

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives UMR 7364

Equipe Neurophysiologie et Neuropsychologie du Vieillessement Normal et Pathologique,

THÈSE présentée par :

Jennifer KEMP

soutenue le **30 septembre 2014**

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

Discipline / Spécialité : Sciences du Vivant / Neurosciences

Douleur et Vieillessement

**EXPLORATION ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DES SOUS-JACENTS
PÉRIPHÉRIQUES ET CENTRAUX**

THÈSE dirigée par :

Monsieur DUFOUR André

Professeur, Université de Strasbourg, CNRS

RAPPORTEURS :

Monsieur MOURAUX André

Professeur, Université de Louvain

Monsieur ANTON Fernand

Professeur, Université du Luxembourg

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Monsieur MENSAH-NYAGAN Ayikoe Guy

Professeur Université de Strasbourg, INSERM

REMERCIEMENTS

Je tiens naturellement à remercier avant tout mon directeur de thèse, **André Dufour**. Je me sens bien incapable d'écrire des remerciements à la hauteur de ce qu'il mérite...

Je le remercie de m'avoir fait confiance, de m'avoir guidée, encouragée et conseillée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Outre sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance qui m'ont beaucoup appris, je retiens avant tout sa gentillesse et l'incroyable patience dont il a dû faire preuve en dirigeant ma thèse... Je le remercie infiniment pour cela.

Je suis particulièrement reconnaissante au **Pr André Mouraux**, au **Pr Fernand Anton**, au **Pr Guy Mensah-Nyagan** et au **Dr Frédéric Blanc** de l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de cette recherche en me faisant l'honneur d'être membre de ce jury.

Je remercie le **Fonds National de la Recherche** du Luxembourg, qui a permis la réalisation de ce travail par son soutien financier.

Un grand merci à **Timothée Jacob** pour sa relecture du manuscrit.

Un immense merci à **Olivier Després**. Je le remercie de m'avoir formée à mon métier que j'adore, pour son humour décalé, mais également et surtout pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Je remercie très chaleureusement **Thierry Pebayle**, sans qui aucune stimulation douloureuse n'aurait pu être délivrée... Merci pour son extrême compétence et sa disponibilité.

Merci aussi à **Slava**, pour son accueil quand je suis arrivée au laboratoire. Merci à **Charlotte, Julien, Laura, Laure, Louise** et **Mélanie**, pour leur aide lors des expérimentations, et à celles et ceux qui ont partagé, au quotidien ou de temps à autre, mes heures au laboratoire : **Claire, Frédéric, Hélène, Jonas, Mirela, Pierre, Ségolène, Shu**. J'ai une pensée particulière pour **Delphine**, qui m'a toujours encouragée dans les moments de doute.

Je remercie bien sûr également toutes les **personnes volontaires** qui ont participé aux expériences.

A mes amies les plus proches, **Mélanie, Jeni, Julie** qui sont un soutien sans faille et un réconfort à toute épreuve. Merci de m'avoir supportée et encouragée.

Merci à **Marie-Camille** pour sa clairvoyance et ses précieux conseils.

Merci à toute l'équipe du **service de Neuropsychologie** de l'Hôpital de Hautepierre et du **CIC**, pour leur accueil et leurs encouragements dans la dernière ligne droite.

Enfin, les mots les plus simples étant les plus forts... J'adresse toute mon affection à ma famille, et particulièrement à **mes parents** et à **ma sœur**. Malgré l'éloignement ils ont toujours su être là quand j'en avais besoin.

A mes parents.

RÉSUMÉ

Le vieillissement non-pathologique s'accompagne fréquemment de changements de la somatosensibilité et de la perception de la douleur, avec notamment l'occurrence de douleurs chroniques et des modifications des seuils de douleur. On observe, par exemple, chez les personnes âgées une augmentation des seuils de douleur induite par des stimulations thermiques ou électriques et une diminution de leurs seuils de tolérance à la douleur. De plus, avec l'âge, on observe des modifications fonctionnelles et structurelles du système nerveux périphérique et central. Sur le plan périphérique on constate chez les personnes vieillissantes, par exemple, des variations dans la densité des fibres sensorielles ainsi que des changements des propriétés réceptrices, de la morphologie et du fonctionnement de ces fibres. Au niveau central, on observe des modifications liées à l'âge dans les aires cérébrales qui forment la Pain Matrix, mais également dans des régions qui sous-tendent des processus cognitifs qui interviennent dans le traitement de la douleur.

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les effets du vieillissement non-pathologique sur la perception de la douleur et de déterminer les mécanismes sous-jacents à ces effets. Nous nous sommes basés sur l'étude de deux indicateurs complémentaires : des données psychophysiques, par l'intermédiaire de jugements perceptifs, et des mesures électrophysiologiques (Potentiels Evoqués). Etant donné qu'une grande partie des conclusions de nos expériences reposent sur les jugements de douleur recueillis au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA), il nous a paru primordial de vérifier préalablement sa fiabilité. L'EVA-douleur classique porte des points d'ancrage "aucune douleur" et "douleur intolérable". Or, certaines études avaient suggéré que les participants interprètent ces points d'ancrage de manière erronée pouvant entraîner un biais, généralement dans le sens d'une surévaluation de la douleur perçue. Lors de nos premiers essais, nous avons également noté que les participants avaient tendance à donner une estimation non nulle à toute stimulation, même de très faible intensité. Les résultats de notre première expérience confirment que les sujets

réinterprètent le point d'ancrage "aucune douleur" de l'EVA. En effet, il semblerait qu'ils évaluent l'intensité de la stimulation plutôt que l'intensité de la douleur. Ceci s'observe notamment lorsque l'intensité de stimulation est proche du seuil de douleur et que la stimulation peut ne pas être perçue comme étant douloureuse. Ce constat nous a amené à remplacer pour les expériences suivantes, le point d'ancrage "aucune douleur" par "aucune sensation". Ceci augmente la fiabilité des jugements recueillis au moyen de l'EVA, dans la mesure où les sujets ont la possibilité d'évaluer une stimulation, bien qu'elle n'ait pas été douloureuse.

Nos premiers tests sur la perception de la douleur des personnes âgées ont confirmé un effet de l'âge sur cette perception, se traduisant essentiellement par une diminution de la douleur perçue chez les séniors par rapport aux jeunes adultes. Les différences entre les deux groupes d'âge s'observaient également au niveau des activités cérébrales évoquées par des stimulations thermiques ou électriques.

Avant d'aller plus loin dans les investigations des voies périphériques et centrales de la douleur, nous avons vérifié si des modifications tissulaires pouvaient être à l'origine d'une augmentation des seuils de sensibilité et/ou de douleur chez les personnes âgées. En effet, il a été montré que la prévalence d'une peau sèche augmente avec l'âge ce qui peut altérer la conduction thermique ou électrique vers les récepteurs et fibres nociceptifs. Par conséquent, une peau moins hydratée chez les personnes âgées pourrait entraîner une intensité de la stimulation réduite des récepteurs. Les effets de l'âge sur les jugements de douleur observés ne traduiraient alors pas nécessairement une diminution de leur perception douloureuse. Afin de vérifier cette hypothèse, notre laboratoire a développé un stimulateur électrique permettant de mesurer à la fois la résistance électrique de la peau et la quantité de courant reçu lors d'une stimulation. Ceci a permis de s'assurer que l'intensité des stimulations reçues était identique dans les deux groupes. Nos mesures ont montré qu'à des niveaux identiques de résistance électrique (i.e., d'hydratation) de la peau, les seuils de douleurs sont toujours plus élevés chez les personnes âgées que chez les jeunes. Un éventuel biais lié à des modifications physiologiques de la peau avec l'âge peut ainsi être écarté.

Une série de 4 expérimentations nous a ensuite permis de montrer que l'augmentation du seuil de douleur chez les personnes âgées avait à la fois une origine périphérique (i.e., atteinte des fibres sensorielles) et centrale (i.e., modification cérébrale).

Au niveau périphérique, nous avons montré que seules les fibres myélinisées (fibres A δ) semblent altérées par le vieillissement. En effet, aussi bien les indicateurs psychophysiques qu'électrophysiologiques de la perception douloureuse varient avec l'âge lorsque les intensités des stimulations sont dans les plages d'activations des fibres A δ . Pour de faibles intensités thermiques, activant les fibres non-myélinisées (fibres C), les mesures psychophysiques et électrophysiologiques ne diffèrent pas entre les deux groupes d'âge. Toutefois, en raison de la nature douloureuse de la stimulation, ce résultat ne peut pas totalement exclure une origine centrale. En effet, la douleur comprend nécessairement une composante émotionnelle qui peut être altérée par le vieillissement. Par conséquent, il est possible que l'augmentation des seuils de douleur avec l'âge soit, au moins partiellement, attribuable à un trouble émotionnel. Par conséquent, nous avons exploré ces fibres par le biais de stimulations froides non-douloureuses. Les effets observés restent identiques à ceux obtenus avec des stimulations chaudes douloureuses, confirmant ainsi que le vieillissement non-pathologique s'accompagne d'une altération des fibres sensorielles nociceptives (i.e., les fibres A δ). Nous avons ensuite comparé les effets de la sommation spatiale de la douleur sur l'activité cérébrale des sujets jeunes et âgés. Ceci a permis de déterminer que la nature de ces modifications des fibres sensorielles périphériques avec l'âge est fonctionnelle et que la densité des fibres A δ au niveau cutané semble rester stable.

Au niveau central, nous avons évalué le lien entre les capacités attentionnelles des sujets âgés et leur perception de la douleur. La mobilisation attentionnelle a été mesurée par des ondes cérébrales (i.e., les ondes gamma) lors d'une tâche d'attention sélective. Nos résultats montrent que les personnes âgées présentant des densités d'ondes gamma plus importantes ont également des seuils de douleur plus bas. Notre interprétation va dans le sens d'un seuil de douleur augmenté en raison d'un déficit d'allocation de l'attention à la stimulation.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
RÉSUMÉ.....	3
PARTIE 1 INTRODUCTION.....	9
1.1 DÉFINITIONS.....	10
1.2 LES VOIES DE LA TRANSMISSION SOMATOSENSORIALE / NOCICEPTIVE	13
1.2.1 Anatomie et propriétés des récepteurs cutanés et des fibres sensorielles primaires	16
1.2.1.1 Les fibres A α et A β	16
1.2.1.2 Les fibres C et A δ	17
a. Les récepteurs	17
b. Activation des fibres nociceptives.....	18
c. Activation des fibres non-nociceptives	22
d. Répartition des fibres A δ et C	22
1.2.2 Anatomie des voies sensorielles ascendantes	23
1.2.2.1 La jonction radiculo-médullaire.....	23
1.2.2.2 Les neurones spinaux	23
1.2.2.3 Les voies spinales ascendantes	24
1.2.2.4 Les voies nociceptives cérébrales.....	25
1.2.3 La "Pain Matrix"	26
1.2.3.1 Le noyau de la Pain Matrix	27
1.2.3.2 Autres régions cérébrales associées à la nociception	29
1.2.3.3 Limites du concept de Pain Matrix	31
1.2.4 Contrôle endogène de la douleur	32
1.2.4.1 Contrôle médullaire de la douleur	32
1.2.4.2 Contrôle supra-spinal de la douleur	33
1.3 MÉTHODES DE MESURE DE LA SOMATOSENSIBILITÉ ET DE LA DOULEUR	35
1.3.1 Méthodes psychophysiques	35
1.3.2 Evaluations subjectives	36
1.3.3 Mesures objectives	38
1.3.3.1 La réponse électrodermale	38
1.3.3.2 Les réponses physiologiques	39
1.3.3.3 Mesures hémodynamiques	39
a. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	39
b. Tomographie par émission de positons	40
c. Spectroscopie dans le proche infrarouge	40
1.3.3.4 Les mesures électromagnétiques.....	40
a. La technique des potentiels évoqués somatosensoriels	41
b. PES et type de stimulation	43
Potentiels évoqués par laser (PEL)	43
Potentiels évoqués par contact thermique (PECT)	45
Potentiels évoqués par stimulation électrique	45
c. Composants d'intérêt dans l'étude de la douleur	46
d. Modulation des PES par des facteurs exogènes ou endogènes	47
Modulation exogène.....	47
Modulation endogène	48
L'attention	48

L'affect.....	49
L'attente	50
1.4 VIEILLISSEMENT et NOCICEPTION : une ATTEINTE PÉRIPHÉRIQUE OU CENTRALE ?.....	51
1.4.1 Une perception de la douleur modifiée.....	52
1.4.1.1 Augmentation de la prévalence de douleurs chroniques	52
1.4.1.2 Modifications sensorielles.....	52
a. Effets de l'âge sur la sensibilité thermique	53
Les capacités de discrimination thermique	53
Les seuils de détection thermique.....	54
b. Effets de l'âge sur la sensibilité mécanique	54
1.4.1.3 Modification des réponses aux stimuli nociceptifs	55
a. Les seuils de douleur	55
Les seuils de douleur thermique.....	57
Les seuils de douleur mécanique.....	58
Les seuils de douleur électrique	58
b. Résistance à la douleur	59
c. Le contrôle de la douleur.....	60
Déficit d'inhibition endogène	60
Apparition d'une sensibilisation aux stimuli nociceptifs	60
Persistance de la douleur	61
1.4.2 L'origine des modifications	61
1.4.2.1 Le vieillissement du système nerveux périphérique	61
a. Nociception des tissus profonds et nociception périphérique	61
b. L'activation des récepteurs	62
Modification du système de neurotransmission	62
Modification des propriétés réceptrices des fibres sensorielles	63
c. Modifications structurelles et fonctionnelles des fibres sensorielles	64
Les fibres myélinisées	64
Les fibres non-myélinisées.....	64
d. Diminution de la densité des terminaisons libres	65
e. Le vieillissement cutané	67
1.4.2.2 Le vieillissement du système nerveux central.....	68
a. Les régions cérébrales de la Pain Matrix.....	68
b. Les régions cérébrales associées à la cognition	68
1.4.2.3 Une discordance liée à la méthodologie expérimentale.....	69
a. L'âge des participants et la taille des échantillons	69
b. Le dispositif de stimulation	69
Stimulations thermiques	69
Stimulations électriques et mécaniques.....	70
Stimulations électriques.....	70
Stimulations mécaniques	71
c. La procédure de détermination des seuils	71
Temps de réaction	71
Seuil de détection statique ou dynamique ?	72
1.5 PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE.....	73
PARTIE 2 MÉTHODOLOGIE	75
2.1 LES STIMULATIONS PAR LASER INFRA-ROUGE.....	76
2.2 ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE	76
2.3 ANALYSES STATISTIQUES.....	79
PARTIE 3 EXPÉRIMENTATIONS	80

