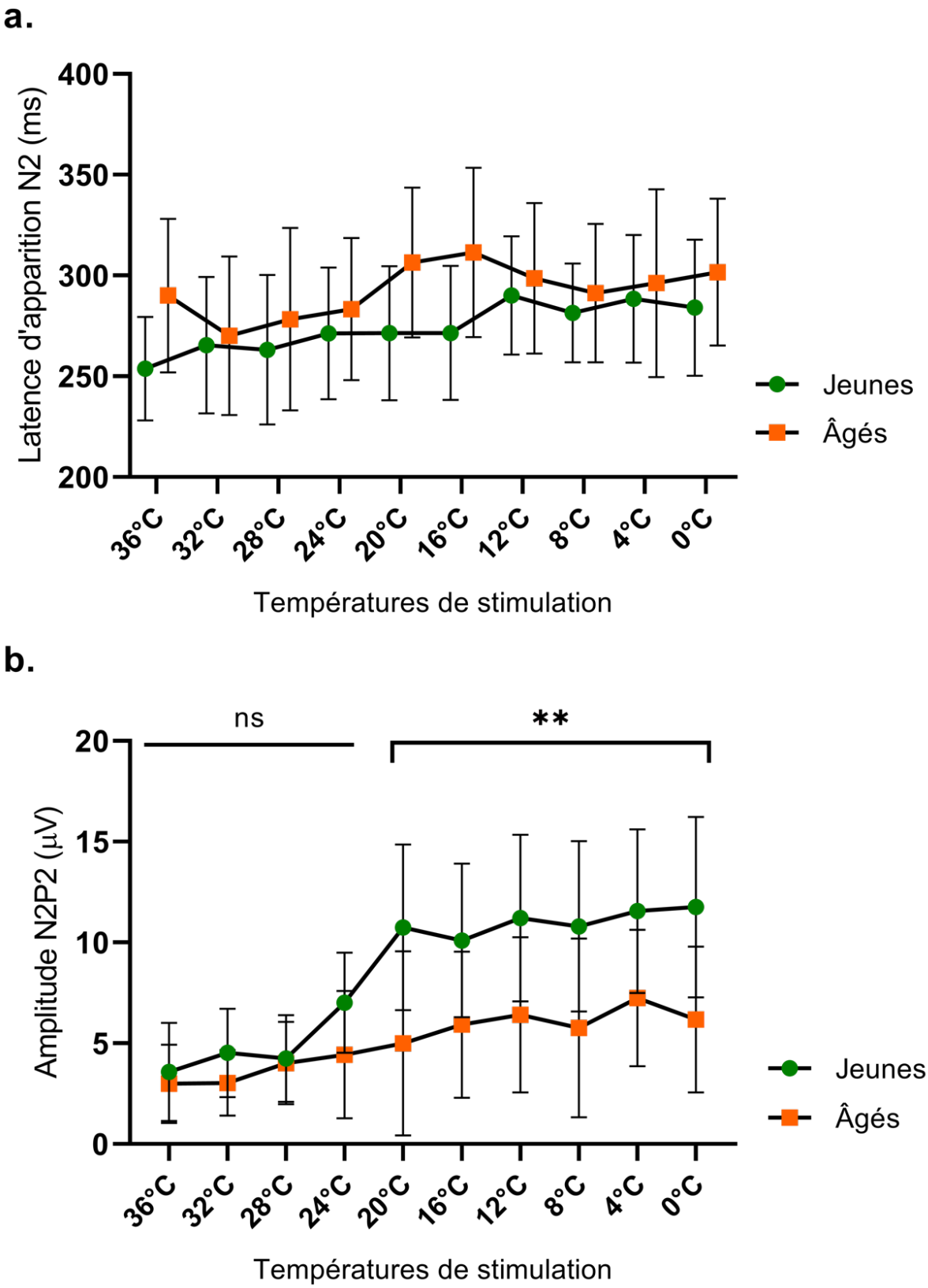


Figure 24 : Données individuelles, moyennes et écart-type des latences d'apparition de la composante N2 (**a**) et de l'amplitude de la composante N2P2 (**b**) pour les différentes

températures de stimulation chez les sujets jeunes et les personnes âgées. Les barres verticales représentent l'écart-type à la moyenne.

3.2. Analyse de la perception du froid

- ***Effet des températures de stimulation sur les jugements de perception du froid***

Les jugements de perception du froid diffèrent significativement en fonction de la température de stimulation, chez les participants jeunes ($F (9, 190) = 93,80$; $p < 0,001$) et chez les participants âgés ($F (9, 190) = 19,91$; $p < 0,001$). Les analyses post-hoc indiquent que :

- Chez les participants jeunes, le froid perçu diffère pour toutes les températures de stimulation sauf pour les températures de stimulation 36 et 32°C qui ne diffèrent pas significativement entre elles ($p = 0,58$). Également, le froid perçu pour les températures 12, 8, 4 et 0°C ne diffère pas significativement entre elles ($p > 0,05$).
- Chez les participants âgés, le froid perçu pour chacune des températures de stimulation est similaire à celui des jeunes.

- ***Effet de l'âge sur la perception du froid***

La perception du froid ne diffère pas significativement entre les participants jeunes et âgés ($F (1, 38) = 0,16$; $p = 0,68$), toute température de stimulation confondue.

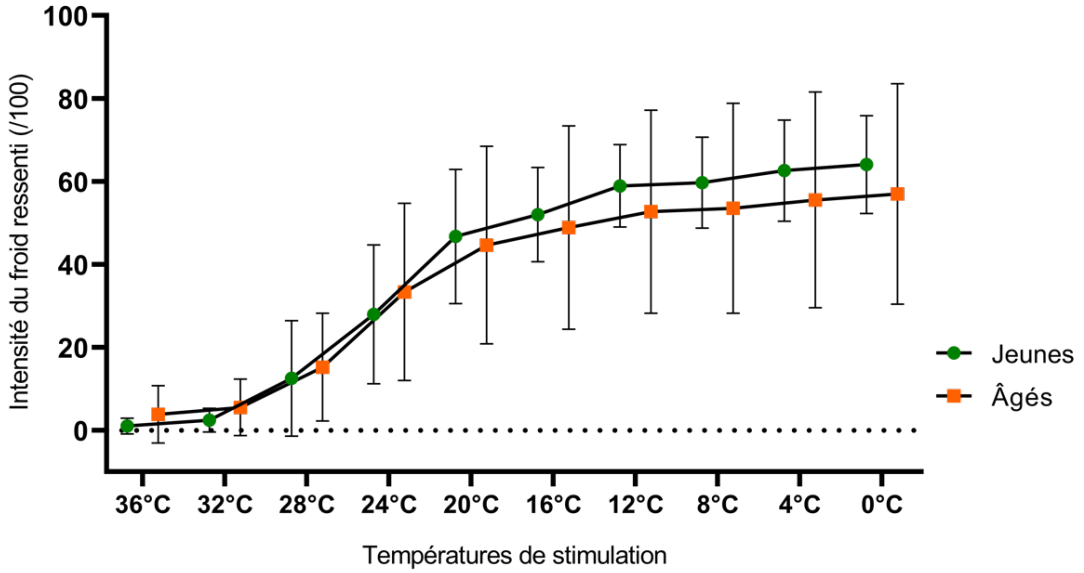


Figure 25 : Jugements moyens de l'intensité du froid perçu chez les participants jeunes et les personnes âgées pour les 10 températures de stimulation. Les barres verticales représentent l'écart-type à la moyenne.

4. Discussion

Dans cette quatrième expérience, nous avons comparé entre des participants jeunes et âgés, les latences et les amplitudes de P.E. générés en réponse à des stimulations froides, stimulations initiées à partir de la température de 40°C. Notre objectif principal était d'utiliser une méthode d'évaluation objective des éventuelles altérations liées à l'âge des fibres nerveuses Aδ responsables de la transmission des sensations froides.

Nous avons enregistré des P.E. en réponse à des stimulations d'une durée de 1 seconde, avec une variation de température de 170°C/s. Dans les travaux précédents portant sur les P.E. thermiques par stimulation de contact, la durée de stimulation excède rarement 500 ms (Linde et al., 2020; Sun et al., 2020). Cette durée de stimulation d'une demie seconde permet d'améliorer le rapport signal sur bruit et d'optimiser la qualité des P.E. enregistrés (Luck, 2014). Cependant, ces études

portaient sur l'enregistrement de P.E. en réponse à des stimulations chaudes à l'aide notamment de stimulateur LASER, dont la vitesse de variation de température peut atteindre 1000°C/s. Pour les stimulations froides, seul le stimulateur utilisé dans notre expérience atteint une vitesse de refroidissement de la sonde suffisamment rapidement pour générer un P.E. La sonde de stimulation utilisée dans notre étude propose une vitesse de variation de température de 170°C/s, variation bien supérieure aux stimulateurs thermiques utilisées dans les études précédentes, souvent de l'ordre de 1°C/s. Dans notre cas, en utilisant une vitesse de refroidissement ou de réchauffement de la sonde de l'ordre de 170°C/s, la sonde nécessite un minimum de 235 ms pour atteindre la température de 0°C à partir de la température initiale de 40°C. De plus, en raison des propriétés de diffusion de la chaleur dans la peau, la température au niveau des récepteurs sensoriels n'atteint pas 0°C si la durée de stimulation n'est pas suffisamment prolongée. Par conséquent, nous avons opté pour des stimulations d'une durée de 1 seconde, bien que cela puisse potentiellement influencer l'enregistrement des P.E.

Dans un premier temps, nous avons examiné l'effet des températures de stimulation sur les latences et les amplitudes des P.E. dans les deux groupes de participants. Nos analyses statistiques ont suggéré une tendance à l'augmentation de la latence des P.E., plus précisément de la composante N2, en relation avec la diminution des températures de stimulation, bien que cette tendance n'ait pas été confirmée statistiquement par nos données. D'autre part, l'amplitude de la composante N2P2 semblait augmenter avec la diminution des températures de stimulation, un phénomène qui était observé dans l'intervalle de température de 36 à 20°C. Cependant, cette augmentation n'a pas été observée pour les températures de stimulations située dans la plage de température entre 16°C et 0°C. Cette

augmentation d'amplitude de la composante N2P2 uniquement observée pour les températures cibles situées entre 36°C et 20°C est cohérente avec les résultats obtenus lors de stimulations thermiques chaudes et douloureuses induites par un stimulateur LASER, qui ont révélé des corrélations positives entre l'intensité physique des stimulations thermiques et l'amplitude du complexe N2P2 (Beydoun et al., 1993; Iannetti et al., 2005). Cependant, dans notre étude, ce phénomène d'augmentation d'amplitude a atteint un plateau pour les températures de stimulation de 16°C et en dessous. Il est plausible que l'intensité de la stimulation n'affecte l'amplitude de la N2P2 que dans la plage de températures où les fibres Aδ n'atteignent pas leur fréquence de décharge maximale, à savoir entre 36 et 20°C (Hensel and Wurster, 1970). En revanche, lorsque la fréquence de décharge est maximale, à partir de 20°C et en-dessous, l'intensité de la stimulation n'a plus d'effet significatif sur l'amplitude des P.E.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les latences et les amplitudes des P.E. enregistrés entre les participants jeunes et âgés. Nos résultats ont révélé que les participants âgés présentaient des latences de la composante N2 plus longues et des amplitudes du complexe N2P2 plus faibles que les participants jeunes. Cette augmentation de latence et cette diminution d'amplitude des P.E. peuvent être associées à des altérations fonctionnelles des fibres sensorielles Aδ, telles que la réduction de la densité des récepteurs sensoriels ou des altérations axonales pouvant entraîner une augmentation de la vitesse de conduction (Chao et al., 2007c; Truini et al., 2004). Des altérations similaires ont été observées dans le cadre du vieillissement non pathologique (Goransson et al., 2004). Cependant, il est important de noter que d'autres facteurs liés au vieillissement, tels que les changements structuraux vasculaires et cutanés, peuvent également influencer la latence et l'amplitude des P.E.

(Chao et al., 2007c; Kemp et al., 2014). Par exemple, l'épaississement et la déshydratation de la peau (Robert et al., 2009), ainsi que la modification de la perfusion sanguine cutanée (Bentov and Reed, 2015), pourraient influencer les récepteurs thermiques cutanés et avoir un impact sur les P.E. thermiques enregistrés. En somme, il est difficile d'attribuer exclusivement les changements observés dans les latences et les amplitudes des P.E. à une détérioration des fibres Aδ, étant donné les nombreuses altérations liées au vieillissement qui pourraient toutes affecter ces potentiels (Rosner et al., 2019, 2018; Truini et al., 2004).

Il est également important de noter que malgré les différences observées dans les caractéristiques des P.E. induits par des stimulations des fibres Aδ sensibles au froid entre les participants âgés et les participants jeunes, nos données ne révèlent aucune différence significative dans l'évaluation subjective des stimulations froides entre les deux groupes de participants. Par conséquent, les modifications observées dans les P.E., reflétant potentiellement des altérations liées au vieillissement, ne semblent pas avoir d'impact significatif sur la perception subjective de la sensation thermique froide chez les participants âgés. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette absence de correspondance. Il est possible que ces altérations n'aient pas un effet suffisamment prononcé pour influencer de manière significative la perception thermique froide, telle qu'évaluée par une échelle de jugement subjective. De plus, la zone corporelle où les stimulations ont été réalisées peut également jouer un rôle. Pour exemple, le pied, de par sa faible densité en récepteurs thermiques, n’est pas une zone corporelle idéale pour l’enregistrement de P.E. par des stimulations chaudes ou froide (Scheuren et al., 2022). Pour obtenir des P.E. de qualité chez un grand nombre de participants âgés, nous avons choisi de réaliser les stimulations sur le dos de la main, une zone corporelle moins affectée par le vieillissement, malgré une

densité réduite de récepteurs thermiques. Cela peut expliquer pourquoi les différences n'ont pas été détectées dans les évaluations subjectives des participants.

En conclusion à cette quatrième expérience, nos résultats indiquent que l'utilisation des P.E. en tant qu'indicateur de la sensibilité chez les individus peut s'avérer complexe. Nos expériences suggèrent que pour évaluer le seuil de détection du froid, il peut être plus informatif de mesurer le seuil d'activation des fibres Aδ dans la plage de température allant de 40°C à 30°C.

Expérience 5 : Comparaison des seuils de perception thermique sur différentes zones corporelles chez des sujets âgés diabétiques et non diabétiques

1. Objectif

Les résultats de nos 4 précédents expériences précédentes ont démontré que les mesures des seuils de détections du froid par les méthodes « Base 40 » et « Base TSk » permettent de détecter une diminution de la sensibilité au froid chez les personnes âgées en bonne santé. La méthode « Base 40 » présente l'avantage par rapport à l'autre méthode communément utilisée pour la mesure de seuil thermique (i.e., méthode « Base TSk »), de réduire la variabilité inter-individuelle des mesures de seuil aux stimulations froides. Par conséquent, il est plausible que la méthode « Base 40 » que nous avons développé et testé dans ce travail de thèse puisse mettre en évidence des altérations de la perception thermique froide inhérentes au processus de vieillissement. Notre 5ème expérience s'inscrit dans le prolongement de ces investigations et à déterminer si la méthode « Base 40 » de mesure de seuil thermique au stimulations froides est tout aussi efficace pour détecter les altérations de la perception thermique associées aux pathologies liées au vieillissement.

Petersmann et al., (2019) ont montré que le vieillissement démographique est corrélé avec une augmentation de la prévalence du diabète de type 2, pathologie métabolique caractérisée principalement par une hyperglycémie chronique. A l'heure actuelle, près de la moitié des individus affectés par cette pathologie sont âgés de plus de 65 ans (Bellary et al., 2021). Les personnes âgées atteints de diabète de type 2 présentent un profil clinique distinctif, complexifiant leur prise en charge médicale. En effet, l'hétérogénéité des patients souffrant de cette pathologie, conjuguée à la présence

éventuelle de comorbidités et à leur vulnérabilité accrue liée à l'âge, accroît sensiblement le risque de complications. La neuropathie périphérique diabétique émerge comme l'une des complications les plus récurrentes. Cette affection altère les fibres sensorielles Aδ et C et est fréquemment sous-diagnostiquée, principalement en raison de son apparition insidieuse, de son étiologie complexe impliquant des facteurs tels que l'hyperglycémie, l'hypertension, l'obésité et le vieillissement, ainsi que d'un diagnostic souvent tardif (Javed et al., 2020). Actuellement, les professionnels de la santé sont confrontés à un défi majeur, celui de parvenir à établir un diagnostic précoce de la neuropathie périphérique. Pour la majorité des patients, le diagnostic de neuropathie diabétique repose essentiellement sur une évaluation clinique et un entretien approfondi avec les patients, incluant l'interrogatoire sur leurs antécédents médicaux et sur la recherche de symptômes spécifiques. Cependant, il n'existe actuellement pas de biomarqueur optimal susceptibles d'être intégré dans les protocoles cliniques courants pour détecter précocement la neuropathie. Parmi les marqueurs explorés en vue d'une détection non invasive de la neuropathie, la mesure du seuil de détection du froid à partir de la température cutanée a montré des résultats prometteurs, avec une spécificité appréciable pour la détection de la neuropathie chez les patients diabétiques (Farooqi et al., 2016; Lysy et al., 2014).

L'objectif de notre 5ème expérience était d'évaluer si notre méthode « Base 40 » de mesure du seuil de détection du froid peut mettre en évidence les altérations de sensibilité froide chez les sujets âgés atteints de diabète. Nous avons mesuré les seuils chez des participants âgés non diabétiques, ainsi que chez des participants âgés souffrants de diabète de type 2. Nous avons ensuite procédé à une comparaison des seuils de perception du froid obtenus grâce à la méthode « Base 40 » avec ceux acquis au moyen de la méthode « Base TSk ». Étant donné que le diabète affecte

également les petites fibres C, nous avons également mesuré chez ces mêmes participants les seuils de détection à des stimulations chaudes non nociceptives. Ces mesures ont été réalisées sur différentes zones corporelles afin d'identifier précisément la zone où les altérations de la perception du froid sont les plus sévères chez les participants âgés atteints de diabète.

2. Méthode

2.1. Participants

Dans cette étude, les participants âgés non diabétiques ont été recrutés parmi ceux ayant participé préalablement à l'expérience 4, soit un total de 73 participants âgés ne souffrant pas de diabète (40 hommes et 33 femmes ; âge moyen = 67,9 $\pm$ 4,92 ans). Nous avons également recruté via l'association des diabétiques du Bas-Rhin (AFD 67) 30 participants âgés atteints de diabète de type 2 (16 hommes et 14 femmes, âge moyen = 70,9 $\pm$ 6,54 ans).

2.2. Mesure des seuils de détection

Les seuils de détection ont été mesurés au moyen de la méthode adaptative en escalier, avec une durée de stimulation de 500 ms et une rampe de stimulation de 170°C/s. Les mesures des seuils de détection thermiques ont été effectuées sur 7 zones corporelles : le dos de la main, l'intérieur de l'avant-bras, le sternum, la région lombaire (au niveau du bassin), la joue, la jambe (tibia) et le dessus du pied. Différents seuils thermiques ont été mesurés : le seuil de détection du chaud en partant de la température cutanée initiale (méthode « Chaud TSk »), le seuil de détection du froid en partant de la température cutanée initiale (méthode « « Base TSk » »), ainsi que le seuil de détection du froid à partir d'une température initiale de la sonde maintenue à

40°C (méthode « Base 40 »). Il convient de noter que, pour chaque mesure du seuil basée sur la température cutanée (i.e., méthodes « Chaud TSk » et « Base TSk ») et pour chaque région anatomique étudiée, la température de la sonde de stimulation a été automatiquement adaptée par le dispositif de stimulation à la température cutanée spécifique de chaque participant. Cette méthodologie permet d'obtenir des mesures précises et individualisées des seuils de détection thermique, assurant ainsi la fiabilité et la pertinence des résultats obtenus.

2.3. Protocole expérimental

Pour chaque zone corporelle et quelle que soit la condition de mesure (i.e., « Chaud TSk », « Base TSk » ou « Base 40 »), avant chaque stimulation, la sonde de stimulation était placée sur la zone corporelle du participant. Après que la sonde avait atteint la température initiale de stimulation (température cutanée ou 40°C selon la condition), le participant était averti oralement de la prochaine survenue d’une stimulation thermique. La température initiale était maintenue pendant 5 secondes avant le début de la stimulation. Le participant tenait dans sa main droite un bouton réponse relié au stimulateur thermique. Après la génération de la stimulation à gradient négatif ou positif, le participant appuyait sur le bouton réponse s’il avait perçu une stimulation thermique. La mesure du seuil pour les trois conditions expérimentales était effectuée en appliquant la méthode adaptative en escalier, décrite dans la section 3.4.2.3 (page : 55). Les seuils d’une même méthode sont mesurés consécutivement sur les 7 zones du corps, puis les mesures sont effectuées avec une autre méthode. L'ordre de passation des conditions expérimentales et des zones corporelles testées a été contrebalancé entre les participants

2.4. Analyses statistiques

Pour les conditions expérimentales « Base TSk » et « Chaud TSk », nous avons enregistré la température cutanée initiale du sujet, ainsi que les différents seuils mesurés sur les différentes zones corporelles d'intérêt. Pour la condition « Base 40 », seules les valeurs des seuils de détection ont été enregistrées, la température cutanée au début de chaque stimulation dans cette condition ayant été systématiquement de 40°C. A partir de chaque seuil mesuré, nous avons calculé un delta de température, qui correspondant à la soustraction de la température initiale de stimulation (i.e. température cutanée pour les conditions « Base TSk » et « Chaud TSk », et 40°C pour la condition « base 40 ») de la température mesurée pour le seuil. Nous avons procédé à une comparaison des températures de seuil mesurées ainsi que des deltas de température au moyen d'analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées. Cette analyse a pris en considération l'absence ou la présence d'un diabète de type 2 (i.e., participants âgés diabétiques et non diabétiques) en tant que facteur intergroupe, et les diverses zones corporelles (main, avant-bras, torse, dos, joue, jambe et pied) comme facteur intragroupe. Des analyses post-hoc de Newman-Keuls ont été mises en œuvre lorsque les ANOVA ont mis en évidence des effets statistiquement significatifs.

Nous avons également procédé à des analyses de corrélations de Pearson afin d'établir le lien entre, d'une part, divers paramètres associés au diabète tel que la durée de la maladie et la glycémie à jeun, et, d'autre part, les valeurs de seuils de détection thermiques mesurés.

Par ailleurs, dans le but d'évaluer l'efficacité de la mesure des seuils de détection du froid avec les méthodes « Base TSk » et « Base 40 » dans la détection des altérations de la perception thermique chez les participants atteints de diabète de type 2, nous

avons généré des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*), également connues sous de le nom de « courbe caractéristique de performance » d'un test ou de « courbe sensibilité/spécificité ». Ces courbes permettent d'évaluer et de comparer les performances diagnostiques de plusieurs tests à l'aide en calculant les aires situées sous chaque courbe (ASC). L'ASC représente la probabilité qu'un patient sélectionné aléatoirement présente une valeur de seuil de détection plus élevé qu'un sujet contrôle également choisi au hasard. Un test dont l'ASC ne diffère pas de 0,5 est considéré comme inefficace. Le seuil de discrimination optimal est déterminé en identifiant le point de chaque courbe ROC le plus proche du point de discrimination parfaite, selon la formule de distance $\sqrt{(0-x^2)+(1-y^2)}$, et en se référant aux tables de probabilité générées dans le cadre de l'analyse ROC.

3. Résultats

3.1. Données épidémiologiques

Les participants diabétiques recrutés pour cette étude présentaient exclusivement un diabète de type 2, sans la présence concomitante d'une neuropathie. L'âge moyen de ces participants au moment du diagnostic était de 53,1 ans (intervalle = [0,5 ; 41] ans), et une durée moyenne de la maladie de 17,1 ans depuis le diagnostic initial. Dans le cadre de cette étude, il a été demandé aux participants de rapporter une mesure de glycémie à jeun acquise au cours de l'année écoulée. Ainsi, 55 individus âgés non diabétiques et 26 individus âgés diabétiques ont fourni une valeur de glycémie à jeun. La glycémie à jeun moyenne pour les participants diabétiques était de 1,28 g/L (± 0,24, n = 26), tandis que celle des participants non diabétiques est de 0,98 g/L (± 0,11, n = 55).

3.2. Température cutanée

Les résultats concernant les températures cutanée mesurées chez les participants âgés diabétiques et non diabétiques sur les différentes zones corporelles sont présentés dans la figure 26.

La température cutanée ne diffère pas significativement entre les participants âgés non diabétiques et les participants âgés diabétiques ($F(1, 102) = 0{,}0004$; $p = 0{,}98$). Toutefois, un effet de la zone corporelle sur la température cutanée est retrouvé ($F(6, 612) = 57{,}16$; $p < 0{,}001$). L'ANOVA ne montre toutefois aucune interaction significative entre les groupes de participants âgés et les différentes zones ($F(6,612) = 0{,}79$; $p = 0{,}57$).

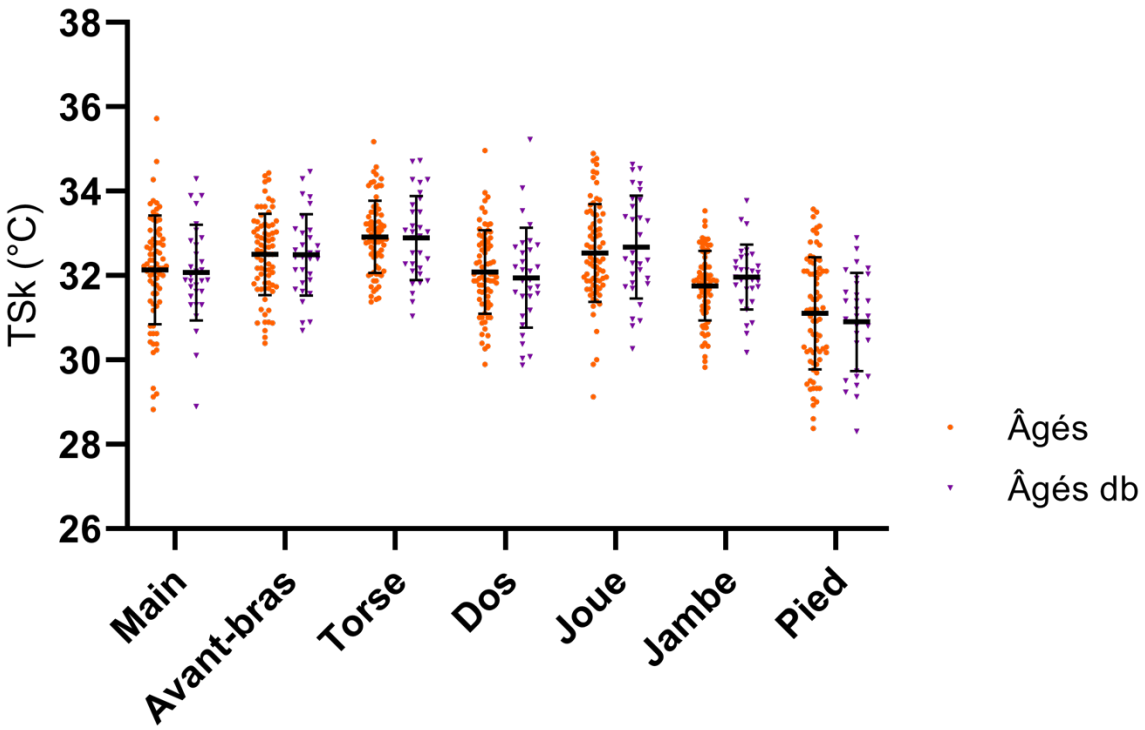


Figure 26 : Moyenne et écart-type des températures de peau (TSk) mesurées pour chaque groupe de participants et pour chaque zone corporelle étudiée. Les données individuelles des sujets âgés non diabétiques sont présentés en orange, et celles des sujets âgés diabétiques

(« âgés db ») en violet. Les traits horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

3.3. Seuils de détection

3.3.1. Seuil de détection aux stimulations chaude

Les deltas de température correspondant aux seuils de détection aux stimulations chaudes mesurés dans la condition « Chaud TSk », sont présentés dans la figure 27 pour les différentes zones corporelles chez les participants âgés diabétiques et non diabétiques.

Les participants diabétiques ne présentent pas de seuils de détection du chaud significativement différents des participants non diabétiques ($F(1, 101) = 1,51$; $p = 0,22$). Toutefois, Il y a une interaction significative entre les groupes de participants et les différentes zones corporelles ($F(6,606) = 3,09$; $p < 0,05$). Cependant, les analyses post-hoc n'ont pas révélé de différences significatives entre les sujets âgés atteints de diabète et les sujets âgés non atteints de diabète pour aucune des zones corporelles.

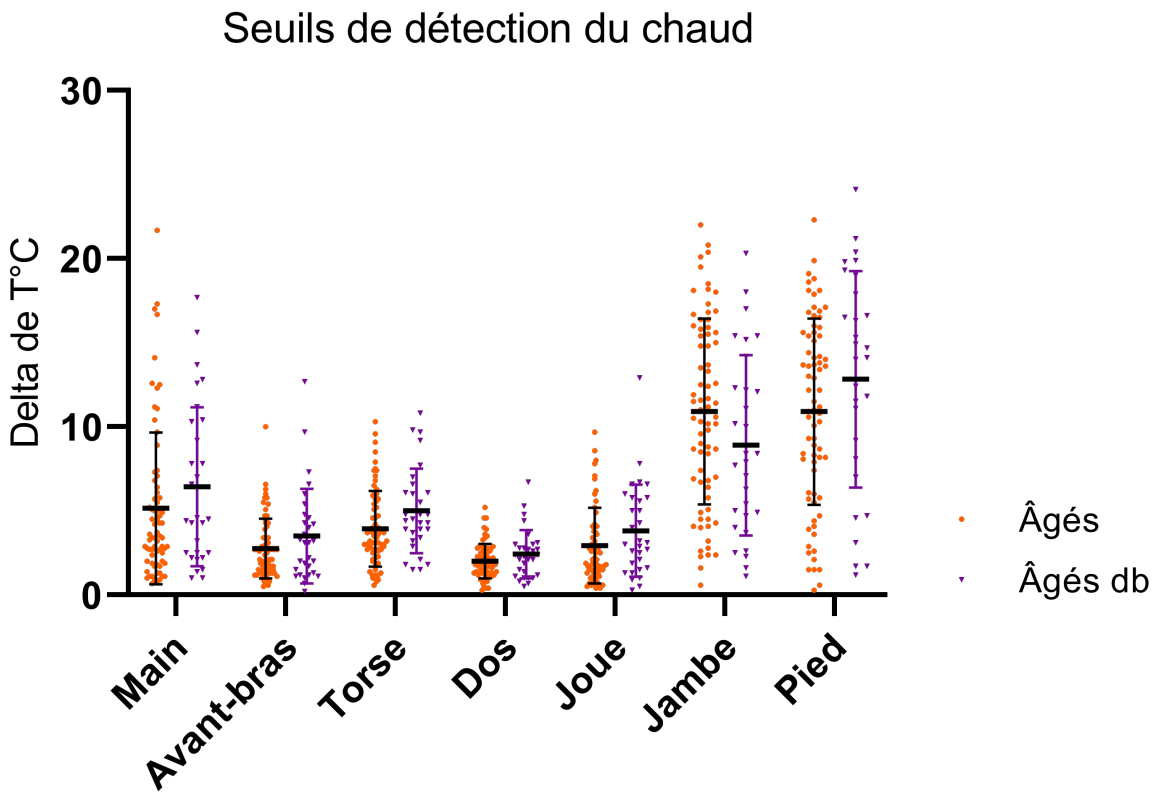


Figure 27 : Deltas de température correspondant aux seuils de détection aux stimulations chaudes mesurés dans la condition « Chaud TSk » mesurés pour chaque groupe de participants et pour chaque zone corporelle étudiée. Les données individuelles des sujets âgés non diabétiques sont présentés en orange (n = 73), et celles des sujets âgés diabétiques (« âgés db ») en violet (n = 30). Les traits horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.

3.3.2. Seuils « Base TSk » et « Base 40 »

Les deltas de température correspondant aux seuils de détection aux stimulations froides mesurés dans la condition « Base TSk » et dans la condition « Base 40 », sont présentés dans la figure 28 (respectivement a et b) pour les différentes zones corporelles chez les participants âgés diabétiques et non diabétiques.

Les participants diabétiques présentent des seuils de détection froid significativement plus élevé que les seuils des participants non diabétiques, dans les conditions « Base TSk » ($F(1, 101) = 4,09$; $p < 0,05$) et « Base 40 » ($F(1, 101) = 11,56$; $p < 0,001$).

- Pour les seuils mesurés dans la condition « Base TSk », les analyses post-hoc montrent que le seuil de détection au froid est significativement plus élevé chez les sujets diabétiques que chez les sujets non diabétiques au niveau du pied ($p < 0,05$). Les analyses ne relèvent aucune différence significative entre les seuils mesurés dans les 2 groupes au niveau de la main ($p = 0,78$), de l'avant-bras ($p = 0,88$), du torse ($p = 0,94$), du dos ($p = 0,99$), de la joue ($p = 0,99$) et de la jambe ($p = 0,99$).
- Pour les seuils mesurés dans la condition « Base 40 », les analyses post-hoc montrent également des seuils significativement plus élevés chez les sujets diabétiques que chez les sujets non diabétiques au niveau du pied ($p < 0,001$) et de la main ($p = 0,05$). Le seuil ne différent pas significativement entre les deux groupes pour les mesures réalisées sur l'avant-bras ($p = 0,85$), le torse ($p = 0,47$), le dos ($p = 0,77$), la joue ($p = 0,94$) et la jambe ($p = 0,52$).