3.1 VALIDATION DES ÉCHELLES DE DOULEUR	81
3.1.1 Expérience 1 : Fiabilité des échelles subjectives de mesure de la douleur	81
3.1.1.1 Matériel et méthodes.....	82
3.1.1.2 Résultats.....	84
3.2 SOUS-JACENTS PÉRIPHERIQUES DES EFFETS DE L'ÂGE SUR LA NOCICEPTION	87
3.2.1 Expérience 2 : L'hydratation cutanée	87
3.2.1.1 Matériel et méthodes.....	88
a. Session 1 : Mesures psychophysiques.....	89
b. Session 2 : PES.....	90
3.2.1.2 Résultats.....	90
3.2.2 Expérience 3 : Les fibres myélinisées et non-myélinisées	94
3.2.2.1 Matériel et méthodes.....	95
a. Session 1 : Mesures psychophysiques.....	95
b. Session 2 : PEL.....	96
3.2.2.2 Résultats.....	97
3.2.3 Expérience 4 : La sommation spatiale	99
3.2.3.1 Matériel et méthodes.....	101
3.2.3.2 Résultats.....	102
3.2.4 Expérience 5 : Effet de l'âge sur les fibres A δ sensibles au froid non-nociceptif.....	106
3.2.4.1 Matériel et Méthodes	107
3.2.4.2 Résultats.....	108
3.3 SOUS-JACENTS CENTRAUX DES EFFETS DE L'ÂGE SUR LA NOCICEPTION	110
3.3.1 Expérience 6 : Perception de la douleur et capacités attentionnelles	110
3.3.1.1 Matériel et Méthodes	111
a. Session 1 : Perception de la douleur	112
b. Session 2 : Capacités attentionnelles.....	112
3.3.1.2 Résultats.....	113
PARTIE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION.....	118
L'évaluation subjective de la douleur.....	119
Exclusion d'un biais lié à l'hydratation cutanée.....	121
Les causes sous-jacentes à la diminution de la perception douloureuse avec l'âge	123
CONCLUSION.....	129
BIBLIOGRAPHIE.....	130
PUBLICATIONS ISSUES DES EXPÉRIMENTATIONS	150

PARTIE 1 INTRODUCTION

1.1 DÉFINITIONS

Le terme nociception est souvent assimilé, à tort, au terme de douleur. Le terme *nociception* fait référence à la transmission et à l'intégration d'une afférence nociceptive vers le système nerveux central. Cette information résulte d'une activation de récepteurs sensoriels spécialisés, nommés nocicepteurs, en réponse à une lésion tissulaire. L'intégration d'un stimulus nociceptif au niveau cérébral ne donne pas nécessairement lieu à une expérience douloureuse. Le terme *douleur* désigne, quant à lui, l'expérience émotionnelle déplaisante associée habituellement, mais pas nécessairement, à la nociception. La perception de la douleur à partir de signaux nociceptifs, se produit dans le système nerveux central (Figure 1). La douleur peut être modulée par des facteurs psychologiques et des facteurs liés à la personnalité. Ces facteurs peuvent être en lien avec des expériences antérieures de douleur, avec l'émotivité, la cognition, la somatisation et le catastrophisme, la présence d'évènements stressants au quotidien, la fatigue, l'anxiété, la peur, l'ennui et l'anticipation de la douleur. Des facteurs socio-économiques (e.g., le soutien social, l'acceptation, l'incitation, l'éducation, la profession et la qualité de vie) peuvent également influencer la perception douloureuse (Belfer, 2013).

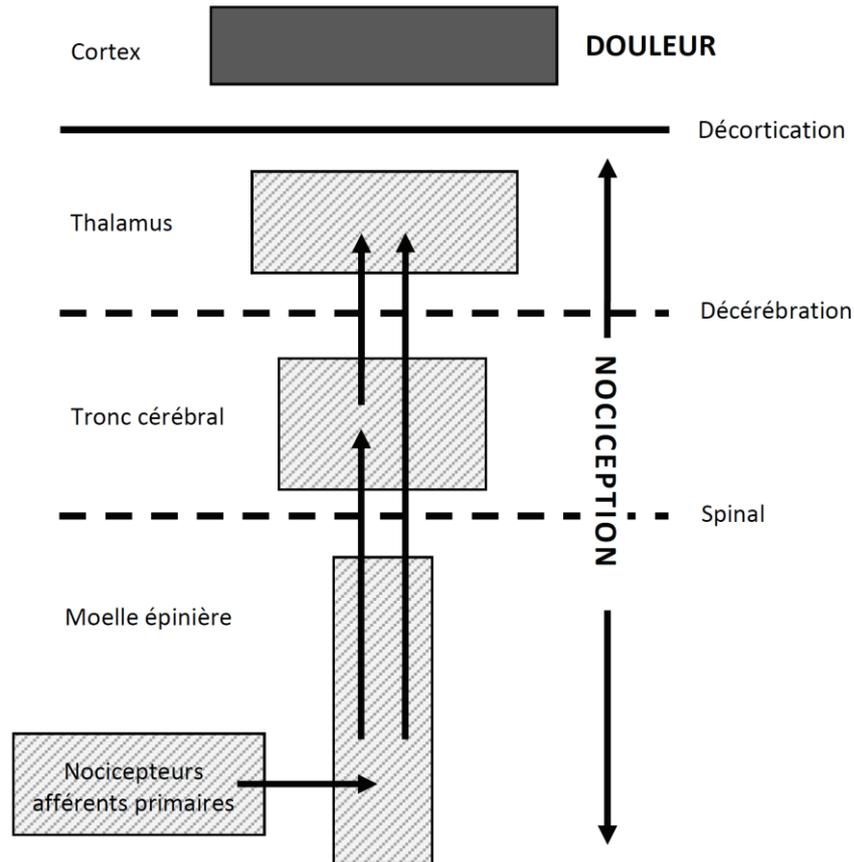


Figure 1. Distribution anatomique de la nociception et de la douleur. Le terme nociception se réfère à la transmission d'une afférence nociceptive issue d'une activation de nocicepteurs vers la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus et d'autres aires cérébrales. La perception d'une douleur, en revanche, résulte de l'activité des réseaux thalamo-corticaux, qui traitent les afférences des voies de la douleur (*Adapté de* : Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council, 2009).

Lorsqu'on évoque le concept de douleur, des distinctions peuvent être faites à différents niveaux. Premièrement, on peut distinguer la douleur somatique de la douleur viscérale. L'origine de la *douleur somatique* se situe dans les couches superficielles de la peau (épiderme) ou dans les tissus profonds tels que les tendons ou les muscles. Lorsque la douleur émane des organes internes, elle est qualifiée de *douleur viscérale*. Les viscères disposent de nocicepteurs mécaniques, qui sont sensibles à la distension, ainsi que de nocicepteurs chimiques. Par contre, certains types de nocicepteurs paraissent être totalement absents des viscères. Par exemple, l'incision d'un viscère ou une brûlure appliquée sur un viscère ne provoque pas de douleur (Bernard, 2009).

Une distinction peut également être faite entre la douleur épicrotique et la douleur protopathique. La *douleur épicrotique* est une douleur aiguë, à début et à fin brusque. Une piqûre est classiquement considérée comme une douleur épicrotique. Cette douleur est discriminative et bien localisée. Elle résulte d'une activation des fibres nociceptives A δ à conduction rapide (voir paragraphe 1.2.1.2). La *douleur protopathique* consiste en une douleur mal définie, sourde et diffuse. Elle est peu localisatrice et à début progressif. La douleur protopathique peut avoir un retentissement psychologique sur la personne, due à sa durée. Elle résulte d'une activation des fibres nociceptives C à conduction lente (voir paragraphe 1.2.1.2).

On distingue également la douleur aiguë de la douleur chronique. Par *douleur aiguë* on entend la présence d'une douleur consécutive à une lésion tissulaire (induite par stimulation, traumatisme ou intervention chirurgicale). La douleur aiguë est habituellement transitoire et disparaît dès lors que la cause de cette douleur est supprimée. Elle peut être considérée comme un signal d'alarme, essentiel au système de défense de notre corps. En effet, elle fournit un avertissement rapide au système nerveux afin d'initier une réponse motrice dans le but de minimiser le dommage physique. En revanche, plus cette douleur aiguë persiste, plus elle risque de devenir chronique. L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur définit la *douleur chronique* comme une douleur qui persiste depuis plus de trois mois ou au-delà du délai prévu de guérison après une blessure ou une maladie. C'est donc une douleur persistante ou récurrente, pas ou peu soulagée par un traitement. Elle est susceptible d'entraîner une "détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne, au domicile comme à l'école ou au travail" (International Association for the Study of Pain (IASP), 2011). La douleur chronique peut être considérée comme une maladie dans la mesure où elle n'a aucune fonction de protection ou d'alarme et où elle est dans la majorité des cas non-attribuable à des causes spécifiques telles qu'un traumatisme ou une intervention chirurgicale. En Europe la prévalence de douleurs chroniques atteint 20%. Selon l'Institut UPSA de la douleur (2010), la prévalence de douleurs chroniques augmente avec l'âge. En effet, 50 % des personnes âgées vivant à

domicile souffrent de cette pathologie. Ce pourcentage peut s'accroître à 80% lorsque les personnes vivent en institution et 83% lorsqu'ils sont en fin de vie.

Enfin, trois dimensions intervenant dans la perception de la douleur peuvent être distinguées (R. Melzack, Casey, KL., 1968) :

- Une dimension *sensori-discriminative* qui permet d'analyser et de coder rapidement la localisation, l'intensité et la durée d'une stimulation douloureuse.
- Une composante *affectivo-émotionnelle* qui permet d'attribuer à cette stimulation son caractère désagréable. Cette composante peut également être associée aux modifications de l'affecte et du comportement consécutives à une stimulation douloureuse.
- Une dimension *cognitive* qui, quant à elle, fait référence aux processus mentaux (e.g., mémorisation, anticipation) mis en jeu lors d'une sensation douloureuse et qui sont susceptibles de l'influencer.

1.2 LES VOIES DE LA TRANSMISSION SOMATOSENSORIAELLE / NOCICEPTIVE

La perception d'une stimulation somatosensorielle, nociceptive ou non, résulte de l'activation de récepteurs cutanés qui ont des projections vers les aires corticales. Le codage des différentes dimensions intervenant dans la perception de cette stimulation est ensuite réalisé dans ces aires corticales (Figure 2).

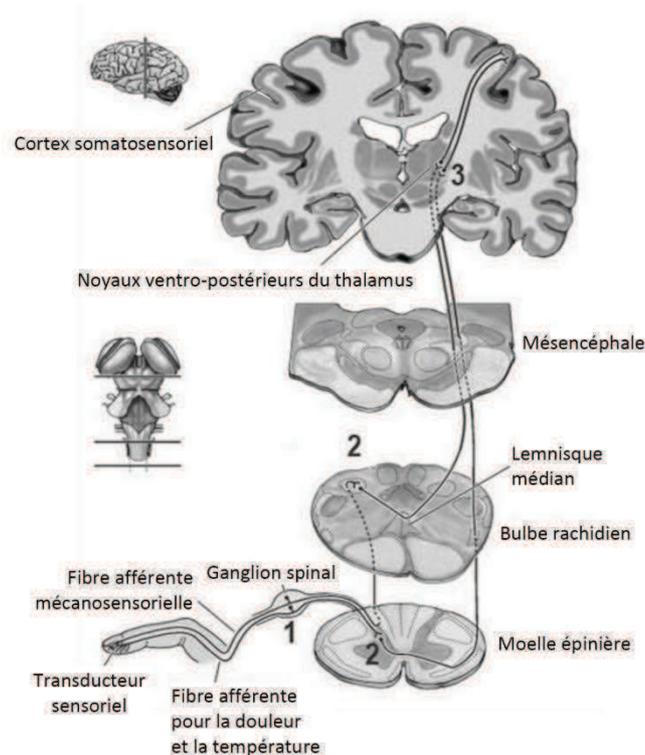


Figure 2. Les voies ascendantes de la douleur. (Adapté de : *Neuroscience*, 3e édition, Purves, 2004).