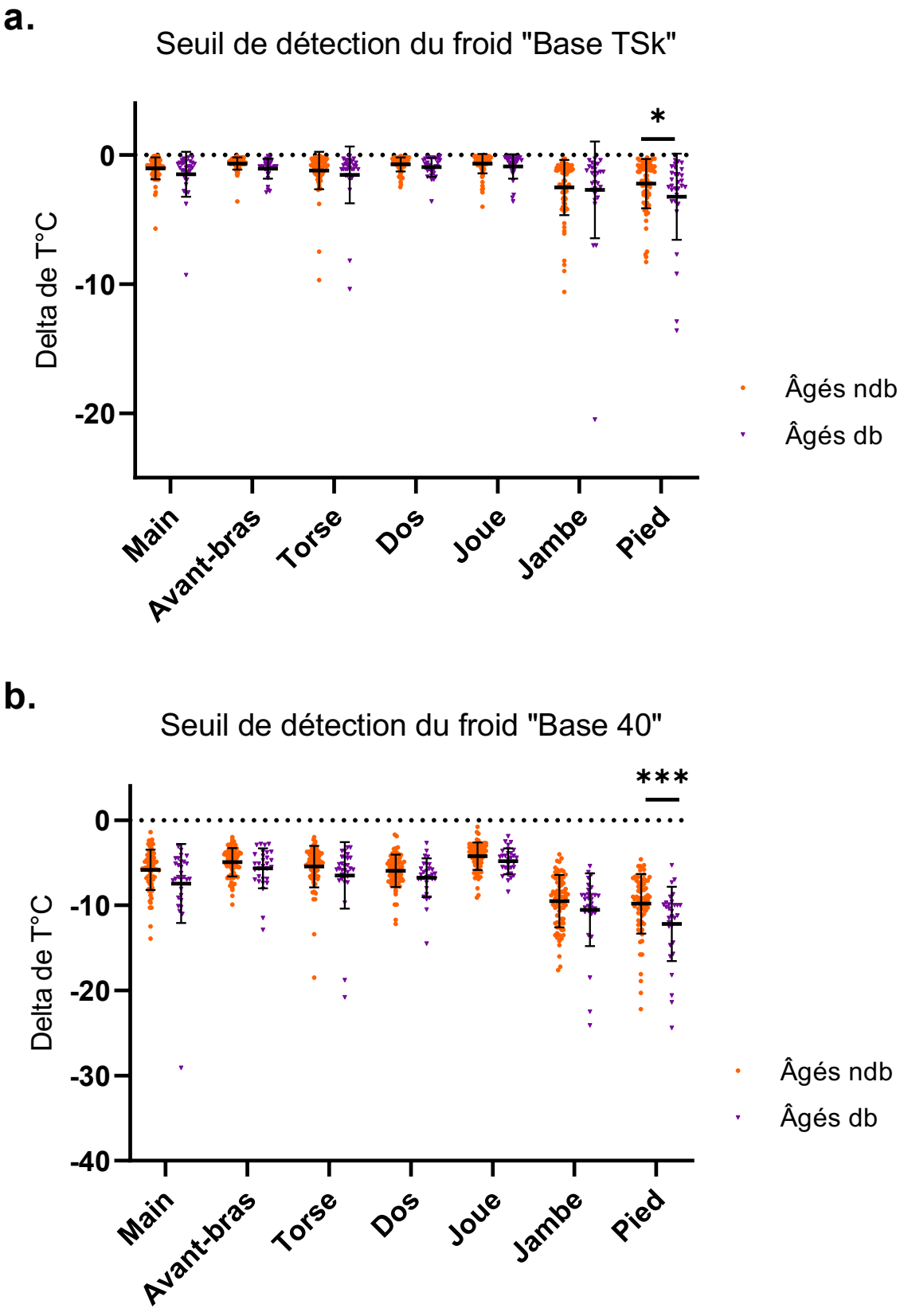


Figure 28 : a. Deltas de température correspondant aux seuils de détection aux stimulations froides mesurés dans la condition « Base TSk ». b. Deltas de température correspondant aux

seuils de détection aux stimulations froides mesurés dans la condition « Base 40 » pour chaque groupe de participants et pour chaque zone corporelle étudiée. Les traits horizontaux représentent les moyennes et les barres verticales représentent les écart-types à la moyenne.
* : p = 0,05 *** : p < 0,001

3.4. Analyses de corrélations

Nos mesures de seuils de détection aux stimulations froides ayant relevées dans nos conditions « Base TSk » et « Base 40 » des différences significatives entre nos groupes du sujet uniquement pour les mesures réalisées sur le pied, nos analyses corrélationnelles ont été appliquées uniquement pour les mesures réalisées sur cette zone corporelles. Ces analyses impliquant divers paramètres associés au diabète sont présentées sur la figure 29.

- ***Effet de la glycémie à jeun sur les seuils de détection sur le pied.***

Les analyses révèlent chez les sujets atteints d'un diabète de type 2 une tendance à la corrélation positive entre les valeurs de glycémie à jeun et les seuils de détection du froid, mesurés au niveau du pied dans les conditions « Base 40 » (R^2 = 0,13 ; p = 0,069, figure 29a) et « Base TSk » (R^2 = 0,12 ; p = 0,07, figure 29b). Chez les sujets non diabétiques, aucune corrélation significative n'est relevée entre les valeurs de glycémie à jeun et les seuils de détection du froid, aussi bien pour la condition « Base 40 » (R^2 = 0,01 ; p = 0,39) et pour la condition « Base TSk » (R^2 = 0,004 ; p = 0,61, figure 29c et 29d respectivement). Aucune corrélation significative n'est relevée entre les valeurs de glycémie à jeun et les seuils de détection du chaud, chez les participants diabétiques (R^2 < 0,0001 ; p = 0,97) et non diabétiques (R^2 < 0,0001 ; p = 0,95).

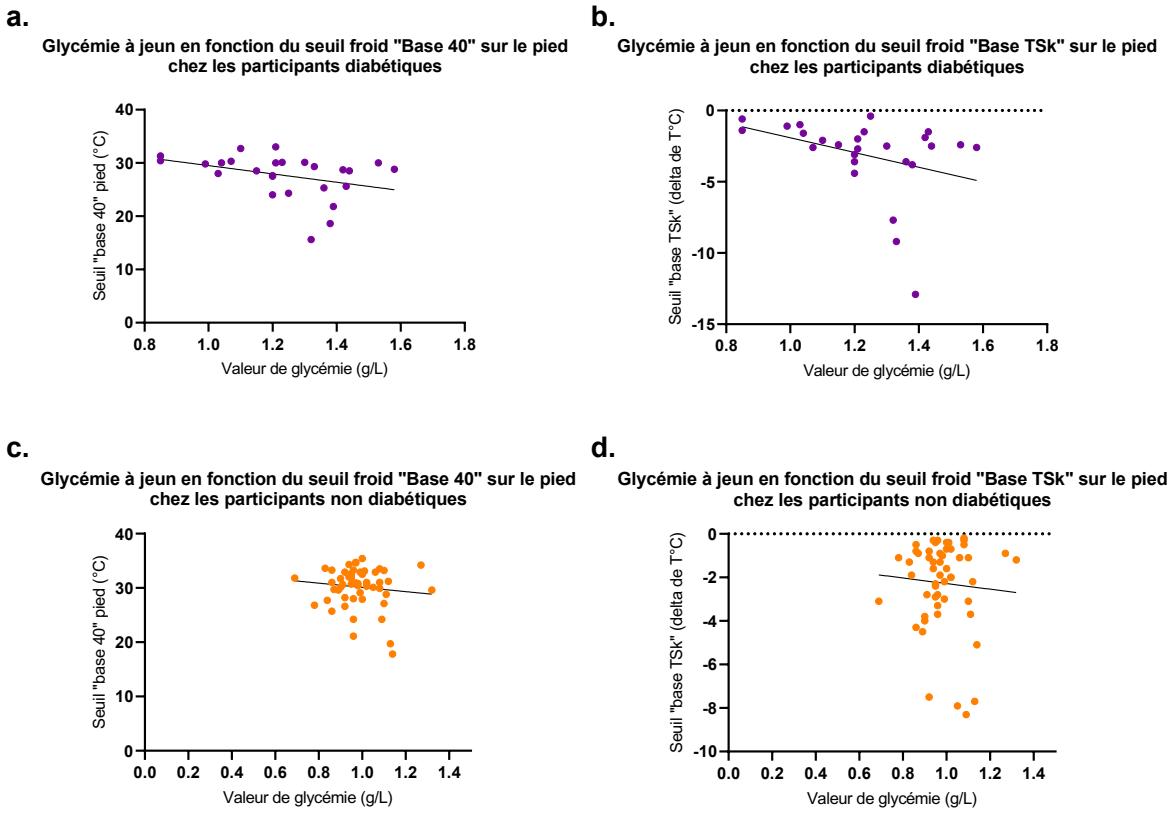


Figure 29 : Analyses corrélationnelles entre les valeurs de glycémie et les seuils de détection du froid, mesurés au niveau du pied dans les conditions « Base 40 » (à gauche) et « Base TSk » (à droite) chez les sujets âgés atteints de diabète de type 2 (en haut) et les sujets non diabétiques (en bas).

- ***Effet de la durée du diabète de type 2 sur les seuils de détection sur le pied.***

Les analyses montrent chez les sujets atteints d'un diabète de type 2 une corrélation positive significative entre la durée de la maladie et la valeur du seuil de détection du froid, mesuré au niveau du pied dans les conditions « Base TSk » (R^2 = 0,26 ; p < 0,05 ; figure 30a) et « Base 40 » (R^2 = 0,26 ; p < 0,05 ; figure 30b). Les analyses ne révèlent aucune corrélation significative entre la durée du diabète et la mesure du seuil de détection du chaud relevée dans la condition « Chaud TSk » au niveau du pied (R^2 = 0,00001 ; p = 0,98) (figure 30c).

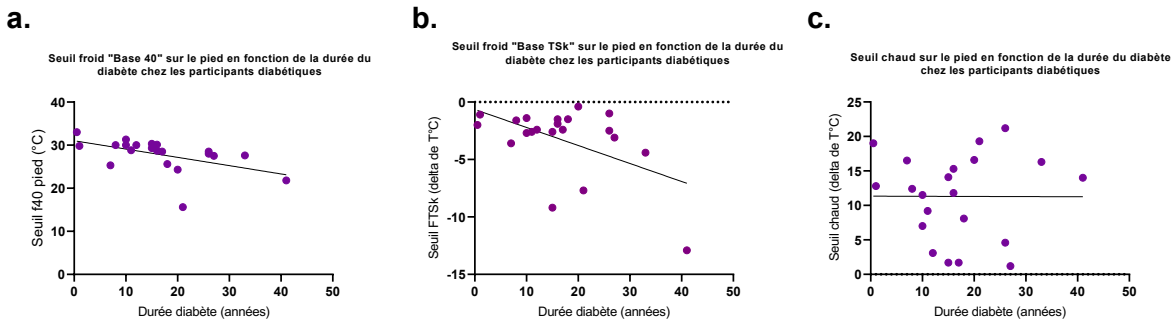


Figure 30 : Analyses corrélationnelles entre la durée du diabète de type 2 et, d'une part, les seuils de détection du froid, mesurés au niveau du pied dans les conditions « Base 40 » (a) et « Base TSk » (b), et d'autre part les seuils de détection au chaud, mesurés au niveau du pied dans la condition « Chaud TSk » (c).

- ***Effet de l'âge sur les seuils de détection sur le pied***

Les résultats ne montrent pas de corrélation significative entre l'âge des participants et les seuils de détection au froid mesurés dans la condition « Base TSk », aussi bien chez les participants âgés souffrant de diabète de type 2 (R^2 = 0,08, p = 0,10) ou chez les participants âgés non diabétiques (R^2 = 0,0008, p = 0,43). Nous ne relevons aucune corrélation significative entre l'âge des participants et le seuil de détection au froid mesuré dans la condition « Base 40 » chez les participants non diabétiques (R^2 = 0,0007, p = 0,82). Par contre, l'âge des participants souffrant de diabète de type 2 est corrélé positivement et significativement au seuil de détection au froid relevés dans la condition « Base 40 » (R^2 = 0,15, p < 0,05). Concernant les seuils de détection au chaud, les analyses montrent une corrélation significative entre ces mesures et l'âge chez les participants non diabétiques (R^2 = 0,05 ; p < 0,05). Par contre, aucune corrélation significative entre ces 2 variables n'est relevée chez les participants diabétiques (R^2 = 0,07 ; p = 0,27).

3.5. Courbe ROC

Pour les deux conditions de mesure du seuil de détection aux stimulations froides, nous avons analysé leur efficacité pour détecter les altérations sensorielles liées au diabète de type 2. Les courbes ROC ont été utilisées pour évaluer la performance de chacune de ces conditions de mesure de seuil (figure 31). Les résultats montrent que l'aire sous la courbe de la méthode « Base 40 » diffère significativement de la valeur de référence 0,5 (ASC_{B40} = 0,69 ; $p < 0,01$), alors que l'ASC ne diffère pas de cette valeur dans la condition « Base TSk » (ASC_{BTSK} = 0,59 ; $p = 0,12$). Dans la condition « Base 40 », nous avons identifié la valeur delta de -9,55°C (i.e. correspondant à un seuil de 30,4°C) comme la valeur de seuil de la courbe ROC qui maximise simultanément la sensibilité et la spécificité (figure 31, indiquée par l'astérisque). Les valeurs de delta du seuil inférieures à -9,55°C se révèlent être indicatrices des altérations sensorielles, avec une sensibilité de 83,33% et une spécificité de 56,16%.

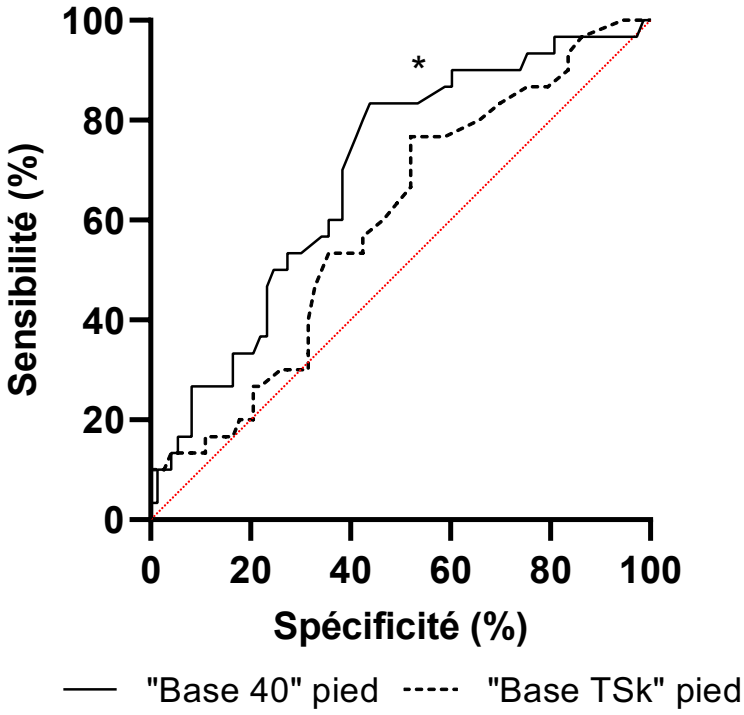


Figure 31 : Courbes ROC testant l'efficacité des mesures de seuils de détection au froid dans les conditions « Base 40 » (ligne noire pleine) et « Base TSk » (ligne noire pointillée) pour détecter les déficits sensoriels associés au diabète de type 2. Les aires sous la courbe mesurées dans les conditions « Base TSk » et « Base 40 » sont respectivement de 0,59 et 0,69. Le delta optimal du seuil pour la condition « Base 40 » (représenté par *) a pour valeur -9,55°C (soit un seuil de 30,45°C) et correspond à une sensibilité de 83,33% et une spécificité de 56,16%pour détecter les déficits sensoriels associés à un diabète de type 2.

4. Discussion

Dans cette cinquième expérience, notre objectif principal était de tester l'efficacité de la méthode « Base 40 » pour la mesure de seuil thermique dans la détection des variations de la perception du froid chez des individus âgés atteints de diabète par rapport à des individus âgés non diabétiques. Pour ce faire, nous avons comparé les mesures de seuil de détection aux stimuli chauds avec la méthode « Chaud TSk », ainsi que les mesures de seuil de détection aux stimuli froids obtenues avec les méthodes « Base TSk » et « Base 40 », entre nos deux groupes de participants, les sujets âgés souffrant de diabète de type 2 et les sujets âgés non diabétiques.

Une première analyse a également consisté à comparer les températures cutanées moyennes relevées chez nos participants avant l'expérience. Plusieurs études ont montré que chez les patients diabétiques, des modifications de l'apport vasculaire cutané peuvent entraîner une modification de la température cutanée (Anburajan et al., 2011; Boyko et al., 2001; Houghton et al., 2013). Cependant, nos résultats n'ont révélé aucune différence significative de la température cutanée entre les deux groupes. Ainsi les résultats que nous avons obtenu pour les mesures de seuil de

perception thermique ne peuvent s’expliquer par une modification de la température cutanée induite par le diabète.

Deuxièmement, nous avons comparé les seuils de perception aux stimuli chauds mesurés par la méthode « Chaud TSk » entre les deux groupes. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de la sensibilité au chaud entre les participants diabétiques et non diabétiques. Cependant, des analyses de corrélation ont mis en évidence une relation entre l'âge et la perception de la chaleur chez les participants non diabétiques, alors que cette relation n'était pas observée chez les participants diabétiques. Cela suggère que le diabète lui-même ne semble pas être la cause de cette variation, mais plutôt un facteur lié à l'âge. Deux raisons principales appuient cette hypothèse. D’une part, les seuils de détections ne diffèrent pas entre les deux groupes, indiquant que les sujets souffrant de diabète ont une sensibilité au chaud similaire à celle des sujets non diabétiques. D’autre part, les analyses de corrélation n'ont révélé aucun impact significatif ni de la glycémie à jeun, ni de la durée du diabète, deux caractéristiques spécifiques de la pathologie diabétique, sur la perception du chaud. Ainsi, nous avançons l'hypothèse que l'effet de l'âge sur la sensibilité à la chaleur étant de faible magnitude (Guergova and Dufour, 2011), l'observation d'une variation dans le groupe de sujets non diabétiques, qui n'est pas apparente chez les individus atteints de diabète, peut être attribuée à une sensibilité statistique accrue due à la taille plus importante de l'échantillon des participants non diabétiques par rapport au groupe diabétique (n = 74 et n = 31 respectivement).