On compte trois relais synaptiques dans la voie somatosensorielle qui achemine les afférences somatiques du corps. L'innervation des différentes zones du visage présente un schéma différent qui sera décrit plus bas :

- Le neurone de premier ordre, ou "protoneurone", est aussi appelé neurone afférent primaire. Le corps cellulaire du protoneurone se situe dans la racine dorsale de la moelle épinière. Il achemine les potentiels d'actions des récepteurs cutanés et des propriocepteurs jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière, où il entre en contact synaptique avec un second neurone (1^{er} relais synaptique, au niveau médullaire).
- Le corps cellulaire du neurone de second ordre, ou "deutoneurone", est situé dans l'apex (lames I et II) de la moelle épinière. Son axone va croiser la ligne médiane de la moelle épinière et se projeter dans le thalamus où il entrera en contact synaptique avec un troisième neurone (2^e relais synaptique, au niveau thalamique).

- Le neurone de troisième ordre est localisé dans la région ventrale postérolatérale du thalamus. L'ensemble des neurones de troisième ordre présente une organisation somatotopique et acheminent les potentiels d'action au cortex somatosensoriel et aux aires cérébrales associatives (3^e relai synaptique, au niveau cortical).

Les voies sensibles du visage diffèrent de celles des autres zones corporelles. En effet, l'innervation du visage est répartie selon trois branches distinctes du nerf trijumeau (nerf crânien V). Les trois branches du nerf trijumeau convergent vers le ganglion de Gasser où elles se fondent en une branche unique à projection directe dans le tronc cérébral (Figure 3). Les axones du nerf trijumeau établissent un relai synaptique avec le complexe sensitif du trijumeau dans le bulbe rachidien du tronc cérébral. Les axones du complexe sensitif vont croiser la ligne médiane du tronc cérébral et se projeter dans les noyaux ventro-postéro-médian et postérieur du thalamus. Les noyaux du thalamus ont ensuite des projections axonales vers les noyaux gris centraux et différentes aires corticales.

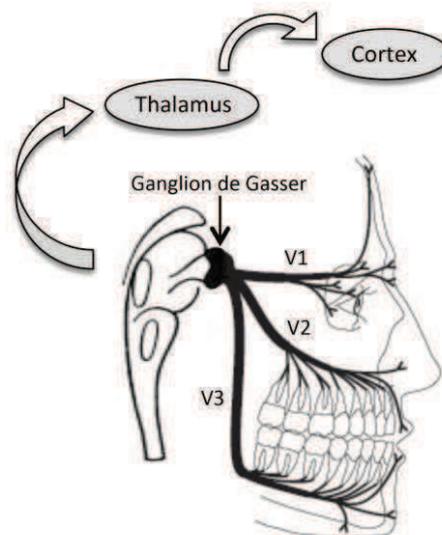


Figure 3. La voie trigéminal de la douleur. Branche ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3) du nerf trijumeau. (Adapté de : Villanueva, 2002).

1.2.1 Anatomie et propriétés des récepteurs cutanés et des fibres sensorielles primaires

La peau est innervée par différents types de fibres sensorielles myélinisées et non-myélinisées véhiculant les afférences somatosensorielles et/ou nociceptives (Figure 4).

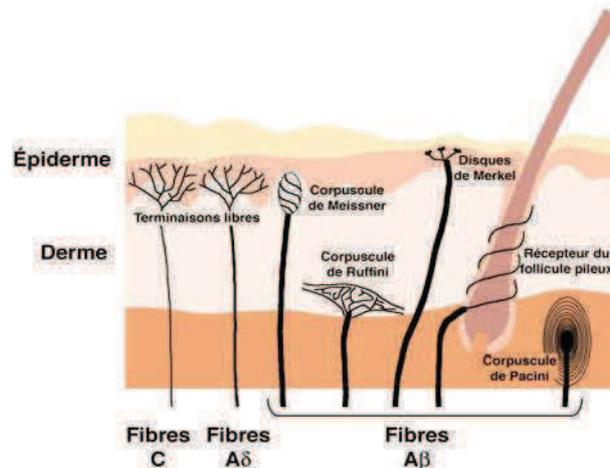


Figure 4. Vue schématique du système nerveux sensoriel de la peau.
(Source : D. Le Bars, Willer JC., 2004).

1.2.1.1 Les fibres A α et A β

Les fibres A α et A β sont des fibres sensorielles non-nociceptives et de ce fait peu étudiées dans le cadre de la recherche sur la douleur.

Les fibres A α sont fortement myélinisées. Elles ont un diamètre compris entre 13 et 22 μm et une vitesse de conduction allant de 70 à 120 m/sec. Ces fibres sont reliées à des propriocepteurs qui se situent au niveau des fuseaux musculaires et des tendons de Golgi.

Les fibres A β sont également fortement myélinisées. Elles ont un diamètre pouvant aller de 8 à 13 μm et une vitesse de conduction de 30 à 70 m/sec. Les fibres A β sont reliées à des mécanorécepteurs à seuil d'activation bas. Précisément, il s'agit de récepteurs au toucher, à la vibration et à la pression. Au niveau de la peau velue, les mécanorécepteurs sont moins nombreux que dans la peau glabre. En revanche, dans la peau velue on trouve des mécanorécepteurs à adaptation rapide innervant les follicules pileux.

1.2.1.2 Les fibres C et A δ

Les récepteurs périphériques de la douleur, ou "nocicepteurs", sont des terminaisons libres qui constituent des arborisations plexiformes dans l'épiderme, les tissus musculaires et articulaires. Ils se caractérisent par un seuil d'activation élevé et la capacité à coder l'intensité du stimulus. De plus, les nocicepteurs ont la capacité de sensibilisation. En effet, une répétition de stimulations nociceptives engendre une diminution du seuil d'activation du nocicepteur et une augmentation de sa fréquence de décharge. On distingue les nocicepteurs associés aux fibres A δ faiblement myélinisées et les nocicepteurs associés aux fibres C non-myélinisées. Les fibres A δ ont une vitesse de conduction de 4 à 30 m/sec alors que les fibres C ont une vitesse de conduction n'allant que de 0.4 à 2 m/sec (Koltzenburg & Scadding, 2001).

a. Les récepteurs

La réponse à une lésion tissulaire se fait par l'activation de récepteurs situés sur les terminaisons libres des fibres nociceptives. Ces récepteurs sont des canaux ioniques voltage-dépendants qui, en dépolarisant les fibres, vont être à l'origine des potentiels d'action (PA) transmis le long des voies nociceptives décrites plus haut. On dénombre un grand nombre de types de récepteurs caractérisés essentiellement par une sélectivité à différentes intensités de stimulation, aussi bien dans la dimension thermique que mécanique ou chimique. Ainsi les récepteurs TRPV1, TRPV3 et TRPV4, situés sur des fibres C, ont des seuils d'activation thermique de 43°C, 32°C et 24°C, respectivement. Les fibres C portent, en outre, des récepteurs TRP1A et des canaux sodiques TTX-R Nav1.8, qui soutiennent le codage de stimuli froids nociceptifs intenses. Les récepteurs TRPM8, quant à eux, ont une plage de codage thermique comprise entre 8° et 28°C. Ces récepteurs sont situés principalement sur les fibres A δ (Bautista et al., 2007; Colburn et al., 2007; Dhaka et al., 2007). Les récepteurs TRP1A, TRPV2, TRPV4, TRPP et ASIC3 seraient susceptibles d'intervenir dans le codage de stimuli mécaniques nociceptifs. Or, le mécanisme de la transduction de stimuli mécaniques reste à ce jour mal connu. Les fibres nociceptives sont donc porteuses de plusieurs types de récepteurs, ce qui leur confère un caractère polymodal. Certains récepteurs sont également polymodaux. Les récepteurs TRPV2, par

exemple, interviennent à la fois dans le codage de stimuli nociceptifs thermiques (seuil d'activation : 53°C) et dans le codage de stimuli nociceptifs mécaniques. Ces récepteurs sont situés sur les fibres C et les fibres A δ . De même, certains récepteurs (i.e., TRPV1, TRP1A et ASIC) sont non seulement sensibles à des stimuli thermiques ou mécaniques, mais également à un grand nombre des molécules chimiques libérées ou synthétisées lors d'une lésion tissulaire et d'une inflammation (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009). L'action de ces molécules peut être directe lorsqu'elles agissent sur les canaux ioniques, ou indirecte *via* une transduction chimique intracellulaire.

b. Activation des fibres nociceptives

Parmi les fibres A δ , on distingue les fibres A δ de type I et les fibres A δ de type II. Alors que des stimuli mécaniques intenses activent les deux sous-types de fibres, les fibres A δ de type I et de type II se différencient par leur seuil d'activation thermique, leur sensibilité à la capsaïcine¹ et la localisation de leurs terminaisons libres. Ainsi, les nocicepteurs des fibres A δ de type I sont activés par des stimuli thermiques très chauds (> 53°C), ils sont insensibles à la capsaïcine et ils se situent dans la peau glabre et la peau velue. Les terminaisons libres des fibres A δ de type II, en revanche, ont un seuil d'activation plus bas (environ 45°C), elles sont sensibles à la capsaïcine et se situent uniquement dans la peau velue. Il a été suggéré que les fibres A δ de type I répondent également à des stimulations froides nociceptives. Ainsi le caractère polymodal des fibres A δ de type I (i.e., activation par des stimuli chauds et froids nociceptifs) pourrait expliquer l'impression paradoxale de brûlure ressentie lors de l'exposition au froid nociceptif.

Les nocicepteurs associés aux fibres C sont préférentiellement situés au niveau musculaire, tendineux et articulaire, mais ils sont également nombreux au niveau cutané. Ils peuvent être polymodaux ou silencieux. Les nocicepteurs C polymodaux répondent à la fois à des stimulations thermiques intenses (< 8°C et > 40°C), à une déformation mécanique, un étirement excessif, une torsion ou une hyper-compression et à des substances chimiques résultant d'une anaérobie

¹La capsaïcine est un agoniste des récepteurs TRPV1. Ainsi, la sensibilité d'une fibre sensorielle à la capsaïcine indique la présence de tels récepteurs sur ses terminaisons libres.

métabolique prolongée ou d'une ischémie. Les nocicepteurs silencieux, insensibles à des stimuli nociceptifs aigus, sont, quant à eux, sensibilisés par un processus inflammatoire (Schaible & Schmidt, 1985; von Banchet, Petrow, Brauer, & Schaible, 2000). Lorsqu'ils sont sensibilisés, ils deviennent réactifs à des stimuli thermiques ou mécaniques (Handwerker, 1991; Meyer, Davis, Cohen, Treede, & Campbell, 1991). Ces nocicepteurs silencieux représentent 10 à 20% des fibres C de la peau, des viscères et des articulations (Guirimand, 2003).

Une stimulation thermique intense appliquée sur la peau velue entraîne successivement une activation des fibres C, puis des fibres A δ . En effet, les fibres A δ , répondant à des températures plus élevées que les fibres C, seront activées plus tardivement avec l'augmentation progressive de la température cutanée. Cependant, la vitesse de conduction des fibres A δ est environ dix fois supérieure à celle des fibres C. La première sensation perçue est ainsi celle associée aux fibres A δ . Elle correspond à une douleur très brève (piqûre) et bien localisée. La sensation associée à l'activation des fibres C est perçue dans un second temps (Basbaum & T., 2000; Julius & Basbaum, 2001). Il s'agit d'une douleur plus diffuse et sourde, perçue comme une brûlure plus durable. La première sensation de piquûre correspond donc à l'activation de nocicepteurs qui se fait de façon plus tardive que celle à l'origine de la sensation de brûlure, mais dont la transmission au cerveau a été plus rapide.

Comme évoqué précédemment, les nocicepteurs C peuvent également être activés de manière indirecte par un phénomène qualifié d'inflammation neurogène. Une lésion tissulaire entraîne la libération de substances algogènes endogènes qui activent les terminaisons libres associées aux fibres C et qui ont un effet précis sur la nociception (Tableau 1).

Tableau 1. Principaux médiateurs chimiques intervenant dans l'inflammation neurogène.

Médiateur	Origine	Douleur	Action sur les nocicepteurs C
K+	Cellules lésées	++	Excitation
5-HT	Plaquettes sanguines	++	Excitation
Bradykinine	Kininogèneplasmaticque (kallikréine)	+++	Excitation
Histamine	Mastocytes	+	Sensibilisation
Prostaglandines	Acide arachidonique	+ -	Sensibilisation
Leucotriènes	Acide arachidonique	+ -	Sensibilisation
Substance P	Afférences primaires	+ -	Sensibilisation

K+ : Potassium, 5-HT : Sérotonine, + - : peu douloureux, ++ : douloureux, +++ : très douloureux.

Les médiateurs chimiques intervenant dans l'inflammation neurogène sont nombreux (Figure 5). Ils proviennent directement des cellules endommagées, sont synthétisés directement dans la zone (péri-)lésionnelle ou sont acheminés par épanchement du plasma et migration des leucocytes.