Dans un troisième temps, nous avons comparé les seuils de détection aux stimulations froides obtenues dans les conditions « Base TSk » et « Base 40 » entre les deux groupes de participants. Nos résultats montrent que, quelle que soit la méthode d’évaluation du seuil de perception au froid, les sujets souffrant de diabète de type 2

présentait une sensibilité au froid significativement inférieure que celle des sujets non diabétiques. Notre observation est similaire à celle faites par de précédentes études qui ont montré une altération de la perception du froid chez les patients diabétiques (Ijff et al., 1991; Sheen et al., 2018). Cependant, nous avons relevé des variations dans nos mesures du seuil de détection au froid, entre nos deux méthodes d'évaluation. En effet, alors que les données de la condition « Base 40 » mettaient en évidence chez les sujets diabétique une diminution significative de la sensibilité au froid au niveau du pied et de la main, la condition « Base TSk » ne révélait une diminution significative de la perception au froid qu'au niveau du pied. Ces observations suggèrent que la méthode de mesure « Base 40 », qui explore un intervalle de température jusqu'alors inexploré pour la mesure des seuils de détection au froid (i.e., plage de température entre 30 et 40°C), permet de mettre en évidence des altérations qui ne sont pas détectables par la méthode communément utilisée dans la mesure de ces seuils, la méthode que nous avons nommée « Base TSk ». La réduction significative de la perception du froid au niveau du pied concorde avec des recherches antérieures qui suggèrent que le pied représente la région corporelle la plus susceptible de révéler les altérations liées au diabète (Balasubramanian et al., 2021; Sheen et al., 2018; Wang et al., 2022). Pour approfondir notre compréhension de ces associations, nous avons ensuite réalisé des analyses de corrélation et des courbes ROC en utilisant les seuils mesurés au niveau du pied comme point de référence.

Bien qu'ayant atteint seulement des tendances statistiques, nos analyses corrélationnelles suggère une association entre des niveaux plus élevés de glycémie et une altération plus prononcée de la perception du froid, exclusivement chez les participants diabétiques, pour les deux méthodes de mesure du seuil. Malgré le

caractère instantané de la mesure de la glycémie à jeun, qui ne reflète pas l'état moyen de l'équilibre métabolique glucidique sur une période prolongée, elle demeure un indicateur significatif de la progression des anomalies de la régulation glucidique dans le contexte du diabète (Home et al., 2002). Par conséquent, nos résultats concordants avec les conclusions d'études antérieures (Chao et al., 2007a) suggérant que plus le métabolisme glucidique est affecté par le diabète, plus la sensibilité sensorielle aux stimuli froids est altérée. En outre, une seconde analyse de corrélation révèle une relation directe entre la durée du diabète et une diminution de la perception du froid, quelle que soit la méthode d'évaluation des seuils de perception du froid (i.e., « Base 40 » et « Base TSk »). Ce lien entre la durée du diabète et les altérations de la perception du froid a déjà été documenté, par exemple, par Jia et al., (2014). De même, les travaux de Shun et al., (2004) ont démontré que la prolongation de la durée du diabète est associée à une diminution de la densité des terminaisons nerveuses sensorielles libres. Il est donc plausible que l'évaluation du seuil de perception du froid chez les patients diabétiques puisse refléter une réduction de la densité des fibres nerveuses sensorielles, offrant ainsi une alternative non invasive à des méthodes invasives telles que la biopsie. Toutefois, il convient de souligner que cette hypothèse nécessite une étude dédiée pour être confirmée de manière définitive.

Nos analyses corrélationnelles n'ont pas révélé d'effet significatif de l'âge sur la perception du froid, à l'exception des mesures de seuils aux stimulations froides réalisées avec la méthode « Base 40 » chez les participants diabétiques. Nous avons également noté une corrélation positive entre l'âge et la durée du diabète chez les sujets atteints de diabète de type 2. Ces données suggèrent que l'association entre l'âge et la sensibilité au froid, telle qu'observée chez les patients diabétiques pour les seuils mesurés avec la méthode « Base 40 », pourrait en réalité découler de l'effet

délétère de la durée du diabète sur la perception thermique, plus spécifiquement sur la perception du froid, chez les individus diabétiques plus âgés. L'ensemble de nos observations suggère que les modifications des seuils de détection du froid chez les participants diabétiques pourraient servir d'indicateurs potentiels de la progression de la détérioration sensorielle associée au diabète.

La mesure du seuil de froid a déjà été envisagée comme un outil diagnostique de la neuropathie chez les patients diabétiques (Farooqi et al., 2016; Lysy et al., 2014). En réalisant des analyses de courbes ROC sur nos mesures de seuils de détection au froid dans les deux conditions « Base TSk » et « Base 40 », nous avons pu montrer que la mesure de la sensibilité du froid dans la plage de température entre 30 et 40°C présente une sensibilité intéressante pour la détection des altérations sensorielles chez les patients diabétiques. Cette méthode de mesure de seuil pourrait contribuer à un diagnostic précoce des neuropathies, fréquentes chez les individus atteints de diabète (Selvarajah et al., 2019). Néanmoins, il convient de noter que notre cohorte est constituée exclusivement de participants diabétiques ne présentant pas de neuropathie, ce qui rend délicate la conclusion quant à l'efficacité de la méthode « Base 40 » pour ce type de diagnostic.

Discussion générale

L'objet de nos travaux portait sur la perception thermique, avec pour objectif d'explorer les mécanismes sous-jacents de la sensation du froid, en étudiant son évolution à travers le prisme du vieillissement, et d'examiner son impact dans le contexte du diabète de type 2. Les résultats de nos travaux peuvent être synthétisés en trois points, chacun contribuant à notre compréhension des mécanismes de la perception thermique et des altérations qui peuvent l'accompagner. Dans un premier temps, nos travaux ont introduit une méthode novatrice pour évaluer les seuils de détection au froid. Cette approche nous a permis d'explorer les fibres Aδ sensibles au froid dans une plage de température rarement étudiée jusqu'ici, à savoir la plage de température entre 30 à 40°C. Ensuite, en nous appuyant sur cette méthode novatrice, nous avons étudié les conséquences du vieillissement sur la perception du froid en utilisant des méthodes psychophysiques et électrophysiologiques. Cette démarche a révélé des différences significatives dans la sensibilité au froid entre les individus âgés en bonne santé et les participants plus jeunes. Enfin, nous nous sommes penchés sur les altérations de la perception du froid chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2. Nos résultats suggèrent que notre méthode de mesure des seuils de perception au froid, appelée « Base 40 », pourrait ouvrir des perspectives prometteuses pour la détection précoce des altérations sensorielles prédictives de la neuropathie diabétique chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2.

1. Exploration du fonctionnement des fibres Aδ dans l'intervalle 30-40°C

Dans ce travail de thèse, nous avons exploré un aspect fondamental de la perception thermique, à savoir la sensibilité au froid, en développant une nouvelle méthode de mesure des seuils de détection au froid. Cette méthode novatrice a été utilisée pour explorer les réponses des petites fibres Aδ sensibles au froid dans une

plage de température allant de 30 à 40°C, chez des participants jeunes et âgés. L'ensemble de nos résultats contribuent à notre compréhension de la perception thermique froide, mais des questions demeurent quant à l'importance de certaines variations.

1.1. Nouvelle méthode d'exploration de la perception du froid

Dans cette étude, nous avons entrepris une exploration approfondie des mécanismes sous-jacents de la perception thermique, en se concentrant spécifiquement sur la sensibilité au froid des petites fibres Aδ, et ce, dans la plage de température allant de 30 à 40°C. Nos résultats ont démontré que l'application d'un gradient de température négatif à partir de la température initiale de 40°C génère une sensation de froid au-delà de la température cutanée des participants (aux alentours de 30°C). Ces résultats corroborent ceux de travaux précédents réalisés in vitro et in vivo, tant chez l'animal que chez l'Homme, indiquant que les fibres Aδ, responsables de la transmission des sensations froides, présentent une activité basale dans un plage de températures allant de 17°C jusqu'à 42°C (Darian-Smith et al., 1973; Hensel and Wurster, 1970). De plus, nos résultats ont montré que la différence de température requise pour induire la sensation de froid lors d'une stimulation à partir de 40°C était nettement plus élevée que celle observée lors d'une stimulation froide générée à partir de la température de la peau (i.e., -5,1°C vs -0,5°C). Ce phénomène pourrait être attribué aux propriétés d'activation des fibres Aδ. En effet, ces fibres présentent une activité spontanée, caractérisée par un train continu de potentiels d'action, à la température cutanée moyenne d'environ 32°C (Darian-Smith and Johnson, 1977; Gagge and Gonzalez, 1996). L'activité spontanée des fibres Aδ suit une courbe de réponse en forme de cloche. Cette activité est faible pour une température cutanée de 40°C, et atteint son maximum à environ 27-28°C (Jänig, 2018). Pour une stimulation

thermique située entre 30 et 34°C, les activités spontanées des fibres sensibles au froid et au chaud sont similaires et n'induisent pas de sensation thermique particulière. Cette plage de température correspond à la zone de thermoneutralité et ainsi, bien que les fibres Aδ présentent une activité spontanée pour cette plage de température, cette activité n'induit pas chez le sujet une sensation de froid. En revanche, les fibres thermosensorielles réagissent aux variations de température (Konietzny and Hensel, 1977; Molinari and Kenshalo, 1977). En plus de leur activité spontanée, les fibres Aδ sensibles au froid présentent également une activité dynamique, proportionnelle à la variation de température de la stimulation. Ainsi, lors d'une stimulation chaude de la peau (par exemple, un gradient de température passant de 30 à 35°C), l'activité de ces fibres diminue, tandis que lors d'une stimulation froide (par exemple, un gradient de température passant de de 30 à 25°C), leur activité augmente (McKemy, 2013). Nous suggérons ici que la différence d'activité spontanée des fibres Aδ entre la température cutanée située à environ 30°C, et la température de 40°C, puisse expliquer de la plus grande différence de température requise pour que les participants perçoivent du froid dans nos expériences. Une activité spontanée plus faible pourrait nécessiter une stimulation thermique plus intense pour que l'activation des fibres Aδ induise une perception de froid.

1.2. Apport des données électrophysiologiques pour la compréhension du fonctionnement des fibres Aδ

1.2.1. Analyse de la latence des potentiels évoqués froids

L'analyse de la latence permet des P.E. froids est d'un intérêt crucial pour identifier le type de fibre sensorielle activée et responsable de la transmission de l'information lors de stimulations thermiques froides. Nos résultats suggèrent fortement que la sensation

de froid perçue par nos participants repose principalement sur l'activation des fibres Aδ. En effet, les latences des P.E. par des stimulations froides, qu'elles soient délivrées à partir de températures initiales de 40°C et de 28°C, se situent dans la plage de latence caractéristique des fibres Aδ sensibles au froid (Rosner et al., 2019). Toutefois, les P.E. répondent à la loi du « premier arrivé, premier servi ». En effet, les P.E. sont générés en fonction de la rapidité avec laquelle les différentes fibres sensorielles conduisent les signaux. Lorsqu'il y a une compétition entre plusieurs types de fibres pour conduire un signal, celles qui conduisent le plus rapidement l'emportent et transmettent l'information en premier. Par conséquent, nous ne pouvons exclure la possibilité que les stimulations froides que nous avons appliquées à partir de la température initiale de 40°C ont sollicité en plus des fibres Aδ, également les fibres C. En effet, la vitesse de conduction des fibres C étant inférieure à celle des fibres Aδ (i.e., 0,4 – 2m/s vs 5 à 15 m/s ; Fowler et al., (1988)), l'activation des fibres Aδ a pu masquer dans nos enregistrements des P.E. la contribution des fibres C. Il aurait été intéressant d'envisager un blocage sélectif des fibres Aδ à l'aide d'une compression du nerf radial supérieur (Mackenzie et al., 1975), et d'appliquer des stimulations froides similaire (i.e., à partir de la température initiale de 40°C) afin d'enregistrer l'activité éventuelles des petites fibres C, sensibles à la chaleur lors de ces stimulations.

1.2.2. Analyse de l'amplitude des potentiels évoqués froids

Dans notre deuxième étude, nous avons appliqué des stimulations à partir de deux températures initiales, à savoir 28 et 40°C. Bien que les températures de stimulation soient différentes entre les deux conditions expérimentales, les amplitudes des stimulations étaient équivalentes entre les deux conditions expérimentales, à savoir -4, -8, -12, -16 et -20°C. Nos résultats révèlent deux observations importantes.

Premièrement, à amplitude de stimulation froide identique, l'amplitude des P.E. enregistrés à partir de la température de 28°C est significativement supérieure à celle des P.E. enregistrées pour les stimulations initiées à 40°C. Deuxièmement, à température de stimulation égale mais à température initiale différente (par exemple pour la température de stimulation de 20°C, délivrée soit à partir de 28, soit à partir de 40°C), les amplitudes des P.E. qui en résultent sont équivalent, même si l'amplitude du gradient de refroidissement est différente entre les 2 stimulations (dans notre exemple, -20°c et -8°C respectivement). Ces résultats suggèrent que la température initiale à partir de laquelle les stimulations froides sont délivrées n'a pas d'effet sur l'amplitude des P.E. à ces stimulations. Il semble que l'activité des fibres Aδ à la température initiale de la sonde soit un des facteurs majeurs pour moduler l'amplitude des P.E. lors des stimulations froides. En effet, la fréquence de décharge des fibres Aδ s'avère faible, voire inexistante, à la température cutanée de 40°C, alors qu'elle atteint son maximum à la température cutanée de 28°C, ce qui pourrait expliquer la réduction d'amplitude des P.E. observée en réponse à des stimulations froides délivrées à partir de 40°C.

L'absence de variation significative de l'amplitude des P.E. pour des températures cibles identiques (e.g., 20°C), malgré des températures initiales différentes de 40 ou 28°C, témoigne davantage du rôle modulateur de la fréquence de décharge des fibres Aδ dans l'amplitude des P.E. En effet, nos observations suggèrent que dès que la température à laquelle l'activité des petites fibres Aδ est maximale est atteinte (i.e. à environ 28°C), selon nos paramètres de stimulations, une augmentation de l'intensité de la stimulation thermique n'engendre plus de variation de l'amplitude des P.E. enregistrés. Nous avons également observé ce phénomène dans notre quatrième expérience, où lors des stimulations froides pouvant atteindre des températures

situées entre 36 à 0°C, à partir de la température initiale de 40°C, l'amplitude des P.E. augmentait graduellement avec la diminution des températures cibles, jusqu'à atteindre un plateau pour les températures de stimulations de 20°C et inférieures. Bien que des études précédentes ont montré que l'activité maximale des fibres Aδ était attient pour une température de stimulation de 27-28°C (Hensel and Iggo, 1971), nos résultats révèlent une amplitude maximale des P.E. à une température de stimulation de 20°C. Cette différence de température optimale de stimulation entre les données issues des enregistrements en microneurographie et celles de nos P.E. froids résulte principalement de la différence entre la température de stimulation délivrée à la surface cutanée et celle qui est atteint après diffusion dans la peau, au niveau des thermorécepteur. En effet, nous disposons d'outils de modélisation de la conductivité thermique dans la peau qui permettent de calculer la température au niveau du récepteur en fonction de la température de stimulation appliquée à la surface cutanée (Dufour et al., 2020). Ainsi, pour une température de stimulation de 28°C, la température au récepteur est estimée à environ 30°C, soit au-dessus de la température à laquelle les fibres Aδ atteignent leur activation maximale, alors qu'une température de stimulation de 20°C à la surface cutanée, induit après diffusion dans la peau une température au récepteur estimée à 24,5°C, soit en dessous de la température d'activation maximale des fibres Aδ. L'amplitude des P.E. enregistrés après des stimulations froides atteignant des températures sur la surface cutanée de 0 à 36°C semble donc correspondre aux données obtenues en microneurographie sur les fréquences de décharge des fibres Aδ en fonction de la température de stimulation appliquée au récepteur. Toutefois, de nombreuses études ont montré que l'amplitude des P.E. pouvait être modulée par le niveau d'attention ou par la fatigue des participants, c'est-à-dire indépendamment de l'intensité ou de la nature de la

stimulation (Sierra-Silvestre et al., 2020; Zopf et al., 2004). Par conséquent, Il est difficile de tirer des conclusions définitives quant à la variation de l'amplitude des P.E. en fonction des températures de stimulation.

2. Vieillissement et perception du froid

L'objectif central de ce travail de thèse consistait à examiner si l'exploration de la perception du froid dans des plages de température se situant au-delà de la température cutanée moyenne (i.e. environ 32°C), permet de mieux appréhender les effets du vieillissement sur la sensibilité au froid. Nos résultats, obtenus grâce à l'utilisation de méthodes psychophysiques de mesure de seuil et à partir d'enregistrements électrophysiologiques, révèlent que les personnes âgées en bonne santé présentent, par rapport aux participants jeunes les caractéristiques suivantes : (i) une température cutanée plus basse sur certaines zones corporelles, (ii) des seuils de détection aux stimulations froides plus élevés, (iii) une latence d'apparition des P.E. froids plus élevée, (iv) une amplitude des P.E. plus faible et (v) un jugement de l'intensité du froid perçu similaire. De plus, nos résultats montrent que notre méthode de mesure du seuil de détection de stimulations froides initiées à partir de la température de 40°C, permet, tout comme la méthode classique « Base TSk », de mettre en évidence une altération de la sensibilité au froid chez les personnes âgées en bonne santé.

2.1. Température cutanée, zone corporelle et effet de l'âge

Dans les expériences 1 et 3, les relevés des températures cutanées moyennes des participants jeunes et âgés sur différentes zones corporelles d'intérêt ont montré une variation significative entre les entre les deux groupes d'âge, à savoir le dos et la joue. De précédentes études sur les effets du vieillissement sur la température corporelle

ont indiqué que si la température interne des personnes âgées tend à être inférieure à celle des personnes jeunes, la température cutanée, elle, ne diffère pas entre ces deux groupes (Hernandes Júnior and Sardeli, 2021; Taylor et al., 2014). Il semble que cette réduction de la température interne soit à l'origine de la diminution de température cutanée observée notamment dans nos expériences, sur les zones corporelles proximales que sont le dos et la joue. Il est à noter que les altérations dans l'apport vasculaire cutané qui sont couramment observées dans le vieillissement (Bentov and Reed, 2015; Wang et al., 2022) semblent ne pas exercer d'influence significative sur la température cutanée, expliquant ainsi l'absence de différences observées entre les groupes de participants jeunes et âgés pour d'autres zones corporelles telles que la main, l'avant-bras ou le pied. Néanmoins, nous pouvons souligner que la variation de la perfusion cutanée semble être à l'origine des disparités enregistrées au niveau de températures cutanées entre les différentes zones corporelles, autant chez les participants jeunes que chez les sujets plus âgés (Johnson et al., 2014). Cette variation régionale de température cutanée est une caractéristique bien décrite dans la littérature, et elle ne semble pas être influencée par des facteurs tels que le sexe ou l'âge des individus (Spray, 1986).

2.2. Perception du froid, zone corporelle et effet de l'âge

Comme pour nos observations sur la température cutanée, la perception du froid présente une variabilité en fonction des régions corporelle, indépendamment du sexe ou de l'âge des individus (Stevens and Choo, 1998; Stevens et al., 1974). Ainsi, des zones telles que le visage ou l'avant-bras, qui disposent d'un plus grand nombre de récepteurs sensibles au froid, présentent des seuils de détection du froid beaucoup plus bas que ceux mesurés dans d'autres régions corporelles, telles que la jambe ou le pied (Nakamura et al., 2008). Nos résultats corroborent ces constatations, en

montrant que la sensibilité au froid est plus prononcée au niveau de la joue, du torse et de l'avant-bras, en comparaison avec d'autres zones telles que la jambe et le pied, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les personnes âgées. Le rôle physiologique de cette répartition hétérogène de la perception thermique en fonction des régions corporelles n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, de précédents travaux suggèrent que cette distribution pourrait avoir un intérêt comportemental, notamment pour le maintien de l'homéostasie corporelle (Filingeri, 2016). Il semble que les régions corporelles les plus vulnérable au refroidissement, telle que le torse, présentent une sensibilité accrue aux températures froides. Par exemple, un refroidissement localisé au niveau du torse entraine une vasoconstriction qui affecte le fonctionnement du tractus gastrointestinal, mettant potentiellement en danger l'individu (Kuntz and Haselwood, 1940).

En ce qui concerne les altérations de la perception du froid avec l'âge, nos résultats montrent une diminution significative chez les participants âgés par rapport aux participants jeunes, mais cette perte de sensibilité dans le vieillissement a été exclusivement observée aux zones corporelles de la jambe et du pied. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de recherches précédentes portant sur les modifications de la perception du froid liées à l'âge, et qui suggèrent que l'altération de perception du froid est initiée au niveau des régions corporelles distales, comme le pied ou la main (Heft et al., 1996; Kenshalo, 1986; Lin et al., 2005). Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer cette réduction de la sensibilité au froid liée à l'âge. Parmi les hypothèses avancés, on retrouve des modifications structurelles de la peau, une diminution de l'innervation de la peau, une réduction du flux sanguin cutané, ainsi qu'une éventuelle une perte de neurones, avec ou sans dysfonctionnement des nerfs périphériques (Bentov and Reed, 2015; Cerimele et al.,

1990; Chang et al., 2004; Stevens and Choo, 1998). Il est probable que l'ensemble de ces mécanismes joue un rôle déterminant dans l'installation des modifications de perception thermique au cours du vieillissement.

En ce qui concerne la comparaison entre les participants jeunes et âgés en termes de perception du froid, mesurée au moyen de deux méthodes distinctes, à savoir notre méthode "Base 40" et la méthode "Base TSk", nos observations initiales, réalisées au cours de l'expérience 1, révèlent que l'utilisation de la méthode "Base 40" offre des résultats prometteurs. En effet, cette méthode permet de mettre en évidence une diminution significative de la perception du froid sur la main des participants âgés en comparaison avec les sujets plus jeunes avec la méthode, tandis que cette diminution n'était pas observée en mesurant les seuils de détection aux stimulations froides avec la méthode communément utilisée, que nous avons nommée « Base TSk ». Cependant, dans le cadre de l'expérience 3, où le nombre de participants et de zones corporelles testées a été augmenté, aucune disparité sur les mesures de seuil au froid n'a été constaté entre les méthodes « Base 40 » et « Base TSk ». En effet, les zones corporelles où des altérations de perception ont été constatées étaient la jambe et le pied, indépendamment de la méthode de mesure de seuil utilisée. Ainsi, il semble que chez des participants âgés en bonne santé, explorer de la perception du froid dans la plage de températures de 30 à 40°C n'apporte pas d'informations supplémentaires quant aux modifications de la perception thermique liées à l'âge par rapport à la mesure de seuil classiquement réalisée à partir de la température cutanée (i.e., aux alentours de 30°C). Il est possible que la méthode QST choisie pour mesurer les seuils, c'est-à-dire la méthode adaptative, puisse avoir influencé nos résultats. Cette méthode offre une grande précision de mesure, et lorsque la durée de stimulation est suffisamment longue, l'écart de seuil mesuré entre les participants jeunes et les

personnes âgées diminue (Després et al., 2019). Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que le choix de cette méthode pour la mesure de seuils ait potentiellement masqué l'effet de l'âge sur les seuils de détection du froid dans nos expériences. Il est également envisageable que l'effet de l'âge sur les seuils de détection froids soit minime, et que la perception du froid au niveau des régions proximales soit relativement bien préservée chez les personnes âgées en bonne santé. En effet, nos mesures du seuil de détection du chaud, réalisées avec la même méthodologie que celle employée pour les seuils de détection du froid, révèlent des altérations sensorielles significatives chez les participants âgés.

2.3. Apport des données électrophysiologiques dans la compréhension des effets de l'âge sur la perception du froid

Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la latence d'apparition et une diminution de l'amplitude des P.E. en réponse à des stimuli froids. Toutefois, nos résultats indiquent que ces modifications des caractéristiques des P.E. ne se traduisent pas par une altération de la sensation de froid perçue par les personnes âgées. En effet, aucune différence significative n'a été observée dans la perception du froid entre les participants jeunes et âgés, et ce, quel que soit le niveau de température de stimulation parmi les 10 températures testées. À une intensité et une durée de stimulation équivalentes, l'amplitude des P.E. enregistrée chez les participants âgés est inférieure à celle des sujets jeunes, mais cette différence n'a pas engendré de divergence notable dans la sensation de froid perçue. Nous pouvons supposer que l'amplitude des P.E. en réponse à des stimuli froids, ne reflète pas nécessairement le niveau d'activation des fibres Aδ impliquées dans la perception du froid.

L'augmentation de la latence des P.E. observée chez les participants âgés a été largement décrite dans la littérature, que ce soit en réponse à des stimuli au LASER,

au contact chaud, ou au contact froid. Cette augmentation de la latence est attribuée, entre autres, à une diminution de la vitesse de conduction des nerfs périphériques et centraux. Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à cette réduction de la vitesse de conduction, notamment une atrophie axonale au niveau central, une diminution de la densité nerveuse au niveau périphérique, une démyélinisation des nerfs, une altération des neurotransmetteurs impliqués dans la transmission des informations nerveuses, des modifications vasculaires et biochimique, ou encore une combinaison de ces éléments (Allison et al., 1984; Creac'H et al., 2015; Gilmore, 1995).

L'acquisition des P.E. en réponse à des stimuli froids chez les personnes âgées représente aujourd'hui un défi, caractérisé par une variabilité accrue et une moindre reproductibilité au sein de ce groupe. Cependant, le développement d'outil tel que le stimulateur thermique à refroidissement rapide utilisé dans le cadre de ce travail de thèse, a permis d'améliorer la reproductibilité des mesures intra- et inter- participants. Par conséquent, cette avancée peut faciliter l'étude du fonctionnement des fibres sensorielles sensible au froid chez les participants âgés, notamment au niveau des extrémités supérieures (Scheuren et al., 2022).

3. Vieillissement, diabète et perception thermique : dépistage des altérations sensorielles dans le diabète de type 2 à l'aide de la mesure du seuil de détection du froid

Les résultats de notre expérience montrent des altérations significatives de la perception du froid chez les individus âgés atteints de diabète par rapport aux participants âgés non diabétiques. Ces altérations sont principalement manifestes au niveau du pied. De plus, nos résultats révèlent une corrélation significative entre l'augmentation du seuil de détection du froid et la durée du diabète ainsi que le statut glycémique des participants, sans qu'il n'y ait de lien avéré avec l'âge des individus.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les participants âgés diabétiques et non diabétiques pour les seuils de détection du chaud, et aucune corrélation n'a été établie entre le seuil de détection du chaud et la durée du diabète ou le contrôle glycémique. En dernier point, nos résultats indiquent que le seuil de détection du froid mesuré avec la méthode « Base 40 » semble présenter un potentiel prometteur pour le dépistage des altérations sensorielles prédictives de la neuropathie diabétique chez les individus âgés.

3.1. Intérêt de l'exploration de la perception froide avec la méthode « Base 40 » pour le dépistage des altérations sensorielles chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2

La mesure du seuil de détection du froid est considérée comme un outil diagnostique efficace de la neuropathie sensorielle périphérique chez les patients atteints de diabète de type 1 (Lysy et al., 2014) et de type 2 (Farooqi et al., 2016; Huang et al., 2023). L'étude menée par Farooqi et al. (2016) s'est penchée sur la mesure des seuils de détection du froid selon la méthode des limites, qui repose sur une vitesse de refroidissement de 1°C/s, effectuée au niveau du pied chez des individus diabétiques témoins, des individus diabétiques présentant une neuropathie sensorielle à un stade préclinique (caractérisée par la présence d'au moins un signe ou symptôme de neuropathie sans satisfaire aux critères diagnostiques complets de la neuropathie), ainsi que des individus souffrant d'une neuropathie sensorielle diabétique avérée. Les résultats de cette étude montrent une diminution significative de la perception du froid en fonction de la progression de la maladie, une altération déjà discernable de manière significative entre les sujets contrôles et ceux au stade préclinique. Par ailleurs, une corrélation significative inverse est constatée entre le seuil de détection du froid et la sévérité de la neuropathie. Les courbes ROC obtenues dans l'étude de Farooqi et al.

(2016) démontrent que l'utilisation du seuil de détection du froid comme critère de diagnostic de la neuropathie périphérique se révèle plus sensible que d'autres tests utilisés, tels que l'évaluation de variabilité de la fréquence cardiaque ou la technique LDI-Flare, (Laser Doppler Imager), qui évalue le fonctionnement des fibres C en induisant une réaction de vasodilatation locale en chauffant la peau. La superficie de la zone cutanée correspondant à cette vasodilatation est mesurée et est proportionnelle au fonctionnement des petites fibres (Vas and Rayman, 2013), même aux stades précliniques de la maladie. Dans l'étude de Farooqi et al (2016), les aires sous la courbe correspondant aux courbes ROC pour le seuil de détection du froid ont été calculées à partir d'une population de sujets atteints de neuropathie diabétique, qu'elle soit préclinique ou diagnostiquée. Étant donné que leurs données n'incluaient pas les aire sous la courbe pour le seuil de détection du froid chez les sujets diabétiques sans neuropathie, il nous demeure difficile de conclure de manière catégorique que la méthode de mesure de seuils « Base 40 » est plus performante que la méthode « Base TSk » pour détecter les altérations sensorielles prédictives d'une neuropathie chez les sujets diabétiques, bien que nos résultats laissent entrevoir cette possibilité. Nos analyses des courbes ROC ont permis d'identifier un seuil opérationnel optimal d'une valeur de -9,55°C pour la mesure de seuil au froid avec la méthode « Base 40 ». Le seuil opérationnel optimal correspond à la température spécifique à laquelle la personne commence à percevoir une sensation de froid lorsqu'elle est soumise à une stimulation thermique. Nos données ont permis d'établir ce seuil à -9,55°C, ce qui correspond à une température de 30,45°C, les stimuli froids étant initiés à la température de 40°C avec la méthode « Base 40 ». Les analyses des courbes ROC ont également permis de préciser que ce seuil opérationnel optimal de -9,55°C a une sensibilité de 83% et une spécificité de 56%. En d'autres termes, ce

seuil permettrait d'identifier correctement, d'une part 83% des personnes atteintes de neuropathie diabétique parmi l'ensemble des personnes qui en sont effectivement atteintes, et, d'autre part, 56% des personnes qui ne sont pas atteintes de neuropathie diabétique parmi l'ensemble des personnes qui ne sont effectivement pas atteintes de cette condition. La valeur de sensibilité qu'offre notre mesure de seuil pour identifier les patients atteints de diabète de type 2 est significativement supérieure à celle observée par Farooqi et al. (2016) avec une mesure classique des seuils au froid (i.e., 83% et 64%, respectivement). Par contre, la spécificité associée à leur mesure de seuil au froid est bien supérieure à celle que nous avons calculé pour notre méthode « Base 40 », avec 83% et 56% respectivement. Cette sensibilité accrue de notre méthode de mesure de seuil est préférable, car elle indique une meilleure capacité à détecter correctement les cas « vrais positifs », c'est-à-dire les cas de neuropathie diabétique réels, parmi l'ensemble des cas réels. Il est important de noter que la neuropathie diabétique est souvent diagnostiquée à un stade relativement avancé, et donc une méthode plus sensible pourrait contribuer à un dépistage précoce de la maladie. Si notre méthode présente une spécificité inférieure à celle observée pour une mesure du seuil de détection au froid classique (i.e., stimuli initié à la température de peau), il est important de noter que cela ne devrait pas avoir d'implications majeures pour les sujets soumis au test. En effet, un résultat faussement positif, bien que susceptible de susciter un certain inconfort ou de générer des inquiétudes parmi les sujets, ne conduira généralement pas à des répercussions sérieuses sur leur état de santé. Il est également important de noter que nos mesures ont été réalisées auprès de patients ne présentant aucun symptôme de neuropathie, ce qui peut expliquer la spécificité relativement modérée du seuil opérationnel optimal que nous avons déterminé à l'issue de nos analyses. Il serait pertinent de réaliser des mesures similaires chez des

patients diabétiques présentant des symptômes ou un diagnostic clinique de neuropathie diabétique, pour évaluer la performance de la méthode « Base 40 » dans des conditions cliniques réelles.

3.2. Mécanismes de l’altération des petites fibres sensorielles dans le diabète de type 2

Les processus par lesquels le diabète de type 2 affecte préférentiellement les fibres sensorielles suscitent toujours un débat au sein de la communauté scientifique. La progression de la neuropathie diabétique est caractérisée par la dégénérescence des terminaisons axonales sensorielles, alors que les corps cellulaires neuronaux restent relativement préservés (Sima and Greene, 1995). Les mécanismes sous-jacents à l'apparition de la neuropathie chez les patients atteints de diabète de type 2 ne sont que partiellement identifiés à ce jour. Trois mécanismes principaux ont été proposés en relation avec le développement de la neuropathie diabétique : l'hyperglycémie chronique, la dyslipidémie et l'altération de la fonction de la voie de l'insuline (Baum et al., 2021; Callaghan et al., 2012; Padilla et al., 2011; Vincent et al., 2009). Ces mécanismes pourraient conduire à la dégénérescence des fibres sensorielles. Dans le diabète de type 2, la dyslipidémie et les altérations dans la régulation de l'insuline semblent jouer un rôle bien plus important que l'hyperglycémie dans la progression de la neuropathie diabétique. En effet, le contrôle de la glycémie est efficace pour ralentir la progression de la neuropathie dans le diabète de type 1, mais présente une efficacité bien amoindrie pour contrer le diabète de type 2 (Feldman et al., 2019). Il convient de se demander si ces mêmes mécanismes, à savoir l'hyperglycémie chronique, la dyslipidémie et l'altération de la fonction de la voie de l'insuline, qui interviennent dans le processus de dégénérescence sensorielle observé dans le cadre du vieillissement « normal », induisent une augmentation des seuils de détection

thermique au niveau des extrémités, comme cela est observé dans le diabète (Belmin and Valensi, 1996; Lautenbacher et al., 2005). Le processus de vieillissement induit des modifications du métabolisme, avec une diminution de la masse musculaire (i.e., sarcopénie) et une augmentation de la masse grasse, qui est principalement redistribuée au niveau abdominal. Cette redistribution de la graisse au sein de l'organisme avec l'âge, est associé au développement de l'hypertension, de la dyslipidémie et de la résistance à l'insuline (Jensen et al., 2001), facteurs eux-mêmes impliquées dans la dégénérescence des nerfs sensoriels caractéristique de la neuropathie périphérique.