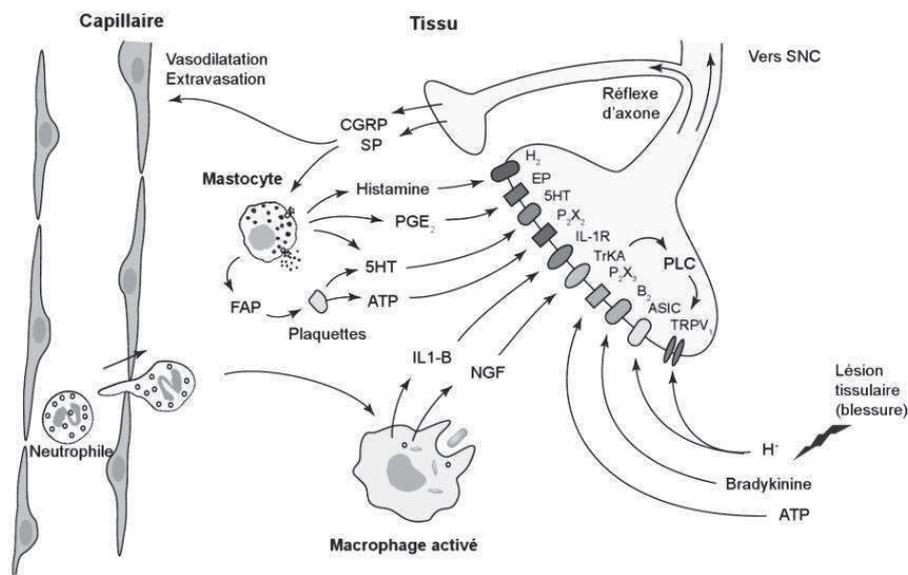


Figure 5. Représentation schématique du processus d'inflammation neurogène (Source : Richard et al., 2013).

Après une destruction tissulaire, une libération de potassium (K⁺), d'hydrogène (H⁺) et d'adénosine triphosphate (ATP) s'opère par exocytose. Le K⁺ et l'H⁺ vont activer directement les canaux ioniques

des nocicepteurs, alors que l'ATP dépolarise les nocicepteurs en activant les canaux dépendant de l'ATP.

Certaines substances vont activer les nocicepteurs chémo-sensibles en modifiant leur perméabilité aux ions des canaux membranaires, résultant en une sensibilisation des nocicepteurs et en une modification de leur réponse. Ces médiateurs chimiques sont la sérotonine (5-HT), les leucotriènes, les prostaglandines et les cytokines. Les provenances de ces substances sont diverses. En effet, la 5-HT est sécrétée par les plaquettes sanguines. Les leucotriènes, prostaglandines et cytokines sont synthétisées à partir d'acide arachidonique. L'acide arachidonique est produit par phospholipase de la bradykinine qui a été libérée par les tissus environnants à la lésion. La libération de cytokines va, en outre, être à l'origine de l'augmentation de la synthèse du facteur de croissance, qui intervient, avec les autres molécules libérées, dans la persistance de la douleur et l'apparition d'une hyperalgésie secondaire.

L'activation des fibres C va non seulement résulter en la propagation des PA vers la moelle épinière (ME), mais également entraîner la conduction de PA dans le sens antidromique vers les autres terminaisons libres de la même fibre, et donc vers les tissus sains adjacents à la lésion. Ce phénomène, appelé "réflexe d'axone", entraîne une libération des neuropeptides algogènes Substance P et calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) en périphérie de la zone lésionnelle. La libération de substance P entraîne une dégranulation des mastocytes. Cette dégranulation va entraîner la libération d'histamine qui sensibilise les nocicepteurs environnants. Le CGRP, quant à lui, est à l'origine d'une vasodilatation locale qui produit un œdème. L'œdème favorise à son tour la libération de bradykinine qui dépolarise de manière directe les nocicepteurs C.

Ces mécanismes biochimiques complexes agissent ainsi à deux niveaux sur les nocicepteurs, à savoir par une activation directe de ces derniers et par une sensibilisation d'autres nocicepteurs C en abaissant leur seuil d'activation.

c. Activation des fibres non-nociceptives

Nous avons vu dans la section précédente que les afférences nociceptives proviennent exclusivement des fibres A δ et C. En revanche, l'ensemble des fibres A δ et C ne répond pas exclusivement à des stimuli nociceptifs. Certains récepteurs des fibres A δ répondent à des stimulations thermiques non-douloureuses de moins de 28°C. Les fibres C portent également différents types de récepteurs non-nociceptifs. Certains récepteurs sont thermiques ou tactiles et répondent, respectivement, à des stimulations dont la température est comprise entre 30 et 50°C et à de légères caresses de la peau. Les récepteurs sympathiques des fibres C, impliqués dans la vasoconstriction et la sudomotricité, sont également non-nociceptifs et peuvent être activés par des changements de la température cutanée.

Dans des conditions particulières, des récepteurs au froid peuvent être activés par un stimulus chaud. Par exemple, en parcourant une surface cutanée avec une épingle froide, on peut localiser une zone précise qui contient un récepteur sensible au froid. Lorsqu'on applique une épingle ayant une température de 45°C sur cette même zone, on active le récepteur sensible au froid. Ceci provoque une sensation froide chez le sujet. Cette sensation froide est qualifiée de "froid paradoxal" (Long, 1977) et correspond à une sensation qui est déterminée par le récepteur activé et non par le stimulus.

d. Répartition des fibres A δ et C

L'innervation de la peau compte en moyenne 200 terminaisons libres par cm². Bien que variable d'un territoire à l'autre, la répartition des nocicepteurs est relativement homogène au niveau cutané (Guirimand & Le Bars, 1996). Des terminaisons libres de fibres A δ et C se situent également au niveau de l'adventice des vaisseaux sanguins de petite taille, du tissu connectif des muscles, des ligaments et du périoste (Andres, von Düring, & Schmidt, 1985). Il a été suggéré que la densité de ces terminaisons libres était la plus élevée au niveau de la cornée, de la pulpe dentaire, de la peau et les muqueuses de la tête, de la peau des doigts, de la plèvre pariétale et du péritoine (Usunoff, 2006).

Les terminaisons libres des fibres C sont généralement plus largement distribuées que celles de fibres A δ , empêchant ainsi une localisation précise du stimulus (Mense, 2008). En revanche, la densité des fibres C est plus importante que celle des fibres A δ (Messlinger, 1996). Elles représentent près de 80% des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales.

1.2.2 Anatomie des voies sensorielles ascendantes

1.2.2.1 La jonction radiculo-médullaire

Les fibres sensorielles nociceptives intègrent la ME au niveau des ganglions de la racine dorsale. Les fibres A δ et C se divisent en des branches ascendante et descendante. Ces branches progressent dans le sens rostral (i.e., ascendant) et caudal (i.e., descendant) sur plusieurs segments médullaires (i.e., 1 à 6 segments) dans la substance blanche dorsolatérale, appelée faisceau de Lissauer (e.g., Carlstedt, 2004; Ranson, 1913). Les branches des fibres A δ et C ont des projections axonales vers les couches superficielles de la corne postérieure de la ME, essentiellement vers les lames I et II de Rexed. Les fibres A δ se projettent en outre sur la lame V (Figure 6A). Les principaux neurotransmetteurs en jeu à ce niveau médullaire sont la substance P et le glutamate, libérés par les fibres A δ et C dans l'espace synaptique. La quantité de neuromédiateurs libérés est fonction de l'intensité de la stimulation douloureuse. Après libération, ces neurotransmetteurs se fixent sur les récepteurs membranaires spécifiques des neurones nociceptifs post-synaptiques. La fixation des neurotransmetteurs sur les récepteurs déclenche une salve de PA.

1.2.2.2 Les neurones spinaux

Dans la corne postérieure de la ME, les fibres A δ et C vont donc faire synapse avec des neurones nociceptifs. Ces neurones nociceptifs post-synaptiques peuvent être spécifiques ou non-spécifiques. Les neurones nociceptifs spécifiques sont exclusivement activés par des stimuli nociceptifs, mécaniques ou thermiques. Les neurones nociceptifs non-spécifiques, y répondent de manière

préférentielle mais non exclusive et peuvent donc être activés par des stimuli non-nociceptifs également.

Les neurones nociceptifs spécifiques ont un champ récepteur de petite taille. Leur réponse s'accroît avec l'intensité de la stimulation, traduisant un codage de l'intensité de la stimulation. Les afférences périphériques des neurones nociceptifs spécifiques proviennent exclusivement des fibres A δ et C.

Le champ récepteur des neurones nociceptifs non-spécifiques, ou "neurones de convergence", présente un gradient de sensibilité. En effet, dans la partie centrale du champ récepteur, tout type de stimulus (i.e., nociceptif ou non) peut activer le neurone. En revanche, dans la zone périphérique du champ récepteur, seuls les stimuli nociceptifs déclenchent une activité neuronale. Notons que l'application d'un stimulus non-nociceptif sur un territoire donné n'activera qu'un nombre restreint de neurones, à savoir les neurones dont le centre du champ excitateur est situé sur ce territoire. Compte tenu du recouvrement des champs récepteurs, un stimulus nociceptif appliqué sur ce même territoire activera non seulement ces mêmes neurones, mais également les neurones dont la périphérie du champ récepteur se situe sur ce territoire.

1.2.2.3 Les voies spinales ascendantes

Les axones des neurones nociceptifs spécifiques et non-spécifiques croisent la ligne médiane de la ME ("décussation") pour constituer le faisceau spino-thalamique (FST) (Schwark, Tennison, & Ilynsky, 1997). On distingue deux voies ascendantes émanant du FST : la voie néo-spino-thalamique (ou "latérale"), formée par les axones des neurones nociceptifs spécifiques, et la voie paléo-spino-réticulo-thalamique (ou "médiane"), formée par les axones des neurones nociceptifs non-spécifiques.

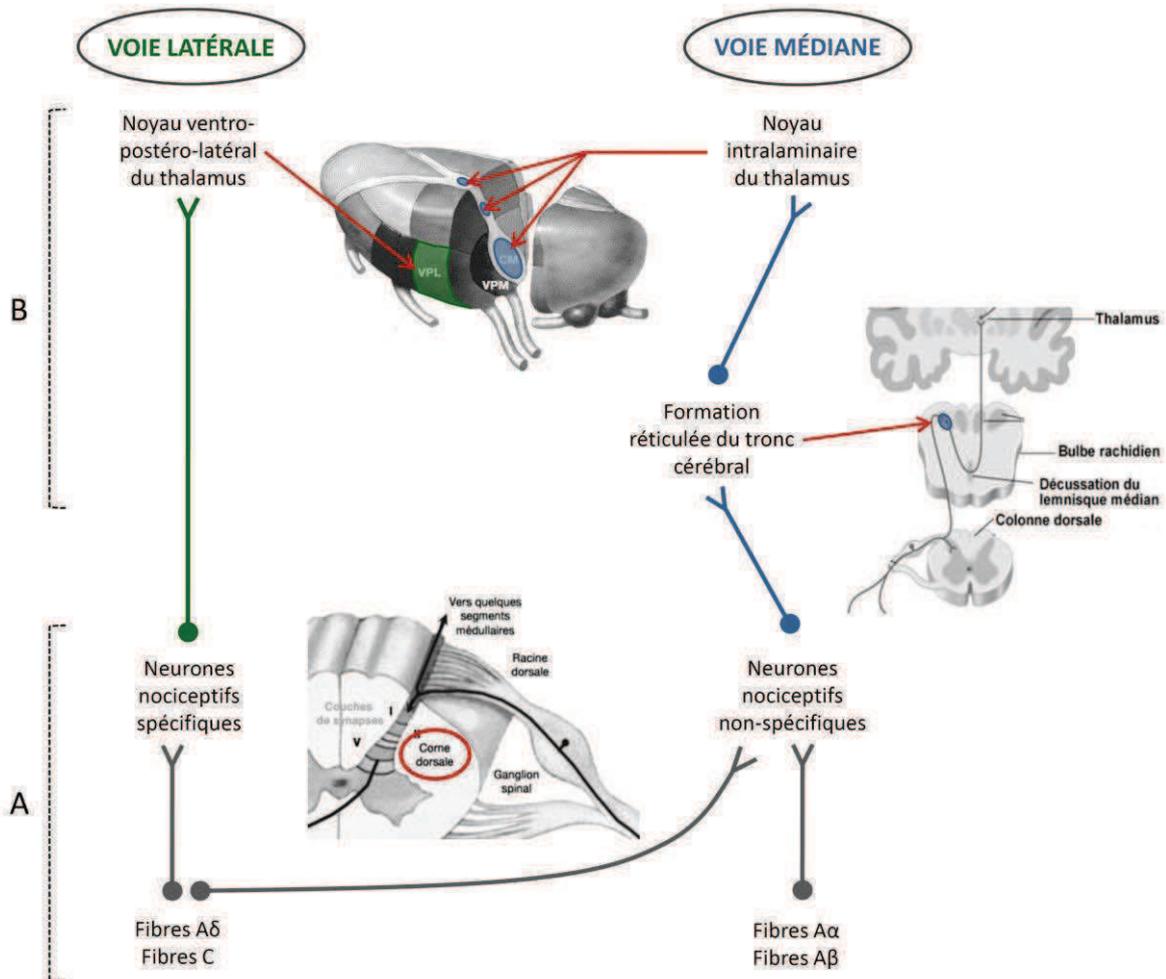


Figure 6. Représentation schématique des voies néo-spino-thalamique (latérale) et paléo-spino-réticulo-thalamique (médiane). **A:** Jonction radiculo-médullaire. Premier relai synaptique dans la corne dorsale de la moelle épinière entre les fibres sensorielles afférentes et les neurones nociceptifs. **B:** Voies nociceptives cérébrales. Deuxième relai synaptique entre les axones formant la voie médiane et des noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral. Puis, deuxième et troisième relai synaptiques dans le thalamus, pour les voies latérale et médiane, respectivement.

1.2.2.4 Les voies nociceptives cérébrales

Les voies latérale et médiane se projettent sur des structures supra-spinales différentes. La voie latérale a des projections sur le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus. Il s'agit d'une voie à conduction rapide. La voie médiane, quant à elle, comporte un relais supplémentaire au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral. De la formation réticulée, elle se projette dans les noyaux intralaminaires du thalamus. La voie médiane est une voie à conduction lente. Les noyaux de la formation réticulée, dont le noyau gigantocellulaire et le subnucleus reticularis dorsalis, sont

également impliqués, par des boucles de rétroaction spino-réticulo-spinales, dans le contrôle de la douleur et la réponse comportementale consécutive à l'application d'un stimulus nociceptif (Figure 6B).

1.2.3 La "Pain Matrix"

Le thalamus a de nombreuses afférences somatosensorielles et/ou nociceptives issues des voies néo-spino-thalamique et paléo-spino-réticulo-thalamique. De plus, il a de nombreuses projections vers d'autres aires cérébrales, ce qui fait de lui un relais important dans les voies de la nociception.

Le thalamus VPL, associé au faisceau latéral, a des afférences somatotopiquement organisées et des projections sur le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2). Ce sont les neurones du thalamus VPL qui sous-tendent la composante sensori-discriminative de la nociception. Les noyaux intralaminaires du thalamus, associés à la voie médiane, projettent, quant à eux, sur de nombreuses aires corticales qui seront impliquées dans l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur.

Les régions cérébrales qui reçoivent des projections du thalamus sont considérées comme formant la "Pain Matrix" (Figure 7), c'est-à-dire un réseau d'aires cérébrales à travers lequel la douleur est générée à partir de la nociception (Tracey & Mantyh, 2007).

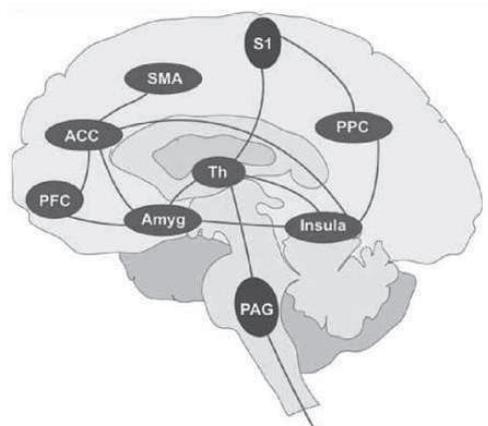


Figure 7. Aires cérébrales de la Pain Matrix (Source : May, 2006).

PFC : Cortex préfrontal, **ACC** : Cortex cingulaire antérieur, **SMA** : Aire motrice supplémentaire, **Amyg** : Amygdale, **Th** : Thalamus, **S1** : Cortex somatosensoriel primaire, **PAG** : Substance grise périaqueducale, **PPC** : Cortex pariétal postérieur.

Des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou en tomographie par émission de positons (TEP) ont montré que l'amplitude des réponses neuronales des structures appartenant à la Pain Matrix peut prédire l'intensité de la douleur perçue (Bornhovd et al., 2002; Buchel et al., 2002; Coghill, Sang, Maisog, & Iadarola, 1999; Derbyshire et al., 1997; Porro, Cettolo, Francescato, & Baraldi, 1998; Tolle et al., 1999). Ces résultats sont corroborés par des études électrophysiologiques (i.e., électroencéphalographie, magnétoencéphalographie) qui ont montré que l'amplitude des potentiels et des champs magnétiques évoqués est corrélée à l'intensité de la stimulation et à l'intensité de la douleur perçue (Arendt-Nielsen, 1994; Beydoun, Morrow, Shen, & Casey, 1993; Mouraux, Guerit, & Plaghki, 2003; Ohara, Crone, Weiss, Treede, & Lenz, 2004; Plaghki, Delisle, & Godfraind, 1994; Timmermann et al., 2001).

1.2.3.1 Le noyau de la Pain Matrix

Les aires cérébrales qui sont considérées comme le noyau de la Pain Matrix sont le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'insula et le S1 et S2.

Le CCA ne serait pas impliqué dans le codage de l'intensité du stimulus, mais dans les réactions affectives et les processus cognitifs mis en jeu par une stimulation douloureuse. Certains auteurs (Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000) suggèrent une distribution des réponses affectives à la douleur dans l'ensemble du CCA, c'est à dire dans ses parties antérieure, moyenne et postérieure. De même, une "spécialisation" du CCA caudal pour les aspects cognitivo-attentionnels de la perception de la douleur semble avérée (Davis, Taylor, Crawley, Wood, & Mikulis, 1997; Derbyshire, Vogt, & Jones, 1998; Rainville et al., 1999). Plus précisément, le CCA ferait partie d'un réseau attentionnel de la douleur, mettant en jeu notamment le déplacement de l'attention vers le stimulus nociceptif (Aire de Brodmann 24) et l'attention soutenue ou l'attention volontairement dirigée vers le site de stimulation (Aire de Brodmann 32) (Peyron et al., 1999). De plus, l'activité du CCA ne serait pas uniquement associée à la véritable perception de la douleur mais également à la représentation d'une expérience douloureuse (Porro et al., 2002) et à l'observation d'autrui recevant une stimulation douloureuse (Singer et al., 2004). Enfin, l'activité du CCA peut également refléter la

préparation des réponses motrices à la douleur. En effet, il a été montré que, suite à une lésion du CCA, la présentation de stimuli nociceptifs ne déclenche plus de comportements d'évitement marqués (Corkin & Hebben, 1981; Foltz & White, 1968, 1962; Hurt & Ballantine, 1973).

Une activation de l'insula antérieure et du S2 a également été trouvée de manière consistante dans la quasi-totalité des études sur la douleur. En effet, une activation de l'insula antérieure a été observée en réponse à différents types de stimulations, telle que l'application de stimuli thermiques nociceptifs (Casey et al., 1994; Minoshima, Morrow, Koeppe, & Casey, 1995) ou l'injection sous-cutanée d'éthanol (Hsieh et al., 1996). Son activation a également été observée lors de crises de migraine (Huang, Wang, & Lin, 2010) ou de douleurs faciales atypiques (Derbyshire et al., 1994). Les chercheurs semblent s'accorder sur une implication particulière de la partie postérieure, ou "granulaire", de l'insula dans la distinction de la douleur d'autres sensations somatiques (Greenspan, Lee, & Lenz, 1999; Isnard, Magnin, Jung, Mauguier, & Garcia-Larrea, 2011; Oertel et al., 2012). De plus, l'insula et le S2 semblent impliqués dans la discrimination d'intensités de stimulation. Coghill et al. (1999) ont effectivement montré que l'activité de ces structures augmente avec l'intensité des stimuli chauds nociceptifs. Une activation directe de l'insula ou du S2 a également permis de montrer leur implication dans la perception de la douleur. En effet, dans le cas de l'épilepsie, par exemple, une activation directe par des électrodes intracrâniennes (Ostrowsky et al., 2002) ou la survenue d'une crise dont le foyer se situe dans ces structures (Charlesworth, Soryal, Smith, & Sisodiya, 2009; Isnard, Guenot, Sindou, & Mauguier, 2004) donne lieu à une sensation douloureuse. Une perturbation de la perception de la douleur suite à une lésion de l'insula confirme l'implication de cette structure dans le circuit de la douleur. En effet, suite à une lésion insulaire on observe une augmentation des seuils de douleur (Greenspan et al., 1999; Greenspan & Winfield, 1992). Toutefois, Starr et al. (2009) ont récemment rapporté que des patients avec une lésion insulaire ont conservé leur capacité à percevoir et à évaluer la douleur. Ce constat a conduit les chercheurs à conclure qu'une expérience subjective de la douleur n'implique pas nécessairement l'insula.

Bien que S1 soit presque systématiquement cité parmi les régions cérébrales constituant le noyau de la Pain Matrix, les résultats des différentes études en imagerie fonctionnelle ne sont pas toujours concordants. En effet, certains auteurs montrent une augmentation du flux sanguin dans S1 suite à une stimulation douloureuse, alors que d'autres observent une absence de modification, voire une diminution du flux sanguin consécutive à l'application d'un stimulus nociceptif (Apkarian et al., 1992; Derbyshire et al., 1997; Jones, Brown, Friston, Qi, & Frackowiak, 1991; Peyron et al., 1999; Xu et al., 1997). Cependant, les discordances entre ces résultats peuvent être liées à la surface de la zone cutanée stimulée dans les différentes études. La surface de stimulation moyenne dans les études ayant montré une augmentation de l'activité dans S1 était d'environ 163 cm² (e.g., pied/main plongé(s) dans l'eau), comparé à une surface de 64 cm² dans les études qui n'ont pas observé d'activation dans S1 (Peyron et al., 2000). La sommation spatiale s'avère ainsi être un facteur crucial pour augmenter la probabilité d'observer des changements hémodynamiques au niveau de S1 suite à l'application d'un stimulus nociceptif. Une implication de S1 dans les aspects sensoriels du traitement de l'information nociceptive semble confirmée par la mise en évidence d'une corrélation entre l'activité dans S1 et l'intensité de la stimulation douloureuse (Duncan et al., 1994). Enfin, l'activité de cette structure est également associée aux aspects attentionnels de la nociception (e.g., Desmedt, Huy, & Bourguet, 1983; Garcia-Larrea, Bastuji, & Mauguier, 1991; Mima, Nagamine, Nakamura, & Shibasaki, 1998). Par exemple, l'attention sélective portée sur un stimulus nociceptif a été décrite comme augmentant considérablement l'activité dans S1 par rapport à une condition contrôle (Rainville et al., observations non publiées).

1.2.3.2 Autres régions cérébrales associées à la nociception

D'autres régions cérébrales répondant à des stimulations douloureuses ont été identifiées, bien qu'elles ne soient pas considérées comme constituant le *noyau* de la Pain Matrix. Parmi ces aires cérébrales on peut citer les régions préfrontales et pariétales postérieures, le striatum, le cervelet, la substance grise périaqueducule et l'aire motrice supplémentaire.

Les régions préfrontales et pariétales postérieures ont fréquemment été décrites comme soutenant les fonctions attentionnelles et exécutives (e.g., Lewin et al., 1996; McCarthy, Luby, Gore, & Goldman-Rakic, 1997; Zarah, Aguirre, & D'Esposito, 1999). Leur activation observée suite à une stimulation douloureuse pourrait ainsi traduire la mise en jeu d'aspects cognitifs de la nociception, associée notamment à la localisation et l'encodage des stimuli sur lesquels l'attention a été portée (Peyron et al., 1999). Les régions frontales et pariétales postérieures semblent également avoir un rôle prépondérant dans la dimension affective du traitement des informations nociceptives. Des études de cas pathologiques ont, par exemple, montré qu'une lésion des lobes frontaux ou pariétaux induit une asymbolie à la douleur chez ces patients. Précisément, ces patients ne ressentent plus la composante affective, normalement désagréable, de la douleur, mais ils continuent de percevoir les autres aspects, notamment sensoriels, des stimuli nociceptifs (Hecaen & de Ajuriaguerra, 1950; Schilder & Stengel, 1931; Valenstein, 1980).

Des régions cérébrales habituellement impliquées dans les fonctions motrices ont également présenté des changements hémodynamiques en réponse à une stimulation douloureuse, bien que de manière moins concordante. Certaines études ont, par exemple, montré que le flux sanguin du noyau caudé, du cervelet et de l'aire motrice supplémentaire augmente suite à l'application d'un stimulus nociceptif (Baciu et al., 1999; Casey, Minoshima, Morrow, & Koeppe, 1996). D'autres auteurs, en revanche, ont observé une diminution du flux sanguin de ces régions induite par une stimulation douloureuse (Peyron et al., 1999). Il a été suggéré que les ganglions de la base et le cervelet seraient surtout impliqués dans une forme très basique de codage spatial du stimulus nociceptif (i.e., stimulation de l'hémicorps droit ou gauche). Ces structures interviendraient ensuite dans la génération et l'orientation des comportements défensifs et de retrait face à un stimulus nociceptif (Bingel et al., 2002).

L'activation de la substance grise périaqueducale lors d'une condition de douleur tonique, quant à elle, traduirait l'implication de cette structure dans l'inhibition des voies nociceptives afférentes. En effet, La Cesa et al. (2014) ont récemment montré que l'activité de cette structure observée durant

l'immersion de la main dans de l'eau glacée était positivement corrélée avec le seuil de douleur et négativement avec l'intensité de la douleur perçue.

1.2.3.3 Limites du concept de Pain Matrix

Certains arguments vont à l'encontre du concept d'un réseau d'aires cérébrales spécifiquement impliqué dans la nociception.