4. Conclusion

Les travaux de ce travail de thèse ont permis d'approfondir notre compréhension de la perception du froid, du vieillissement et des altérations de cette perception chez les personnes âgées diabétiques. En particulier, la nouvelle méthode de mesure du seuil de détection du froid, appelée « Base 40 », offre de toute évidence des perspectives nouvelles dans le domaine de la recherche et de la prise en charge médicale. En effet, les données relatives aux seuils de détection du froid obtenues par le biais de cette méthode s'avèrent prometteuses en tant qu'outil diagnostique efficace pour identifier la neuropathie sensorielle périphérique chez les patients diabétiques, particulièrement au sein de la population touchée par le diabète de type 2. Les résultats suggèrent que cette méthode pourrait être utilisée pour le dépistage précoce de la neuropathie, ce qui est crucial pour prévenir les complications ultérieures. Avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 56%, elle présente un potentiel prometteur pour améliorer la qualité de vie des patients diabétiques en identifiant les altérations sensorielles dès leur stade préclinique. Cette méthode ouvre la porte à des stratégies de prise en charge précoce et à des interventions thérapeutiques plus efficaces.

Cependant, avant d’envisager ces perspectives cliniques, il reste encore à explorer les mécanismes sous-jacents à l'altération des petites fibres sensorielles dans le diabète de type 2. Bien que des facteurs tels que l'hyperglycémie chronique, la dyslipidémie et l'altération de la fonction de l'insuline soient impliqués, une compréhension plus approfondie de ces mécanismes est nécessaire pour développer des interventions ciblées. De nombreuses recherches actuelles se concentrent sur l'identification des voies moléculaires et cellulaires responsables de ces altérations, ce qui ouvrirait la voie à de nouvelles options thérapeutiques (Demir et al., 2021; Lee et al., 2022).

En conclusion, la méthode de mesure du seuil de détection du froid « Base 40 » présente des opportunités significatives en vue d'améliorer le dépistage précoce de la neuropathie diabétique au sein de la population de personnes âgées atteintes de diabète. Les perspectives de recherche futures sur les pathologies diabétiques doivent inclure une analyse approfondie des mécanismes sous-jacents à ces altérations sensorielles, ainsi que la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à atténuer ces symptômes invalidants. Ces perspectives de recherche doivent également inclure le développement d'outils cliniques destinés à un diagnostic plus précoce des complications liées au diabète, auquel la méthode de mesure du seuil « Base 40 » pourrait grandement contribuer. Ces avancées profiteront non seulement aux patients diabétiques, mais également à l'ensemble de la communauté médicale et scientifique portant son intérêt sur ces pathologies, en enrichissant notre compréhension des interactions complexes qui se produisent entre le système nerveux, le diabète et le processus de vieillissement.

Références bibliographiques

Abraira, V.E., Ginty, D.D., 2013. The Sensory Neurons of Touch. Neuron 79, 618–639. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.051

Ackerley, R., Watkins, R.H., 2018. Microneurography as a tool to study the function of individual C-fiber afferents in humans: responses from nociceptors, thermoreceptors, and mechanoreceptors. J. Neurophysiol. 120, 2834–2846. https://doi.org/10.1152/jn.00109.2018

Adriaensen, H., Gybels, J., Handwerker, H.O., Van Hees, J., 1983. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. J. Neurophysiol. 49, 111–122. https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.1.111

Algava, É., Blanpain, N., 2021. 68,1 millions d'habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu'en 2021, mais plus âgée. INSEE Prem. N°1881.

Allison, T., Hume, A.L., Wood, C.C., Goff, W.R., 1984. Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 58, 14–24. https://doi.org/10.1016/0013-4694(84)90196-2

Anburajan, M., Sivanandam, S., Bidyarasmi, S., Venkatraman, B., Menaka, M., Raj, B., 2011. Changes of skin temperature of parts of the body and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in type-2 diabetes mellitus Indian patients, in: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Presented at the 2011 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE, Boston, MA, pp. 6254–6259. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091544

Andersen, G.J., 2012. Aging and vision: changes in function and performance from optics to perception: Aging and vision. Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci. 3, 403–410. https://doi.org/10.1002/wcs.1167

Andersen, O.K., Jensen, L.M., Brennum, J., Arendt-Nielsen, L., 1994. Evidence for central summation of C and Aδ nociceptive activity in man. Pain 59, 273–280. https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90080-9

Anderton, B.H., 2002. Ageing of the brain. Mech. Ageing Dev. 123, 811–817. https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00426-2

André-Obadia, N., Maugière, F., 2015. Potentiels évoqués en neurologie :

Réponses normales. EMC Neurol. 12. https://doi.org/10.1016/S0246-0378(15)65737-2

Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur. J. Pain 9, 463–463. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001

Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C.N., 2003. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 33, 259–268. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.005

Arens, E., Zhang, H., 2006. The skin's role in human thermoregulation and comfort, in: Thermal and Moisture Transport in Fibrous Materials. Elsevier, pp. 560–602. https://doi.org/10.1533/9781845692261.3.560

Balasubramanian, G.V., Chockalingam, N., Naemi, R., 2021. The Role of Cutaneous Microcirculatory Responses in Tissue Injury, Inflammation and Repair at the Foot in Diabetes. Front. Bioeng. Biotechnol. 9, 732753. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.732753

Bartlett, G., Stewart, J.D., Tamblyn, R., Abrahamowicz, M., 1998. Normal distributions of thermal and vibration sensory thresholds. Muscle Nerve 21, 367–374. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199803)21:3<367::AID-MUS11>3.0.CO;2-X

Baum, P., Toyka, K.V., Blüher, M., Kosacka, J., Nowicki, M., 2021. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. Int. J. Mol. Sci. 22, 10835. https://doi.org/10.3390/ijms221910835

Baumgärtner, U., Greffrath, W., Treede, R.-D., 2012. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: Merits and limitations for basic science and clinical use. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 42, 267–280. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.002

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neuroscience: exploring the brain, Fourth edition. ed. Wolters Kluwer, Philadelphia.

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., Nieoullon, A., 1997. Neurosciences: à la découverte du cerveau. Pradel, Paris.

Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J.E., Bailey, C.J., 2021. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. Nat. Rev. Endocrinol. 17, 534–548. https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2

Belmin, J., Valensi, P., 1996. Diabetic Neuropathy in Elderly Patients: What Can Be Done? Drugs Aging 8, 416–429. https://doi.org/10.2165/00002512-199608060-

00003

Bentov, I., Reed, M.J., 2015. The effect of aging on the cutaneous microvasculature. Microvasc. Res. 100, 25–31. https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.04.004

Bergman, E., Ulfhake, B., 1998. Loss of primary sensory neurons in the very old rat: Neuron number estimates using the disector method and confocal optical sectioning. J. Comp. Neurol. 396, 211–222. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980629)396:2<211::AID-CNE6>3.0.CO;2-3

Beydoun, A., Morrow, T.J., Shen, J.F., Casey, K.L., 1993. Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect. 88, 173–181. https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90002-7

Blinkouskaya, Y., Caçoilo, A., Gollamudi, T., Jalalian, S., Weickenmeier, J., 2021. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. Mech. Ageing Dev. 200, 111575. https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575

Bonnet, C., 1986. Manuel pratique de psychophysique, Collection U. A. Colin, Paris.

Boulais, N., Misery, L., 2008. The epidermis: a sensory tissue. Eur. J. Dermatol. EJD 18, 119–127. https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0348

Boyko, E.J., Ahroni, J.H., Stensel, V.L., 2001. Skin temperature in the neuropathic diabetic foot. J. Diabetes Complications 15, 260–264. https://doi.org/10.1016/S1056-8727(01)00156-8

Bunk, S.F., Lautenbacher, S., Rüsseler, J., Müller, K., Schultz, J., Kunz, M., 2018. Does EEG activity during painful stimulation mirror more closely the noxious stimulus intensity or the subjective pain sensation? Somatosens. Mot. Res. 35, 192–198. https://doi.org/10.1080/08990220.2018.1521790

Callaghan, B.C., Cheng, H.T., Stables, C.L., Smith, A.L., Feldman, E.L., 2012. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 11, 521–534. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0

Campero, M., Bostock, H., 2010. Unmyelinated afferents in human skin and their responsiveness to low temperature. Neurosci. Lett. 470, 188–192. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.06.089

Campero, M., Serra, J., Bostock, H., Ochoa, J.L., 2009. Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. J Physiol.

Campero, M., Serra, J., Bostock, H., Ochoa, J.L., 2001. Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. J. Physiol. 535, 855–865. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00855.x

Carmon, A., Dotan, Y., Sarne, Y., 1978. Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulations. Exp. Brain Res. 33. https://doi.org/10.1007/BF00235566

Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D., 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389, 816–824. https://doi.org/10.1038/39807

Cauna, N., 1980. Fine morphological characteristics and microtopography of the free nerve endings of the human digital skin. Anat. Rec. 198, 643–656. https://doi.org/10.1002/ar.1091980409

Cerimele, D., Celleno, L., Serri, F., 1990. Physiological changes in ageing skin. Br. J. Dermatol. 122, 13–20. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb16120.x

Chakour, M.C., Gibson, S.J., Bradbeer, M., Helme, R.D., 1996. The effect of age on Aδ- and C-fibre thermal pain perception. Pain 64, 143–152. https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00102-6

Chang, Y.-C., Lin, W.-M., Hsieh, S.-T., 2004. Effects of aging on human skin innervation: NeuroReport 15, 149–153. https://doi.org/10.1097/00001756-200401190-00029

Chao, C.-C., Hsieh, S.-C., Yang, W.-S., Lin, Y.-H., Lin, W.-M., Tai, T.-Y., Hsieh, S.-T., 2007a. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 23, 612–620. https://doi.org/10.1002/dmrr.734

Chao, C.-C., Hsieh, S.-T., Chiu, M.-J., Tseng, M.-T., Chang, Y.-C., 2007b. Effects of aging on contact heat-evoked potentials: The physiological assessment of thermal perception. Muscle Nerve 36, 30–38. https://doi.org/10.1002/mus.20815

Chao, C.-C., Hsieh, S.-T., Chiu, M.-J., Tseng, M.-T., Chang, Y.-C., 2007c. Effects of aging on contact heat-evoked potentials: The physiological assessment of thermal perception. Muscle Nerve 36, 30–38. https://doi.org/10.1002/mus.20815

Chatt, A.B., Kenshalo, D.R., 1977. Cerebral evoked responses to skin warming recorded from human scalp. Exp. Brain Res. 28. https://doi.org/10.1007/BF00236469

Chen, A.C.N., Arendt-Nielsen, L., Plaghki, L., 1998. Laser-evoked potentials in human pain. Pain Forum 7, 174–184. https://doi.org/10.1016/S1082-3174(98)70001-7

Chen, J., Kang, D., Xu, J., Lake, M., Hogan, J.O., Sun, C., Walter, K., Yao, B., Kim, D., 2013. Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity. Nat. Commun. 4, 2501. https://doi.org/10.1038/ncomms3501

Collongues, N., Samama, B., Schmidt-Mutter, C., Chamard-Witkowski, L., Debouverie, M., Chanson, J.-B., Antal, M.-C., Benardais, K., de Seze, J., Velten, M., Boehm, N., 2018. Quantitative and qualitative normative dataset for intraepidermal nerve fibers using skin biopsy. PLOS ONE 13, e0191614. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191614

Conradsson, M., Rosendahl, E., Littbrand, H., Gustafson, Y., Olofsson, B., Lövheim, H., 2013. Usefulness of the Geriatric Depression Scale 15-item version among very old people with and without cognitive impairment. Aging Ment. Health 17, 638–645. https://doi.org/10.1080/13607863.2012.758231

Cosens, D.J., Manning, A., 1969. Abnormal Electroretinogram from a Drosophila Mutant. Nature 224, 285–287. https://doi.org/10.1038/224285a0

Courtin, A.S., Mouraux, A., 2022. Combining Topical Agonists With the Recording of Event-Related Brain Potentials to Probe the Functional Involvement of TRPM8, TRPA1 and TRPV1 in Heat and Cold Transduction in the Human Skin. J. Pain 23, 754–771. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.11.008

Craig, A.D. (Bud), 2014. Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. J. Comp. Neurol. 522, 36–63. https://doi.org/10.1002/cne.23425

Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M., 2000. Thermosensory activation of insular cortex. Nat. Neurosci. 3, 184–190. https://doi.org/10.1038/72131

Creac'H, C., Bertholon, A., Convers, P., Garcia-Larrea, L., Peyron, R., 2015. Effects of aging on laser evoked potentials. Muscle Nerve 51, 736–742. https://doi.org/10.1002/mus.24458

Cuvilliez, J., Trémoulu, R., Lenglart, F., Polton, D., Douangdara, S., Castaing, E., Philippon, I., 2020. Sous la direction de Céline Marc, Jean-Cyprien Héam, Myriam Mikou et Mickaël Portela.

Damascelli, M., Woodward, T.S., Sanford, N., Zahid, H.B., Lim, R., Scott, A., Kramer, J.K., 2022. Multiple Functional Brain Networks Related to Pain Perception Revealed by fMRI. Neuroinformatics 20, 155–172. https://doi.org/10.1007/s12021-021-09527-6

Damasio, A., Damasio, H., Tranel, D., 2013. Persistence of Feelings and Sentience after Bilateral Damage of the Insula. Cereb. Cortex 23, 833–846. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs077

Darian-Smith, I., Johnson, K.O., Dykes, R., 1973. “Cold” fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. J. Neurophysiol. 36, 325–346. https://doi.org/10.1152/jn.1973.36.2.325

Darian-Smith, Ian., Johnson, K.O., 1977. Thermal Sensibility and Thermoreceptors. J. Invest. Dermatol. 69, 146–153. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12497936

Davis, A., McMahon, C.M., Pichora-Fuller, K.M., Russ, S., Lin, F., Olusanya, B.O., Chadha, S., Tremblay, K.L., 2016. Aging and Hearing Health: The Life-course Approach. The Gerontologist 56, S256–S267. https://doi.org/10.1093/geront/gnw033

De Keyser, R., van den Broeke, E.N., Courtin, A., Dufour, A., Mouraux, A., 2018. Event-related brain potentials elicited by high-speed cooling of the skin: A robust and non-painful method to assess the spinothalamic system in humans. Clin. Neurophysiol. 129, 1011–1019. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.02.123

Demir, S., Nawroth, P.P., Herzig, S., Ekim Üstünel, B., 2021. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. Adv. Sci. 8, 2100275. https://doi.org/10.1002/advs.202100275

Després, O., Lithfous, S., Pebayle, T., Casadio, C., Dufour, A., 2019. Effects of thermosensory aging well demonstrated by cold stimulations with high temporal resolution. Muscle Nerve 60, 141–146. https://doi.org/10.1002/mus.26482

Dotson, R.M., 1997. Clinical Neurophysiology Laboratory Tests to Assess the Nociceptive System in Humans: J. Clin. Neurophysiol. 14, 32–45. https://doi.org/10.1097/00004691-199701000-00003

Dufour, A., Després, O., Pebayle, T., Lithfous, S., 2020. Thermal sensitivity in humans at the depth of thermal receptor endings beneath the skin: validation of a heat transfer model of the skin using high-temporal resolution stimuli. Eur. J. Appl. Physiol. 120, 1509–1518. https://doi.org/10.1007/s00421-020-04372-y

Dyck, P.J., Zimmerman, I.R., O’ Brien, P.C., Ness, A., Caskey, P.E., Karnes, J., Bushek, W., 1978. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. Ann. Neurol. 4, 502–510. https://doi.org/10.1002/ana.410040605

Dziechciaż, M., Filip, R., 2014. Biological psychological and social determinants

of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. Ann. Agric. Environ. Med. 21, 835–838. https://doi.org/10.5604/12321966.1129943

Erlanger, J., Gasser, H.S., 1930. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. Am. J. Physiol.-Leg. Content 92, 43–82. https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1930.92.1.43

Erlanger, J., Gasser, H.S., 1924. The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathode ray oscillograph. Am. J. Physiol.-Leg. Content 70, 624–666. https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1924.70.3.624

Faber, J., Fonseca, L.M., 2014. How sample size influences research outcomes. Dent. Press J. Orthod. 19, 27–29. https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo

Fardo, F., Vinding, M.C., Allen, M., Jensen, T.S., Finnerup, N.B., 2017. Delta and gamma oscillations in operculo-insular cortex underlie innocuous cold thermosensation. J. Neurophysiol. 117, 1959–1968. https://doi.org/10.1152/jn.00843.2016

Farooqi, M.A., Lovblom, L.E., Lysy, Z., Ostrovski, I., Halpern, E.M., Ngo, M., Ng, E., Orszag, A., Breiner, A., Bril, V., Perkins, B.A., 2016. Validation of cooling detection threshold as a marker of sensorimotor polyneuropathy in type 2 diabetes. J. Diabetes Complications 30, 716–722. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.023

Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., Zochodne, D.W., Wright, D.E., Bennett, D.L., Bril, V., Russell, J.W., Viswanathan, V., 2019. Diabetic neuropathy. Nat. Rev. Dis. Primer 5, 41. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1

Filingeri, D., 2016. Neurophysiology of Skin Thermal Sensations, in: Terjung, R. (Ed.), Comprehensive Physiology. Wiley, pp. 1429–1491. https://doi.org/10.1002/cphy.c150040

Fjell, A.M., Walhovd, K.B., 2010. Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences. Rev. Neurosci. 21. https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187

Fowler, C.J., Sitzoglou, K., Ali, Z., Halonen, P., 1988. The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51, 1164–1170. https://doi.org/10.1136/jnnp.51.9.1164