Il a par exemple été suggéré que l'activation de l'insula, du CCA, de S1 et de S2 en réponse à une stimulation douloureuse ne soit pas le reflet de la perception consciente d'une stimulation comme étant douloureuse. En effet, une activation de ces régions en réponse à un stimulus électrique intense a été mise en évidence chez des patients dans un état de conscience minimale² (Boly et al., 2008) et, bien que dans une moindre mesure, chez des patients dans un état végétatif³ (Kassubek et al., 2003). Plus encore, il s'avère que l'activation de l'insula et de S2 ne se fasse pas exclusivement pour des stimulations nociceptives. En effet, on constate une augmentation de l'activité dans ces structures pour des stimuli non-nociceptifs (e.g., Coghill et al., 1994) et pour des stimulations olfacivo-gustatives (Faurion et al., 1999; Small et al., 1999). Ces résultats ont récemment été étayés par des études qui ont comparé les réponses cérébrales évoquées par des stimuli nociceptifs, des stimuli somatosensoriels non-nociceptifs, ainsi que des stimuli auditifs et visuels (Mouraux, Diukova, Lee, Wise, & Iannetti, 2011; Mouraux & Iannetti, 2009). L'étude en IRMf de Mouraux et al. (2011) a, par exemple, montré que les réponses hémodynamiques consécutives à des stimulations nociceptives, somatosensorielles, auditives et visuelles sont spatialement indifférenciables au sein de l'insula, du CCA et une grande partie du S2. Des enregistrements unicellulaires corroborent l'hypothèse d'une non-spécificité des régions cérébrales appartenant à la Pain Matrix pour la nociception. En effet, au moins une partie de neurones dits spécifiquement nociceptifs est susceptible de répondre également à des stimulations d'autres modalités sensorielles, tels que des

²L'état de conscience minimale (ou « état pauci-relationnel ») est un état de conscience altérée, défini par une ouverture des yeux avec une conscience "partielle" possible, mais de manière insuffisante pour que puisse s'établir une communication fonctionnelle. On peut observer certains gestes non-réflexes, notamment une poursuite visuelle.

³L'état végétatif est un état de conscience altérée, défini par une ouverture spontanée des yeux, mais sans conscience. Certains mouvements réflexes sont possibles, tels que des mouvements oculaires, mais sans poursuite visuelle.

stimuli visuels menaçants (Dong, Chudler, Sugiyama, Roberts, & Hayashi, 1994; Hutchison, Davis, Lozano, Tasker, & Dostrovsky, 1999).

L'ensemble de ces résultats indique que l'activité neuronale enregistrée dans les structures décrites comme constituant le noyau de la Pain Matrix ne peut être considérée comme un corrélat direct de la perception consciente d'une stimulation douloureuse. De plus, bien que l'existence de neurones spécifiquement nociceptifs ne peut être niée, leur contribution dans les réponses cérébrales évoquées par une stimulation douloureuse ne peut être isolée de celle de neurones multimodaux (Legrain, Iannetti, Plaghki, & Mouraux, 2011).

1.2.4 Contrôle endogène de la douleur

Il existe une modulation endogène de la douleur, qui s'opère de manière continue dès l'activation de nocicepteurs. Cette modulation endogène peut intervenir à un niveau médullaire et à un niveau supra-spinal.

1.2.4.1 Contrôle médullaire de la douleur

Au niveau médullaire, deux systèmes de contrôle de la douleur sont susceptibles de diminuer la propagation des PA le long des voies nociceptives ascendantes, et par conséquent, la perception de la douleur.

Le premier mécanisme est connu sous le nom de "Théorie du Portillon" (Figure 8) et a été introduit par R. Melzack et Wall en 1965. Une stimulation douloureuse entraîne au niveau médullaire, d'une part, l'excitation d'un neurone de convergence non-spécifique et, d'autre part, l'inhibition de l'activité spontanée d'interneurones inhibiteurs. Cette inhibition des interneurones inhibiteurs facilite le passage de l'influx nociceptif vers le neurone de convergence. D'après la Théorie du Portillon, la modulation (inhibition) de la douleur s'effectue par une activation concomitante ou supplémentaire des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ non-nociceptives, par frottement ou par vibration. Cette modulation intervient avant le contact excitateur des fibres $A\delta$ et C avec les neurones de convergence. Plus précisément, les afférences non-nociceptives des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ ont des

projections axonales excitatrices vers les interneurons inhibiteurs et augmentent ainsi leur activité. L'augmentation de l'activité des interneurons inhibiteurs freine la propagation des PA des fibres nociceptives A δ et C vers les neurones de convergence et donc vers le cerveau.

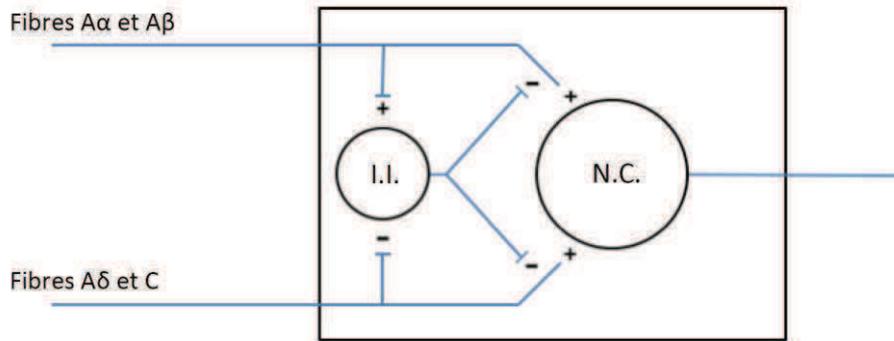


Figure 8. Représentation schématique de la Théorie du Portillon d'après Melzack et Wall (1965).

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

Les opioïdes endogènes (i.e., enképhalines, endorphines et dynorphines) sont à l'origine d'un deuxième mécanisme de modulation endogène de la douleur au niveau médullaire. Les enképhalines sont libérées par les interneurons inhibiteurs et vont se fixer sur des récepteurs opioïdes des neurones pré-synaptiques (i.e., les fibres afférentes nociceptives) et post-synaptiques (i.e., les neurones de convergence). Ceci entraînera une moindre libération de Substance P et de glutamate et se traduira par un effet inhibiteur sur la propagation des PA vers les relais suivants.

1.2.4.2 Contrôle supra-spinal de la douleur

Un mécanisme de contrôle inhibiteur endogène de la douleur a également été identifié au niveau supra-spinal. Ce mécanisme de contrôle descendant est connu sous le nom de "Contrôle Inhibiteur Descendant déclenché par stimulation Nociceptive" (CIDN). L'application d'un stimulus nociceptif résulte ici en une rétroaction négative initiée au niveau du tronc cérébral, et notamment par la substance grise périaqueducule et le noyau raphé magnus. Ainsi l'application d'un stimulus nociceptif intense active la population de neurones nociceptifs non-spécifiques du segment médullaire concerné. Parallèlement, l'ensemble des neurones nociceptifs non-spécifiques qui se situent dans les

segments médullaires qui ne sont pas activés par le stimulus nociceptif est inhibé par un mécanisme de rétrocontrôle négatif (D. Le Bars, Dickenson, & Besson, 1979). Ainsi, contrairement au mécanisme de modulation proposé par la théorie du portillon, le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite pas à la zone stimulée (Figure 9).

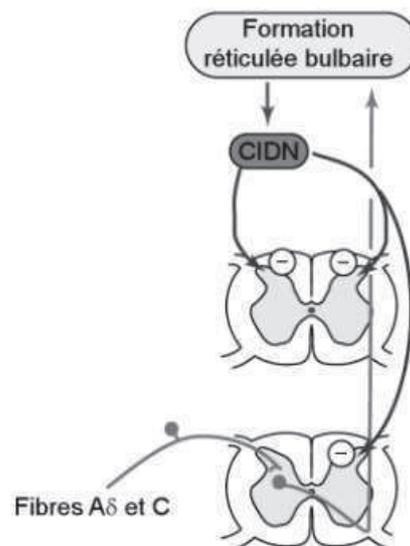


Figure 9. Représentation schématique du mécanisme de contrôle inhibiteur descendant, déclenché par stimulation nociceptive. (Source : Richard et al., 2013).

Lorsque deux stimuli nociceptifs sont appliqués simultanément sur deux territoires corporels distincts, la propagation des PA issus de l'activation des nocicepteurs par le stimulus qui a l'intensité la moins élevée sera inhibée par le CIDN déclenché par les afférences nociceptives du stimulus le plus intense. Dans ce cas de figure, cette inhibition diffuse est à l'origine d'un phénomène de masquage d'une douleur par une autre douleur. Ce mécanisme de contrôle atténue donc le "bruit de fond" de signaux somesthésiques, en réduisant l'activité des neurones convergents non-activés par le stimulus déclencheur du CIDN. Ainsi, le contraste avec l'activité des neurones activés par le stimulus nociceptif sera augmenté, ce qui facilite la détection des stimuli nociceptifs (D. Le Bars, Dickenson, & Besson, 1982). Selon cette hypothèse, une sensation douloureuse ne serait donc pas uniquement déclenchée par des processus excitateurs, mais également par la perception d'un contraste entre les activités de deux groupes de neurones.

Il a été montré que la durée des effets de CIDN peut s'étendre de quelques secondes à plusieurs minutes (Price & McHaffie, 1988). Par conséquent, lors de la mise en jeu d'un CIDN, on n'observe non seulement une inhibition du stimulus nociceptif de faible intensité appliqué simultanément, mais également une inhibition des afférences nociceptives issues d'une stimulation douloureuse appliquée subséquentement.

Enfin, notons, qu'au vu de la durée des effets de CIDN, ces effets sont les plus importants pour les signaux nociceptifs véhiculés par les fibres C (Herrero, Laird, & Lopez-Garcia, 2000; Kakigi, 1994; Price, Hu, Dubner, & Gracely, 1977; Price & McHaffie, 1988; Watanabe et al., 1996).

1.3 MÉTHODES DE MESURE DE LA SOMATOSENSIBILITÉ ET DE LA DOULEUR

1.3.1 Méthodes psychophysiques

La psychophysique a été conçue par Gustav Theodor Fechner comme la "science exacte des rapports de l'âme et du corps". Par la suite, elle a été appliquée principalement à la mesure des sensations, et plus précisément de la sensibilité. Afin d'estimer la sensibilité, la méthode psychophysique la plus utilisée consiste en la détermination des seuils de perception (ou "seuils absolus"). Dans l'étude de la douleur on s'intéresse essentiellement à deux types de seuils : le seuil de douleur et le seuil de tolérance à la douleur. Le seuil de douleur correspond à la plus faible intensité de stimulation provoquant une sensation douloureuse. Le seuil de tolérance à la douleur a été décrit comme correspondant à l'intensité du stimulus à partir de laquelle la douleur induite est jugée intolérable/insupportable par le sujet.

L'incohérence des résultats expérimentaux relatifs aux seuils de douleur a conduit certains chercheurs à remettre en question la fiabilité de cette mesure (Kutscher & Kutscher, 1957). Blitz et Dinnerstein (1968) ont, par exemple, montré que les seuils de douleur des sujets pouvaient varier en fonction de la consigne qui leur a été donnée. Or, il s'avère que lorsque les conditions expérimentales

sont soigneusement contrôlées, les mesures de seuils de douleur fournissent des résultats valides (Harris & Rollman, 1983) et ne varient que faiblement d'un individu sain à un autre. La variabilité inter-individuelle du seuil de tolérance, quant à elle, est nettement plus grande. En effet, la tolérance à la douleur peut être influencée par une multitude de facteurs, tels que des aspects culturels, psychologiques ou le contexte expérimental (e.g., C. R. Chapman et al., 1985).

Différentes méthodes permettent de déterminer un seuil de douleur. Les études sur la douleur expérimentale s'appuient majoritairement sur la méthode des limites ascendantes pour la détermination de ces seuils. Cette méthode consiste à présenter de stimulations thermiques (e.g., Ribeiro-Dasilva, Goodin, & Fillingim, 2012), électriques (e.g., Washington, Gibson, & Helme, 2000) ou mécaniques (e.g., Cole, Farrell, Gibson, & Egan, 2010) d'intensité croissante. L'augmentation de l'intensité de stimulation peut se faire pas à pas ou de façon linéaire et continue. Les seuils sont alors obtenus par choix forcé ou par une mesure des temps de réponse. Une seconde méthode, dite des ajustements, nécessite la participation active du sujet qui doit lui-même déterminer le seuil absolu en ajustant l'intensité du stimulus. La méthode des escaliers est une combinaison de la méthode des limites et de la méthode d'ajustement (Chakour, Gibson, Bradbeer, & Helme, 1996; Kelly, Cook, & Backonja, 2005; Lautenbacher, Kunz, Strate, Nielsen, & Arendt-Nielsen, 2005). Le participant doit indiquer si la stimulation appliquée a été douloureuse ou non. L'intensité de la stimulation suivante dépendra alors de sa réponse : si elle a été douloureuse, l'intensité de stimulation sera diminuée au prochain essai, alors qu'elle sera augmentée dans le cas contraire. La méthode des escaliers fournit également des mesures fiables et a été considérée comme étant peu sensible à des biais psychologiques (Gracely, Lota, Walter, & Dubner, 1988).

1.3.2 Evaluations subjectives

Les échelles de douleur sont les outils les plus fréquemment utilisés, à la fois dans l'évaluation subjective de la douleur expérimentale et dans la pratique clinique hospitalière. Les échelles les plus connues sont l'échelle visuelle analogique, l'échelle numérique et l'échelle verbale (Figure 10).

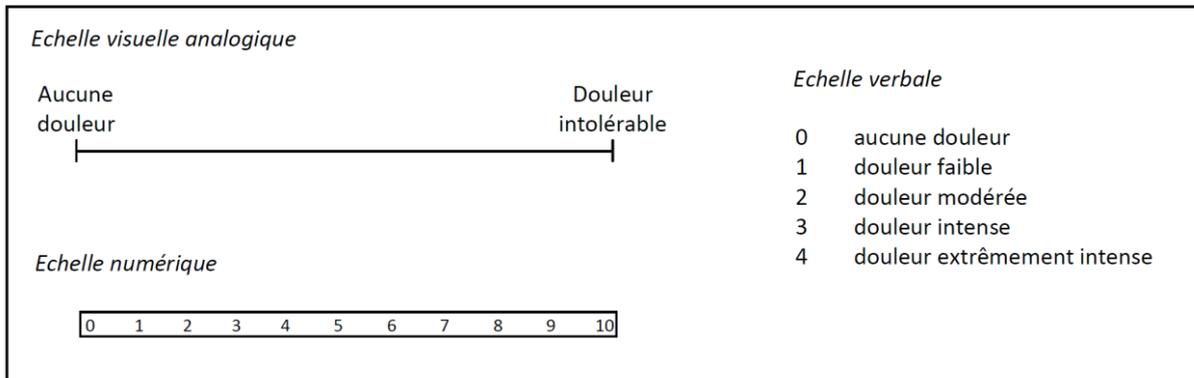


Figure 10. Echelles courantes d'évaluation de la douleur.

L'*échelle visuelle analogique* (EVA) est l'outil le plus utilisé et le plus recommandé dans la recherche appliquée (e.g., Champion, Goodenough, von Baeyer, & Thomas, 1998; Flaherty, 1996). L'EVA est une ligne horizontale ayant un point d'ancrage verbal à chaque extrémité, le plus souvent "aucune douleur" et "pire douleur jamais ressentie/imaginable" (Hjermstad et al., 2011). Le sujet doit indiquer une position sur ce continuum en fonction de la douleur ressentie. Dans un contexte expérimental, cette échelle est généralement informatisée et numérisée de 0 à 100 ce qui permet d'obtenir un score de douleur. Il a été montré que la version informatisée de l'EVA avait également une grande fiabilité test-retest, ainsi qu'une bonne validité convergente, à la fois avec la version papier de l'EVA et l'échelle d'évaluation numérique verbale (Sindhu, Shechtman, & Tuckey, 2011). Sur l'*échelle numérique*, le sujet doit noter sa douleur de 0 à 10 avec zéro représentant l'absence de douleur et dix la pire douleur imaginable. Des échelles allant de 0 à 20 (e.g., K. Herr, Spratt, Garand, & Li, 2007; K. A. Herr, Spratt, Mobily, & Richardson, 2004; Lundeberg et al., 2001) ou de 0 à 100 (e.g., de C Williams, Davies, & Chadury, 2000; Ekblom & Hansson, 1988) sont également utilisées dans le cadre expérimental, bien que moins fréquemment. Contrairement à l'EVA, l'échelle numérique peut être utilisée sous sa forme graphique ou verbale. L'*échelle verbale*, quant à elle, comporte une liste d'adjectifs utilisés pour désigner des niveaux de douleur croissants. Les mots les plus fréquemment proposés sont : aucune douleur, douleur faible, douleur modérée, douleur intense et douleur extrêmement intense. Des scores peuvent être attribués à ces adjectifs, permettant ainsi une quantification des jugements. Il a été montré que l'échelle verbale était préférée aux autres types

d'échelles par les personnes avec un faible niveau de scolarisation (Clark, Lavielle, & Martinez, 2003) et par les personnes âgées (K. A. Herr & Mobily, 1993; Peters, Patijn, & Lame, 2007). Ces trois échelles sont également considérées comme valides, fiables et appropriées pour l'évaluation de la douleur en pratique clinique (Williamson & Hoggart, 2005), avec une validité élevée de test-retest.

Il a été suggéré que le moyennage d'un grand nombre de jugements d'intensité de la douleur maximiserait la fiabilité et la validité de l'évaluation de la douleur au moyen de ces échelles (M. P. Jensen & McFarland, 1993). Notons, en revanche, que la répétition des évaluations peut être à l'origine de biais de réponse, notamment dans un contexte expérimental qui implique souvent l'application d'un grand nombre de stimulations dans un laps de temps restreint. En effet, bien que les participants aient pour consigne d'évaluer les stimulations les unes indépendamment des autres, les échelles numérique et verbale fournissent une graduation précise et ainsi des points de repères clairs. Par conséquent, il ne peut être exclu que les sujets se réfèrent systématiquement à la valeur/l'adjectif attribué à la stimulation précédente pour évaluer une stimulation. On peut présumer que l'EVA, qui présente un continuum entre les deux points d'ancrage sans marques de graduation, permet de minimiser ce biais. L'EVA, en évitant (ou minimisant) la mise en jeu d'une composante mnésique, s'avérerait, par conséquent, être plus adéquate pour l'évaluation de stimulations douloureuses successives. En revanche, aucune étude n'a, à ce jour, testé cette hypothèse.

1.3.3 Mesures objectives

1.3.3.1 La réponse électrodermale

Une stimulation douloureuse s'accompagne d'une activation autonome, détectable par une mesure électrodermale (e.g., Treister, Kliger, Zuckerman, Goor Aryeh, & Eisenberg, 2012). La réponse électrodermale (RED) n'est pas considérée comme le reflet d'une activation nociceptive *per se*, mais elle est néanmoins très sensible à l'occurrence d'une douleur. Il a été suggéré qu'elle pourrait refléter l'activation de mécanismes de mise en alerte et de régulation émotionnelle lors d'une sensation douloureuse (Rainville, 2010).

1.3.3.2 Les réponses physiologiques

La douleur peut également être mesurée par des indices physiologiques, tel que l'indice d'analgésie/nociception ("Analgesia/Nociception Index", ANI). Cet indice est basé sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle qui vont augmenter suite à une perception douloureuse. L'ANI est considéré comme un reflet objectif et fidèle du ressenti subjectif du patient dans la mesure où une corrélation entre ces deux mesures est observée dans 85% des cas (Boselli et al., 2013).

Le réflexe spinal de retrait, dit "réflexe R3", également considéré comme un indice physiologique, est une réponse musculaire réflexe provoquée par des stimulations périphériques nociceptives. Ce réflexe permet le retrait d'un membre d'une source nociceptive avant même la perception de la douleur. L'apparition du réflexe R3 est étroitement liée à la sensation douloureuse subjective. En effet, une corrélation a été mise en évidence entre l'amplitude de la réaction musculaire et l'intensité de la douleur perçue (Willer, 1977; Willer, Boureau, & Berny, 1979).

1.3.3.3 Mesures hémodynamiques

Les trois techniques décrites ci-dessous sont des mesures indirectes de l'activité neuronale. Elles sont fréquemment utilisées dans l'étude de la nociception et de la perception de la douleur (e.g., Chen, 2001; Iannetti & Mouraux, 2010; Peyron et al., 2000), pour des revues) et permettent notamment d'identifier les régions cérébrales associées à une perception douloureuse. Malgré la faible résolution temporelle des mesures hémodynamiques ou métaboliques, ces mesures fournissent des informations précieuses sur l'implication fonctionnelle de ces régions dans la nociception.

a. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Il existe plusieurs approches dans l'étude de la perception de la douleur par IRMf. La plus répandue est la mesure des activités cérébrales suite à une stimulation douloureuse. Cette approche a permis d'identifier un réseau étendu d'aires cérébrales associées au traitement des afférences nociceptives (e.g., Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Duerden & Albanese, 2011; La Cesa et al., 2014; Wagner, Koschke, Leuf, Schlosser, & Bar, 2009). Une deuxième approche est l'étude de la

connectivité fonctionnelle entre les aires cérébrales. Dans l'étude de la nociception, cette approche permet de mesurer la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales clés qui interviennent dans le traitement nociceptif. De plus, elle permet de visualiser les modifications dans ces réseaux d'aires cérébrales induites par des douleurs chroniques (e.g., Baliki, Geha, Apkarian, & Chialvo, 2008).

b. Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur faiblement radioactif par voie intraveineuse. Comme l'IRMf, la TEP est fréquemment utilisée dans l'étude des réponses cérébrales, corticales et sous-corticales, évoquées par l'application de stimuli nociceptifs (e.g., Boly et al., 2008; Schreckenberger et al., 2005). De plus, la TEP permet d'étudier des changements dans les systèmes de neurotransmission par l'injection d'antagonistes ou d'agonistes de récepteurs spécifiques tels que les récepteurs opiacés (e.g., Hiller & Fan, 1996; Jones, Qi et al., 1991). Enfin, elle permet également d'étudier d'éventuels changements du potentiel de liaison des ligands aux récepteurs opiacés (e.g., Zubieta, Dannals, & Frost, 1999).

c. Spectroscopie dans le proche infrarouge

L'utilisation de la spectroscopie dans le proche infrarouge (également connu sous l'acronyme NIRS pour "Near-Infrared Spectroscopy") dans l'étude de la nociception (e.g., Barati et al., 2013; C. H. Lee et al., 2013) est plus rare que celle de l'IRMf et de la TEP, probablement en raison de l'impossibilité de mesurer l'activité neuronale sous-corticale et de sa moindre résolution (1 à 2 cm). Dans le cadre de l'étude de la douleur, la NIRS est surtout utilisée chez les enfants et les nouveau-nés (e.g., Bartocci, Bergqvist, Lagercrantz, & Anand, 2006; Bembich et al., 2013; Ranger, Johnston, Limperopoulos, Rennick, & du Plessis, 2011).

1.3.3.4 Les mesures électromagnétiques

Parmi les mesures électromagnétiques, on distingue l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG). L'EEG consiste en la retranscription, sous forme d'un tracé, des variations dans le temps des potentiels électriques des neurones. Le tracé obtenu par MEG

représente les variations dans le temps des signaux magnétiques induits par l'activité électrique des neurones.

Du fait de l'excellente résolution temporelle des mesures électromagnétiques (i.e., de l'ordre de la milliseconde), elles s'avèrent particulièrement appropriées pour l'étude des premiers traitements corticaux des afférences nociceptives. Les techniques les plus fréquemment utilisées dans l'étude de la nociception, sont les potentiels évoqués somatosensoriels et les champs magnétiques évoqués (e.g., Stancak, Alghamdi, & Nurmikko, 2011). Contrairement aux mesures hémodynamiques, les potentiels et champs magnétiques évoqués permettent de distinguer et de visualiser l'activité cérébrale associée à l'activation de fibres sensorielles myélinisées et celle associée à l'activation de fibres sensorielles non-myélinisées.

D'autres approches dans l'étude de la nociception par mesures électromagnétiques existent, bien qu'elles soient plus rarement utilisées. Certaines études mesurent, par exemple, les changements de la puissance spectrale (i.e., des bandes de fréquences d'ondes) induits par la douleur (e.g., Chen, Rappelsberger, & Filz, 1998; Dowman, Rissacher, & Schuckers, 2008; Nir, Sinai, Raz, Sprecher, & Yarnitsky, 2010; Rossiter, Worthen, Witton, Hall, & Furlong, 2013), ou étudient l'activité neuronale sous-corticale associée à la nociception au moyen de techniques de localisation de sources (e.g., Bentley, Derbyshire, Youell, & Jones, 2003; Bentley, Youell, Crossman, & Jones, 2001; Christmann, Koeppe, Braus, Ruf, & Flor, 2007; Maihofner, Kaltenhauser, Neundorfer, & Lang, 2002; Stancak et al., 2005).

a. La technique des potentiels évoqués somatosensoriels

Le recueil de potentiels évoqués somatosensoriels (PES) est l'une des techniques les plus fréquemment utilisées dans l'étude de l'activité cérébrale induite par l'application de stimuli nociceptifs. Nous ferons une plus large place à la description de cette méthode (voir paragraphe 2.2) dans la mesure où nous l'avons utilisée pour l'ensemble de nos études.

La technique des PES repose sur l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale produite par de larges populations de neurones au moment de l'application d'un stimulus somatosensoriel (i.e., thermique, tactile, électrique). Dans le cadre des PES, les segments d'enregistrement correspondent habituellement à une période allant de quelques centaines de millisecondes pré-stimulus à quelques secondes post-stimulus. La visualisation d'un PES nécessite la répétition de la stimulation somatosensorielle. En effet, la réponse électrique au stimulus somatosensoriel apparaît toujours dans le même intervalle temporel post-stimulus et le moyennage du signal EEG dans ces segments permet d'isoler la réponse au stimulus du bruit de fond de l'activité EEG (Figure 11).

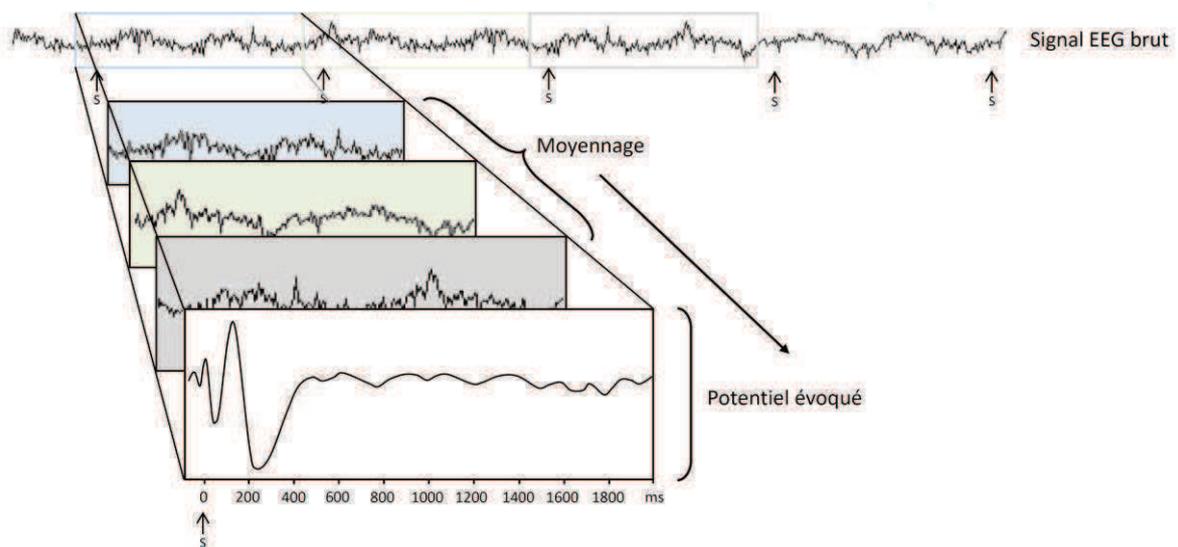


Figure 11. Procédure de segmentation, puis de moyennage de l'activité électrique cérébrale consécutive à l'application d'un stimulus somatosensoriel (S) dans l'objectif de l'obtention d'un PES.