Franceschi, C., Campisi, J., 2014. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 69, S4–S9. https://doi.org/10.1093/gerona/glu057

Gagge, A.P., Gonzalez, R.R., 1996. Mechanisms of Heat Exchange: Biophysics and Physiology, in: Terjung, R. (Ed.), Comprehensive Physiology. Wiley, pp. 45–84. https://doi.org/10.1002/cphy.cp040104

Gandevia, S.C., Hales, J.P., 1997. The methodology and scope of human microneurography. J. Neurosci. Methods 74, 123–136. https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)02243-7

Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M., 2003. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 33, 279–292. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.008

Gerrett, N., Ouzzahra, Y., Coleby, S., Hobbs, S., Redortier, B., Voelcker, T., Havenith, G., 2014. Thermal sensitivity to warmth during rest and exercise: a sex comparison. Eur. J. Appl. Physiol. 114, 1451–1462. https://doi.org/10.1007/s00421-014-2875-0

Gilmore, R., 1995. Evoked Potentials in the Elderly: J. Clin. Neurophysiol. 12, 132–138. https://doi.org/10.1097/00004691-199503000-00003

Gittings, N.S., Fozard, J.L., 1986. Age related changes in visual acuity. Exp. Gerontol. 21, 423–433. https://doi.org/10.1016/0531-5565(86)90047-1

Glasgow, E.F., Sinclair, D.C., 1962. Dissociation of Thermal Sensibility in Procaine Nerve Block. Brain 85, 791–798. https://doi.org/10.1093/brain/85.4.791

Gloor, P., 1985. Neuronal Generators and the Problem of Localization in Electroencephalography: Application of Volume Conductor Theory to Electroencephalography. J. Clin. Neurophysiol. 2, 327–354. https://doi.org/10.1097/00004691-198510000-00002

Goransson, L.G., Mellgren, S.I., Lindal, S., Omdal, R., 2004. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. Neurology 62, 774–777. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113732.41127.8F

Green, B.G., 2004. Temperature perception and nociception. J. Neurobiol. 61, 13–29. https://doi.org/10.1002/neu.20081

Guergova, S., Dufour, A., 2011. Thermal sensitivity in the elderly: A review. Ageing Res. Rev. 10, 80–92. https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.009

Gugino, V., Chabot, R.J., 1990. Somatosensory Evoked Potentials. Int. Anesthesiol. Clin. 28, 154–164. https://doi.org/10.1097/00004311-199002830-00005

Hagbarth, K.-E., Vallbo, Å.B., 1967. Mechanoreceptor Activity Recorded Percutaneously with Semi-Microelectrodes in Human Peripheral Nerves. Acta Physiol.

Scand. 69, 121–122. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03498.x

Hallin, R.G., Torebjork, H.E., Wiesenfeld, Z., 1982. Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 45, 313–319. https://doi.org/10.1136/jnnp.45.4.313

Hardy, J.D., Wolff, H.G., Goodell, H., 1953. Pain Sensations and Reactions. Neurology 3, 786–786. https://doi.org/10.1212/WNL.3.10.786

Harju, E.-L., 2002. Cold and warmth perception mapped for age, gender, and body area. Somatosens. Mot. Res. 19, 61–75. https://doi.org/10.1080/08990220120113057

Heft, M.W., Cooper, B.Y., O'Brien, K.K., Hemp, E., O'Brien, R., 1996. Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. Aging Clin. Exp. Res. 8, 35–41. https://doi.org/10.1007/BF03340113

Heft, M.W., Robinson, M.E., 2017. Somatosensory function in old age. J. Oral Rehabil. 44, 327–332. https://doi.org/10.1111/joor.12488

Heft, M.W., Robinson, M.E., 2014. Age differences in suprathreshold sensory function. AGE 36, 1–8. https://doi.org/10.1007/s11357-013-9536-9

Heldestad Lilliesköld, V., Nordh, E., 2018. Method-of-limits; Cold and warm perception thresholds at proximal and distal body regions. Clin. Neurophysiol. Pract. 3, 134–140. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2018.06.004

Hellon, R.F., Misra, N.K., Provins, K.A., 1973. Neurones in the somatosensory cortex of the rat responding to scrotal skin temperature changes. J. Physiol. 232, 401–411. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010277

Hennekam, R.C.M., 2020. The external phenotype of aging. Eur. J. Med. Genet. 63, 103995. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103995

Hensel, H., 1981. Thermoreception and temperature regulation. Monogr. Physiol. Soc. 38, 1–321.

Hensel, H., Boman, K.K.A., 1960. Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects. J. Neurophysiol. 23, 564–578. https://doi.org/10.1152/jn.1960.23.5.564

Hensel, H., Iggo, A., 1971. Analysis of cutaneous warm and cold fibres in primates. Pfl□gers Arch. Eur. J. Physiol. 329, 1–8. https://doi.org/10.1007/BF00586896

Hensel, H., Iggo, A., Witt, I., 1960. A quantitative study of sensitive cutaneous thermoreceptors with C afferent fibres. J. Physiol. 153, 113–126.

https://doi.org/10.1113/jphysiol.1960.sp006522

Hensel, H., Ström, L., Zotterman, Y., 1951. Electrophysiological measurements of depth of thermoreceptors. J. Neurophysiol. 14, 423–429. https://doi.org/10.1152/jn.1951.14.5.423

Hensel, H., Wurster, R.D., 1970. Static properties of cold receptors in nasal area of cats. J. Neurophysiol. 33, 271–275. https://doi.org/10.1152/jn.1970.33.2.271

Hernandes Júnior, P.R., Sardeli, A.V., 2021. The Effect of Aging on Body Temperature: A Systematic Review and Meta- Analysis. Curr. Aging Sci. 14, 191–200. https://doi.org/10.2174/1874609814666210624121603

Hilz, M.-J., Claus, D., Neundörler, B., 1988. Early diagnosis of diabetic small fiber neuropathy by disturbed cold perception. J. Diabet. Complications 2, 38–43. https://doi.org/10.1016/0891-6632(88)90027-X

Holowatz, L., A., 2010. Aging and the control of human skin blood flow. Front. Biosci. 15, 718. https://doi.org/10.2741/3642

Home, P., Chacra, A., Chan, J., Emslie-Smith, A., Sorensen, L., Crombrugge, P.V., 2002. Considerations on blood glucose management in Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. Res. Rev. 18, 273–285. https://doi.org/10.1002/dmrr.312

Houghton, V.J., Bower, V.M., Chant, D.C., 2013. Is an increase in skin temperature predictive of neuropathic foot ulceration in people with diabetes? A systematic review and meta-analysis. J. Foot Ankle Res. 6, 31. https://doi.org/10.1186/1757-1146-6-31

Hua, L.H., Strigo, I.A., Baxter, L.C., Johnson, S.C., Craig, A.D. (Bud), 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol. 289, R319–R325. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2005

Huang, Y.-C., Chuang, Y.-C., Chiu, W.-C., Huang, C.-C., Cheng, B.-C., Kuo, C.-E.A., Lin, T.-Y., Chiang, H.-C., Lai, Y.-R., 2023. Quantitative thermal testing as a screening and follow-up tool for diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes and prediabetes. Front. Neurosci. 17, 1115242. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1115242

Hüllemann, P., Nerdal, A., Sendel, M., Dodurgali, D., Forstenpointner, J., Binder, A., Baron, R., 2019. Cold-evoked potentials versus contact heat-evoked potentials—Methodological considerations and clinical application. Eur. J. Pain 23, 1209–1220. https://doi.org/10.1002/ejp.1389

Iannetti, G.D., Niazy, R.K., Wise, R.G., Jezzard, P., Brooks, J.C.W., Zambreanu, L., Vennart, W., Matthews, P.M., Tracey, I., 2005. Simultaneous recording of laser-evoked brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans. NeuroImage 28, 708–719. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.060

Iannetti, G.D., Zambreanu, L., Tracey, I., 2006. Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans: Evidence for first pain to heat in glabrous skin in humans. J. Physiol. 577, 235–248. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115675

Iggo, A., 1969. Cutaneous thermoreceptors in primates and sub-primates. J. Physiol. 200, 403–430. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008701

Ijff, G.A., Bertelsmann, F.W., Nauta, J.J.P., Heimans, J.J., 1991. Cold and Warm Cutaneous Sensation in Diabetic Patients. Diabet. Med. 8, S71–S73. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb02161.x

Inoue, Y., Gerrett, N., Ichinose-Kuwahara, T., Umino, Y., Kiuchi, S., Amano, T., Ueda, H., Havenith, G., Kondo, N., 2016. Sex differences in age-related changes on peripheral warm and cold innocuous thermal sensitivity. Physiol. Behav. 164, 86–92. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.045

Iwata, K., Fukuoka, T., Kondo, E., Tsuboi, Y., Tashiro, A., Noguchi, K., Masuda, Y., Morimoto, T., Kanda, K., 2002. Plastic Changes in Nociceptive Transmission of the Rat Spinal Cord With Advancing Age. J. Neurophysiol. 87, 1086–1093. https://doi.org/10.1152/jn.00243.2001

Jamal, G.A., Hansen, S., Weir, A.I., Ballantyne, J.P., 1985. An improved automated method for the measurement of thermal thresholds. 1. Normal subjects. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 48, 354–360. https://doi.org/10.1136/jnnp.48.4.354

Jänig, W., 2018. Peripheral thermoreceptors in innocuous temperature detection, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 47–56. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00002-3

Javed, S., Hayat, T., Menon, L., Alam, U., Malik, R.A., 2020. Diabetic peripheral neuropathy in people with type 2 diabetes: too little too late. Diabet. Med. 37, 573–579. https://doi.org/10.1111/dme.14194

Jensen, G.L., McGee, M., Binkley, J., 2001. Nutrition in the Elderly. Gastroenterol. Clin. North Am. 30, 313–334. https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70184-9

Jia, Z.-R., Wang, T.-T., Wang, H.-X., 2014. Significance of Quantitative Sensory Testing in the Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy. J. Clin. Neurophysiol. 31, 437–440. https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000086

Johnson, A.J., Wilson, A.T., Laffitte Nodarse, C., Montesino-Goicolea, S., Valdes-Hernandez, P.A., Somerville, J., Peraza, J.A., Fillingim, R.B., Bialosky, J., Cruz-Almeida, Y., 2021. Age Differences in Multimodal Quantitative Sensory Testing and Associations With Brain Volume. Innov. Aging 5, igab033. https://doi.org/10.1093/geroni/igab033

Johnson, J.M., Minson, C.T., Kellogg, D.L., 2014. Cutaneous Vasodilator and Vasoconstrictor Mechanisms in Temperature Regulation, in: Terjung, R. (Ed.), Comprehensive Physiology. Wiley, pp. 33–89. https://doi.org/10.1002/cphy.c130015

Jutzeler, C.R., Rosner, J., Rinert, J., Kramer, J.L.K., Curt, A., 2016. Normative data for the segmental acquisition of contact heat evoked potentials in cervical dermatomes. Sci. Rep. 6, 34660. https://doi.org/10.1038/srep34660

Kaplan, I., Levin, T., Papoiu, A.D.P., Patel, N., Patel, T., Calderon, S., Littner, M., McGlone, F., Yosipovitch, G., 2011. Thermal sensory and pain thresholds in the tongue and chin change with age, but are not altered in burning mouth syndrome: Oral thermal detection and thermal pain thresholds vary with age. Skin Res. Technol. 17, 196–200. https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2010.00483.x

Kashio, M., 2021. Thermosensation involving thermo-TRPs. Mol. Cell. Endocrinol. 520, 111089. https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111089

Kashio, M., Tominaga, M., 2022. TRP channels in thermosensation. Curr. Opin. Neurobiol. 75, 102591. https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102591

Kazamel, M., Stino, A.M., Smith, A.G., 2021. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve 63, 285–293. https://doi.org/10.1002/mus.27086

Kemp, J., Després, O., Pebayle, T., Dufour, A., 2014. Age-related decline in thermal adaptation capacities: An evoked potentials study: Age-related thermal adaptation impairment. Psychophysiology 51, 539–545. https://doi.org/10.1111/psyp.12202

Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M.J., Mühlberger, A., Pauli, P., 2008. Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. Biol. Psychol. 78, 114–122. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.01.007

Kenshalo, D.R., 1986. Somesthetic Sensitivity in Young and Elderly Humans. J.

Gerontol. 41, 732–742. https://doi.org/10.1093/geronj/41.6.732

Kenshalo, D.R., Bergen, D.C., 1975. A device to measure cutaneous temperature sensitivity in humans and subhuman species. J. Appl. Physiol. 39, 1038–1040. https://doi.org/10.1152/jappl.1975.39.6.1038

Kenshalo, D.R., Holmes, C.E., Wood, P.B., 1968. Warm and cool thresholds as a function of rate of stimulus temperature change. Percept. Psychophys. 3, 81–84. https://doi.org/10.3758/BF03212769

Kenshalo, D.R., Nafe, J.P., Brooks, B., 1961. Variations in Thermal Sensitivity. Science 134, 104–105. https://doi.org/10.1126/science.134.3472.104

Kenshalo, D.R., Scott, H.A., 1966. Temporal Course of Thermal Adaptation. Science 151, 1095–1096. https://doi.org/10.1126/science.151.3714.1095

Kitagawa, J., Kanda, K., Sugiura, M., Tsuboi, Y., Ogawa, A., Shimizu, K., Koyama, N., Kamo, H., Watanabe, T., Ren, K., Iwata, K., 2005. Effect of Chronic Inflammation on Dorsal Horn Nociceptive Neurons in Aged Rats. J. Neurophysiol. 93, 3594–3604. https://doi.org/10.1152/jn.01075.2004

Knibestöl, M., 1973. Stimulus-response functions of rapidly adapting mechanoreceptors in the human glabrous skin area. J. Physiol. 232, 427–452. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010279

Konietzny, F., Hensel, H., 1977. The dynamic response of warm units in human skin nerves. Pfl□gers Arch. Eur. J. Physiol. 370, 111–114. https://doi.org/10.1007/BF00707956

Kuntz, A., Haselwood, L.A., 1940. Circulatory reactions in the gastrointestinal tract elicited by localized cutaneous stimulation. Am. Heart J. 20, 743–749. https://doi.org/10.1016/S0002-8703(40)90533-6

Lagerburg, V., Bakkers, M., Bouwhuis, A., Hoeijmakers, J.G.J., Smit, A.M., Van Den Berg, S.J.M., Hordijk-De Boer, I., Brouwer-Van Der Lee, M.D.G., Kranendonk, D., Reulen, J.P.H., Faber, C.G., Merkies, I.S.J., 2015. Contact heat evoked potentials: Normal values and use in small-fiber neuropathy: Normal Heat Evoked Potentials. Muscle Nerve 51, 743–749. https://doi.org/10.1002/mus.24465

Landgren, S., 1957. Cortical Reception of Cold Impulses from the Tongue of the Cat. Acta Physiol. Scand. 40, 202–209. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1957.tb01489.x

Largent-Milnes, T.M., Hegarty, D.M., Aicher, S.A., Andresen, M.C., 2014. Physiological temperatures drive glutamate release onto trigeminal superficial dorsal

horn neurons. J. Neurophysiol. 111, 2222–2231. https://doi.org/10.1152/jn.00912.2013

Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L., 2005. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. Pain 115, 410–418. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.025

Lee, S.-H., Park, S.-Y., Choi, C.S., 2022. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab. J. 46, 15–37. https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280

Lefaucheur, J.-P., 2019. Clinical neurophysiology of pain, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 121–148. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00045-X

Lenz, F.A., Rios, M., Chau, D., Krauss, G.L., Zirh, T.A., Lesser, R.P., 1998. Painful Stimuli Evoke Potentials Recorded From the Parasylvian Cortex in Humans. J. Neurophysiol. 80, 2077–2088. https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.4.2077

Leone, C., Di Lionardo, A., Diotallevi, G., Mollica, C., Di Pietro, G., Di Stefano, G., La Cesa, S., Cruccu, G., Truini, A., 2020. Conduction velocity of the cold spinal pathway in healthy humans. Eur. J. Pain 24, 1923–1931. https://doi.org/10.1002/ejp.1640

Lin, Y.-H., Hsieh, S.-C., Chao, C.-C., Chang, Y.-C., Hsieh, S.-T., 2005. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. J. Peripher. Nerv. Syst. 10, 269–281. https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.10305.x

Linde, L.D., Haefeli, J., Jutzeler, C.R., Rosner, J., McDougall, J., Curt, A., Kramer, J.L.K., 2020. Contact Heat Evoked Potentials Are Responsive to Peripheral Sensitization: Requisite Stimulation Parameters. Front. Hum. Neurosci. 13, 459. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00459

Lithfous, S., Després, O., Pebayle, T., Casadio, C., Dufour, A., 2020. Accurate Determination of the Cold Detection Threshold with High-Speed Cooling of the Skin. Pain Med. 21, 3428–3436. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa246

López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G., 2013. The Hallmarks of Aging. Cell 153, 1194–1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039

Lord, S.R., Delbaere, K., Sturnieks, D.L., 2018. Aging, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 157–171. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00010-0

Luck, S.J., 2014. An introduction to the event-related potential technique,

Second edition. ed. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.

Luo, J., Hu, H., 2014. Thermally Activated TRPV3 Channels, in: Current Topics in Membranes. Elsevier, pp. 325–364. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800181-3.00012-9

Luo, M., Wang, Z., Zhang, H., Arens, E., Filingeri, D., Jin, L., Ghahramani, A., Chen, W., He, Y., Si, B., 2020. High-density thermal sensitivity maps of the human body. Build. Environ. 167, 106435. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2019.106435

Lysy, Z., Lovblom, L.E., Halpern, E.M., Ngo, M., Ng, E., Orszag, A., Breiner, A., Bril, V., Perkins, B.A., 2014. Measurement of Cooling Detection Thresholds for Identification of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy in Type 1 Diabetes. PLoS ONE 9, e106995. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106995

Mackenzie, R.A., Burke, D., Skuse, N.F., Lethlean, A.K., 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 865–873. https://doi.org/10.1136/jnnp.38.9.865

Madsen, C.S., Finnerup, N.B., Baumgärtner, U., 2014. Assessment of small fibers using evoked potentials. Scand. J. Pain 5, 111–118. https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2013.11.007

Malinovský, L., 1996. Sensory nerve formations in the skin and their classification. Microsc. Res. Tech. 34, 283–301. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19960701)34:4<283::AID-JEMT2>3.0.CO;2-Q

McKemy, D.D., 2013. The Molecular and Cellular Basis of Cold Sensation. ACS Chem. Neurosci. 4, 238–247. https://doi.org/10.1021/cn300193h

McKemy, D.D., 2005. How Cold is It? TRPM8 and TRPA1 in the Molecular Logic of Cold Sensation. Mol. Pain 1, 1744-8069-1–16. https://doi.org/10.1186/1744-8069-1-16

McKemy, D.D., Neuhausser, W.M., Julius, D., 2002. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 416, 52–58. https://doi.org/10.1038/nature719

Molinari, H.H., Kenshalo, D.R., 1977. Effect of cooling rate on the dynamic response of cat cold units. Exp. Neurol. 55, 546–555. https://doi.org/10.1016/0014-4886(77)90283-7

Mor, J., Carmon, A., 1975. Laser emitted radiant heat for pain research: Pain 1, 233–237. https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90040-8

Naert, A.L.G., Kehlet, H., Kupers, R., 2008. Characterization of a novel model

of tonic heat pain stimulation in healthy volunteers. Pain 138, 163–171. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.11.018

Nakamura, M., Yoda, T., Crawshaw, L.I., Yasuhara, S., Saito, Y., Kasuga, M., Nagashima, K., Kanosue, K., 2008. Regional differences in temperature sensation and thermal comfort in humans. J. Appl. Physiol. 105, 1897–1906. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90466.2008

Niccoli, T., Partridge, L., 2012. Ageing as a Risk Factor for Disease. Curr. Biol. 22, R741–R752. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024

Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L., 1997. Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. Somatosens. Mot. Res. 14, 119–125. https://doi.org/10.1080/08990229771123

Norrsell, U., Finger, S., Lajonchere, C., 1999. Cutaneous sensory spots and the “law of specific nerve energies”: history and development of ideas. Brain Res. Bull. 48, 457–465. https://doi.org/10.1016/S0361-9230(98)00067-7

Nusbaum, N.J., 1999. Aging and Sensory Senescence: South. Med. J. 92, 267–275. https://doi.org/10.1097/00007611-199903000-00002

Oberwinkler, J., 2021. A role for TRPC5 in cold sensing, finally. Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol. 473, 1169–1170. https://doi.org/10.1007/s00424-021-02588-1

Ohara, S., Crone, E.N., Weiss, N., Treede, -D R., Lenz, A.F., 2004. Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasylvian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. Pain 110, 318–328. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.04.009

Padilla, A., Descorbeth, M., Almeyda, A.L., Payne, K., De Leon, M., 2011. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. Brain Res. 1370, 64–79. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.013

Park, U., Vastani, N., Guan, Y., Raja, S.N., Koltzenburg, M., Caterina, M.J., 2011. TRP Vanilloid 2 Knock-Out Mice Are Susceptible to Perinatal Lethality But Display Normal Thermal and Mechanical Nociception. J. Neurosci. 31, 11425–11436. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1384-09.2011

Patapoutian, A., Peier, A.M., Story, G.M., Viswanath, V., 2003. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nat. Rev. Neurosci. 4, 529–539. https://doi.org/10.1038/nrn1141

Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U.A., Landgraf, R., Nauck, M.,

Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E., 2019. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 127, S1–S7. https://doi.org/10.1055/a-1018-9078

Robert, L., Labat-Robert, J., Robert, A.-M., 2009. Physiology of skin aging. Pathol. Biol. 57, 336–341. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.09.007

Rolls, E.T., Grabenhorst, F., Parris, B.A., 2008. Warm pleasant feelings in the brain. NeuroImage 41, 1504–1513. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.005

Rosenbaum, T., Benítez-Angeles, M., Sánchez-Hernández, R., Morales-Lázaro, S.L., Hiriart, M., Morales-Buenrostro, L.E., Torres-Quiroz, F., 2020. TRPV4: A Physio and Pathophysiologically Significant Ion Channel. Int. J. Mol. Sci. 21, 3837. https://doi.org/10.3390/ijms21113837

Rosner, J., Hubli, M., Hostettler, P., Scheuren, P.S., Rinert, J., Kramer, J.L.K., Hupp, M., Curt, A., Jutzeler, C.R., 2018. Contact heat evoked potentials: Reliable acquisition from lower extremities. Clin. Neurophysiol. 129, 584–591. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.034

Rosner, J., Rinert, J., Ernst, M., Curt, A., Hubli, M., 2019. Cold evoked potentials: Acquisition from cervical dermatomes. Neurophysiol. Clin. 49, 49–57. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.11.003

Salido-Ruiz, R.A., 2012. Problèmes inverses contraints en EEG: applications aux potentiels absolus et à l'influence du signal de référence dans l'analyse de l'EEG.

Schaul, N., 1998. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 106, 101–107. https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00111-9

Schepers, R.J., Ringkamp, M., 2010. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci. Biobehav. Rev.

Scheuren, P.S., Nauer, N., Rosner, J., Curt, A., Hubli, M., 2022. Cold evoked potentials elicited by rapid cooling of the skin in young and elderly healthy individuals. Sci. Rep. 12, 4137. https://doi.org/10.1038/s41598-022-07967-x

Schwier, C., Kliem, A., Boettger, M.K., Bär, K.-J., 2010. Increased Cold-Pain Thresholds in Major Depression. J. Pain 11, 287–290. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.07.012

Scott, B., Leu, J., Cinader, B., 1988. Effects of aging on neuronal electrical membrane properties. Mech. Ageing Dev. 44, 203–214. https://doi.org/10.1016/0047-6374(88)90022-X

Selvarajah, D., Kar, D., Khunti, K., Davies, M.J., Scott, A.R., Walker, J., Tesfaye, S., 2019. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. Lancet Diabetes Endocrinol. 7, 938–948. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6

Sène, D., 2018. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. Joint Bone Spine 85, 553–559. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002

Shaffer, S.W., Harrison, A.L., 2007. Aging of the Somatosensory System: A Translational Perspective. Phys. Ther. 87, 193–207. https://doi.org/10.2522/ptj.20060083

Sheen, Y.-J., Li, T.-C., Lin, J.-L., Tsai, W.-C., Kao, C.-D., Bau, C.-T., Sheu, W.H.-H., 2018. Association between thermal threshold abnormalities and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore) 97, e13803. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013803

Sherrington, C.S., 1911. The integrative action of the nervous system. Yale University Press, New Haven. https://doi.org/10.1037/13798-000

Shun, C., Chang, Y., Wu, H., Hsieh, Song-Chou, Lin, W., Lin, Y., Tai, T., Hsieh, Sung-Tsang, 2004. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. Brain 127, 1593–1605. https://doi.org/10.1093/brain/awh180

Siao, P., Cros, D.P., 2003. Quantitative sensory testing. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 14, 261–286. https://doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00122-5

Sierra-Silvestre, E., Somerville, M., Bisset, L., Coppieters, M.W., 2020. Altered pain processing in patients with type 1 and 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of pain detection thresholds and pain modulation mechanisms. BMJ Open Diabetes Res. Care 8, e001566. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001566

Silvert, L., 2013. Chapitre 2. Les potentiels évoqués cérébraux, in: Electrophysiologie de la cognition, Psycho Sup. Dunod, Paris, pp. 57–76. https://doi.org/10.3917/dunod.hot.2013.01.0057

Sima, A.A.F., Greene, D.A., 1995. Diabetic Neuropathy in the Elderly: Drugs Aging 6, 125–135. https://doi.org/10.2165/00002512-199506020-00005

Sindhu, B.S., Shechtman, O., Tuckey, L., 2011. Validity, Reliability, and Responsiveness of a Digital Version of the Visual Analog Scale. J. Hand Ther. 24, 356–364. https://doi.org/10.1016/j.jht.2011.06.003

Sneddon, L.U., 2018. Comparative Physiology of Nociception and Pain.

Physiology 33, 63–73. https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017

Spray, D.C., 1986. Cutaneous temperature receptors. Annu. Rev. Physiol. 48, 625–638. https://doi.org/10.1146/annurev.ph.48.030186.003205

Stevens, J., Choo, K., 1998. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. Somatosens. Mot. Res. 15, 13–28. https://doi.org/10.1080/08990229870925

Stevens, J.C., Marks, L.E., Simonson, D.C., 1974. Regional sensitivity and spatial summation in the warmth sense. Physiol. Behav. 13, 825–836. https://doi.org/10.1016/0031-9384(74)90269-8

Stino, A.M., Smith, A.G., 2017. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J. Diabetes Investig. 8, 646–655. https://doi.org/10.1111/jdi.12650

Sun, B., Li, Y.-R., Wang, H.-F., Cui, F., Ling, L., Yang, F., Chen, Z.-H., Huang, X.-S., 2020. Contact heat evoked potentials in knowledge workers and unskilled labors. Chin. Med. J. (Engl.) 133, 537–541. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000681

Svensson, P., Arendt-Nielsen, L., Kaaber, S., Bjerring, P., 1992. Vertex potentials evoked by nociceptive laser stimulation of oral mucosa: a comparison of four stimulation paradigms. Anesth. Pain Control Dent. 1, 222–228.

Talagas, M., Misery, L., 2019. Role of Keratinocytes in Sensitive Skin. Front. Med. 6, 108. https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00108

Tan, C.-H., McNaughton, P.A., 2018. TRPM2 and warmth sensation. Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol. 470, 787–798. https://doi.org/10.1007/s00424-018-2139-7

Taylor, N.A.S., Tipton, M.J., Kenny, G.P., 2014. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. J. Therm. Biol. 46, 72–101. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2014.10.006

Taylor, P.K., 1984. Non-linear effects of age on nerve conduction in adults. J. Neurol. Sci. 66, 223–234. https://doi.org/10.1016/0022-510X(84)90011-X

Torebjörk, H.E., Hallin, R.G., 1974. Identification of afferent C units in intact human skin nerves. Brain Res. 67, 387–403. https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90489-2

Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Kakigi, R., 2002. Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO2 laser stimulation of C-fibers in humans. Pain 95, 125–131. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00386-4

Treede, R.-D., Lorenz, J., Baumgärtner, U., 2003. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 33, 303–314. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.009

Truini, A., Romaniello, A., Galeotti, F., Iannetti, G.D., Cruccu, G., 2004. Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. Neurosci. Lett. 361, 25–28. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.008

Tseng, M.-T., Chiang, M.-C., Yazhuo, K., Chao, C.-C., Tseng, W.-Y.I., Hsieh, S.-T., 2013. Effect of aging on the cerebral processing of thermal pain in the human brain. Pain 154, 2120–2129. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.041

Valeriani, M., Pazzaglia, C., Cruccu, G., Truini, A., 2012. Clinical usefulness of laser evoked potentials. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 42, 345–353. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.05.002

Vas, P.R.J., Rayman, G., 2013. The Rate of Decline in Small Fibre Function Assessed Using Axon Reflex-Mediated Neurogenic Vasodilatation and the Importance of Age Related Centile Values to Improve the Detection of Clinical Neuropathy. PLoS ONE 8, e69920. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069920

Vassort, G., Fauconnier, J., 2008. Les canaux TRP *(transient receptor potential)*: Une nouvelle famille de canaux à expression variée. médecine/sciences 24, 163–168. https://doi.org/10.1051/medsci/2008242163

Vay, L., Gu, C., McNaughton, P.A., 2012. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications: The thermo-TRP ion channel family. Br. J. Pharmacol. 165, 787–801. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01601.x

Verdú, E., Ceballos, D., Vilches, J.J., Navarro, X., 2000. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. J. Peripher. Nerv. Syst. 5, 191–208. https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2000.00026.x

Vincent, A.M., Hayes, J.M., McLean, L.L., Vivekanandan-Giri, A., Pennathur, S., Feldman, E.L., 2009. Dyslipidemia-Induced Neuropathy in Mice. Diabetes 58, 2376–2385. https://doi.org/10.2337/db09-0047

Vriens, J., Nilius, B., Voets, T., 2014. Peripheral thermosensation in mammals. Nat. Rev. Neurosci. 15, 573–589. https://doi.org/10.1038/nrn3784

Vriens, J., Owsianik, G., Hofmann, T., Philipp, S.E., Stab, J., Chen, X., Benoit, M., Xue, F., Janssens, A., Kerselaers, S., Oberwinkler, J., Vennekens, R., Gudermann, T., Nilius, B., Voets, T., 2011. TRPM3 Is a Nociceptor Channel Involved in the Detection of Noxious Heat. Neuron 70, 482–494.

https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.051

Wang, Y.-P., Cheng, R.-H., He, Y., Mu, L.-Z., 2022. Thermal Analysis of Blood Flow Alterations in Human Hand and Foot Based on Vascular-Porous Media Model. Front. Bioeng. Biotechnol. 9, 786615. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.786615

Washington, L.L., Gibson, S.J., Helme, R.D., 2000. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. Pain 89, 89–96. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00352-3

Wasner, G., 2004. Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. Brain 127, 1159–1171. https://doi.org/10.1093/brain/awh134

Whitwam, J.G., 1976. Classification of peripheral nerve fibres.: An historical perspective. Anaesthesia 31, 494–503. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1976.tb12354.x

Williamson, A., Hoggart, B., 2005. Pain: a review of three commonly used pain rating scales: *Pain rating scales*. J. Clin. Nurs. 14, 798–804. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x

World population prospects 2022: summary of results, 2022. . United Nations, New York.

Xiao, R., Xu, X.Z.S., 2021. Temperature Sensation: From Molecular Thermosensors to Neural Circuits and Coding Principles. Annu. Rev. Physiol. 83, 205–230. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031220-095215

Yarnitsky, D., Ochoa, J.L., 1991. Warm and cold specific somatosensory systems: Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. Brain 114, 1819–1826. https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1819

Yesavage, J.A., Sheikh, J.I., 1986. 9/Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. Clin. Gerontol. 5, 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09

Zhou, S., Després, O., Pebayle, T., Dufour, A., 2015. Age-Related Decline in Cognitive Pain Modulation Induced by Distraction: Evidence From Event-Related Potentials. J. Pain 16, 862–872. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.012

Zimmerman, A., Bai, L., Ginty, D.D., 2014. The gentle touch receptors of mammalian skin. Science 346, 950–954. https://doi.org/10.1126/science.1254229

Zopf, R., Giabbiconi, C.M., Gruber, T., Müller, M.M., 2004. Attentional modulation of the human somatosensory evoked potential in a trial-by-trial spatial

cueing and sustained spatial attention task measured with high density 128 channels EEG. Cogn. Brain Res. 20, 491–509. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.014

Zygmunt, P.M., Högestätt, E.D., 2014. TRPA1, in: Nilius, B., Flockerzi, V. (Eds.), Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 583–630. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_23

Université de Strasbourg

École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé STRASBOURG

Louise TROCMET

Étude des altérations des fibres thermonociceptives Aδ dans le vieillissement chez l'Homme

Résumé

Le système thermo-nociceptif, responsable de la perception des variations de température, est sensible aux effets du vieillissement. L'objectif de cette thèse était d'étudier les altérations des fibres thermonociceptives Aδ liées au vieillissement. Pour ce faire, une nouvelle méthode de mesure du seuil de sensibilité au froid a été développée, évaluant la perception au froid entre 30 et 40°C. Nous l'avons comparée à la méthode classique, utilisant des températures inférieures à 30°C, chez des participants jeunes et âgés, en y incluant des mesures de potentiels évoqués (PE). Les résultats montrent une altération de la perception du froid au niveau des extrémités distales chez les personnes âgées. L'analyse des PE révèle l'implication significative des fibres Aδ dans la sensation du froid. Notre méthode novatrice de mesure de seuil au froid offre des perspectives prometteuses pour le dépistage des neuropathies des petites fibres chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2

Mots-clés : vieillissement, perception, froid, seuils de détection, EEG, diabète type 2

Résumé en anglais

The thermo-nociceptive system, responsible for the perception of temperature variations, is vulnerable to the effects of aging. The objective of this thesis was to investigate the age-related alterations of Aδ thermonociceptive fibers. To this end, a new method for measuring cold sensitivity thresholds was developed, evaluating cold perception between 30 and 40°C. We compared this novel method to the traditional method, using temperatures below 30°C, in both young and elderly participants, including measurements of evoked potentials (EP). The results demonstrate an alteration in cold perception at the distal extremities in older individuals. The analysis of EP reveals a significant involvement of Aδ fibers in cold sensation. Our innovative cold threshold measurement method offers promising prospects for screening small fiber neuropathies in elderly individuals with type 2 diabetes.

Key words: aging, perception, cold, detection thresholds, EEG, type 2 diabetes