Un potentiel évoqué (PE) est constitué d'un "pic" ou d'une suite de pics dans le tracé de l'EEG. Il se définit par sa polarité, positive (P) ou négative (N), par sa latence d'apparition et par son amplitude. Notons qu'il est important de distinguer la latence d'apparition d'un pic (début de la déflexion) de la latence du pic proprement dit, qui correspond au délai entre l'application du stimulus et le moment auquel le pic atteint son amplitude maximale.

Certaines études s'intéressent aux PES précoces tels que les composants N20 et P25. Cependant, ces composants précoces, évoqués par des stimulations électriques, ont une très faible amplitude (approximativement 0.5 - 3 μ V). De plus, leur visualisation nécessite le moyennage d'un nombre important de stimulations (plusieurs centaines) afin d'atteindre un ratio signal/bruit satisfaisant pour être détectés de manière fiable (e.g., Rossel, Arendt-Nielsen, Niddam, Chen, & Drewes, 2003; Yamasaki, Kakigi, Watanabe, & Hoshiyama, 2000; Zanatta, Messerotti Benvenuti, Baldanzi, & Bosco, 2012). Les PES précoces sont essentiellement étudiés afin d'évaluer la conduction nerveuse et ils sont, par conséquent, plus rarement utilisés dans l'étude de la nociception.

b. PES et type de stimulation

Potentiels évoqués par laser (PEL)

Depuis leur introduction au milieu des années 1970 (Mor & Carmon, 1975), les PEL (Figure 12) sont fréquemment utilisés dans l'étude de la douleur. Une stimulation douloureuse par laser infrarouge provoque une onde tardive biphasique négative-positive nommée N2P2, d'amplitude maximale au niveau du vertex. Sa latence d'apparition est d'environ 160-390 ms lorsque la stimulation est appliquée au niveau du dos de la main (Bromm & Treede, 1984). Avec une longueur d'un bras de \pm 1m, cette latence observée est compatible avec la vitesse de conduction des fibres A δ , qui est de 4-30 m/sec.

Les stimulations thermiques chaudes et douloureuses provoquent une double sensation, à savoir une douleur primaire et une douleur secondaire, liées à l'activation de fibres A δ et de fibres C, respectivement (Bromm & Treede, 1984; Price, 1996 ; voir paragraphe 1.2.1.2, b). Bien que les sujets décrivent clairement ces deux sensations, aucun composant dont la latence traduit une activation des fibres C n'est observé. Un tel composant, qualifié d'ultra-tardif, devrait apparaître dans une fenêtre temporelle comprises entre 750 et 1150 ms pour des stimulations du dos de la main (Bragard, Chen, & Plaghki, 1996; Bromm, Neitzel, Tecklenburg, & Treede, 1983; Magerl, Ali, Ellrich, Meyer, & Treede, 1999). Or, seul un complexe N2P2 lié à l'activation des fibres A δ est visible. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer ce phénomène. Bromm et Treede (1987) ont,

par exemple, émis l'hypothèse selon laquelle les afférences des fibres A δ induisent un état réfractaire au niveau des aires cérébrales sur lesquelles elles se projettent ("période réfractaire neuronale"). Les afférences nociceptives subséquentes des fibres C ne pourraient donc évoquer un composant ultra-tardif, du fait que les neurones sous-jacents se trouvent dans un état réfractaire.

Seules trois méthodes permettent de visualiser un composant ultra-tardif associé à l'activation des fibres C. Une première méthode consiste à diminuer l'activité des fibres A δ par bloc ischémique (Bromm et al., 1983). Ainsi, suite à une stimulation thermique douloureuse, seules les afférences nociceptives des fibres C atteindront les structures cérébrales. Une deuxième méthode consiste à appliquer des stimulations thermiques chaudes d'intensité suffisamment faible pour n'activer que les fibres C et non les fibres A δ dont le seuil d'activation est plus élevé (Cruccu et al., 2003; Magerl et al., 1999). Une troisième méthode se base sur la plus grande densité des nocicepteurs C au niveau cutané. Ainsi, lors d'une stimulation thermique intense d'une très faible surface cutanée (environ 0,5 mm²), la probabilité d'activer un nocicepteur C est plus grande que celle d'activer un nocicepteur A δ (Bragard et al., 1996). Ainsi, lorsqu'on applique un grand nombre de stimulations thermiques douloureuses, la majorité de ces stimulations active des nocicepteurs C. Seules quelques stimulations activeront un nocicepteur A δ .

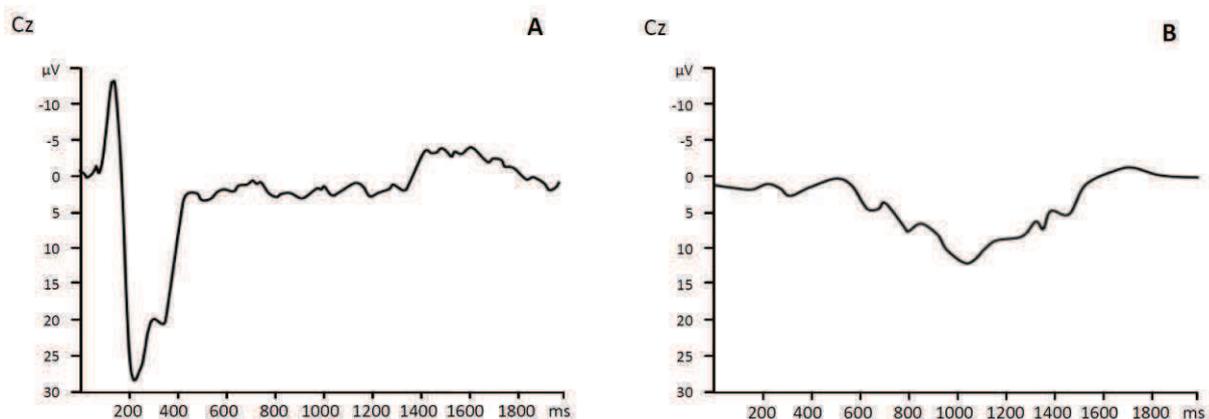


Figure 12. PEL recueillis au niveau de l'électrode Cz (vertex) consécutifs à des stimulations par laser infrarouge appliquées au dos de la main gauche sur une surface cutanée de 125 mm². **A** : Une stimulation d'une intensité de 13.2 mJ/mm² (douloureuse) évoque un composant tardif associé à l'activation des fibres A δ . **B** : Une stimulation d'une intensité de 8 mJ/mm² (chaude, non douloureuse) évoque un composant ultra-tardif qui reflète une activation des fibres C.

Potentiels évoqués par contact thermique (PECT)

Une activation des fibres C et A δ peut également être visualisée au moyen d'une stimulation thermique par contact cutané. Les PECT sont généralement obtenus par des thermodes à effet Peltier. Ces thermodes sont des éléments semi-conducteurs qui produisent un gradient de température entre les surfaces supérieure et inférieure du stimulateur, engendré par le passage d'un courant électrique. Comparés aux PEL, les PECT ont des latences d'apparition légèrement plus longues (Iannetti et al., 2004; Truini et al., 2007), du fait d'une durée de stimulation plus longue et d'une vitesse d'augmentation de température plus lente (i.e., 40°C/sec vs. >1000°C/sec, pour les PECT et PEL, respectivement). En revanche, l'amplitude du composant N2P2 ne diffère pas entre les deux systèmes de stimulation. Un inconvénient des PECT par rapport aux PEL est l'extrême difficulté d'obtenir des réponses corticales claires traduisant une activation de fibres C (e.g., Truini et al., 2007). En revanche, les éléments Peltier permettent l'application d'un stimulus froid et ainsi l'activation sélective de fibres A δ sensibles au froid (e.g., Chatt & Kenshalo, 1979; Duclaux, Franzen, Chatt, Kenshalo, & Stowell, 1974; Fruhstorfer, Lindblom, & Schmidt, 1976; Greffrath, Pfau, Tiede, Baumgärtner, & Treede, 2010; Jamal, Hansen, Weir, & Ballantyne, 1989).

Potentiels évoqués par stimulation électrique

L'utilisation de stimulations électriques intra-cutanées, intra-épidermiques ou transcutanées est également fréquente dans l'étude des réponses cérébrales associées à une stimulation douloureuse. Cependant, certaines études ont montré que les stimulations électriques à intensité élevée ne sont pas en mesure d'évoquer des composants liés à l'activation de fibres A δ (e.g., Brennum & Jensen, 1992; Dowman, 1991; Hansen et al., 2012; Miltner, Johnson, Braun, & Larbig, 1989; Niddam, Arendt-Nielsen, & Chen, 2000; Niddam, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen, & Chen, 2001). En effet, les afférences nociceptives dans le système nerveux central ne proviennent pas seulement de l'activation de nocicepteurs cutanés, mais d'une activation directe du nerf sensoriel qui contient tous les types de fibres sensorielles (i.e., les fibres A α , A β , A δ et C). Tout comme les composants associés à l'activation des fibres C se trouvent inhibés par l'activation des fibres A δ , les réponses cérébrales aux

afférences des fibres A δ pourraient être inhibées par celles des fibres non-nociceptives (i.e., A β). En effet, le seuil d'activation électrique des fibres A β est nettement inférieur à celui des fibres A δ . De plus, les fibres A β ont des vitesses de conduction plus rapides que les fibres A δ et les afférences des fibres A δ au niveau cérébral seront précédées par celles des fibres A β .

Les résultats électrophysiologiques quant à ce questionnement restent, à ce jour, effectivement contradictoires. En effet, certaines études affirment que l'activation concomitante de fibres A β doit être évitée pour obtenir des PES qui reflètent une activation de fibres A δ (Perchet et al., 2012). D'autres, en revanche, ont montré que les PES liés à l'activation des fibres A δ ne sont pas abolis par des afférences précédentes liées à l'activation de fibres A β (Mouraux & Plaghki, 2007).

Des chercheurs (Katsarava et al., 2006) ont mis au point un dispositif de stimulation électrique qui permet de limiter la dépolarisation électrique à des récepteurs dans les couches superficielles de la peau. Ce système se compose d'une anode concentrique et d'une cathode en son centre. Il permettrait d'activer les fibres A δ nociceptives sans atteindre les récepteurs des fibres A β des couches profondes. D'autres auteurs, en revanche, affirment que cet appareillage ne permet pas d'activer sélectivement les fibres A δ et qu'une co-activation des fibres A β serait inévitable (de Tommaso et al., 2011; Perchet et al., 2012).

c. Composants d'intérêt dans l'étude de la douleur

Le complexe N2P2, évoqué par des stimulations thermiques ou électriques, représente le composant le plus étudié dans la recherche sur la perception de la douleur. Or, l'application de stimuli nociceptifs résulte également en une négativité qui précède le composant N2P2. Cette négativité, appelée N1, apparaît environ 160 ms après l'application du stimulus nociceptif sur le dos de la main, au niveau de la région temporale controlatérale au site de stimulation (Treede, Kief, Holzer, & Bromm, 1988). Plus précisément, son amplitude est maximale au-dessus de la scissure de Sylvius, du cortex operculo-insulaire (Frot & Mauguier, 2003; Garcia-Larrea, Peyron, Laurent, & Mauguier, 1997) et de S1, avec une contribution relativement négligeable de S2 (Valentini et al., 2012). L'amplitude et la latence du composant N1 ne sont pas différentes selon que les stimulations sont

perçues ou non. Ce constat suggère que ce composant est associé à un stade précoce du traitement sensoriel durant lequel l'issue perceptive de l'afférence nociceptive n'est pas encore déterminée (M. C. Lee, Mouraux, & Iannetti, 2009). Bien qu'il ait également été montré une corrélation entre l'amplitude de N1 et l'intensité de la douleur perçue (e.g., Iannetti, Hughes, Lee, & Mouraux, 2008; Iannetti, Zambreanu, Cruccu, & Tracey, 2005), il semblerait que ce lien soit surtout déterminé par des variations explicites (Iannetti et al., 2008) ou inévitables (Iannetti et al., 2005) de la force de l'entrée nociceptive périphérique (M. C. Lee et al., 2009). Plus précisément, ce lien serait déterminé par la saillance du stimulus nociceptif, c'est à dire par sa capacité à capter l'attention (variation explicite). Les variations inévitables de l'entrée nociceptive se rapportent au codage de l'intensité du stimulus qui survient dans le cortex operculo-insulaire et probablement dans S1, c'est à dire dès les premiers stades du traitement nociceptif.

Contrairement à ce qui est observé pour le composant N1, l'amplitude des composants N2 et P2 évoqués par des stimuli supraliminaire est significativement plus élevée que celle observée pour des stimuli infraliminaire. Ceci suggère que le composant N2P2 traduit un stade plus tardif du traitement sensoriel, lié à la perception douloureuse (M. C. Lee et al., 2009). De plus, l'amplitude de ces composants présente une meilleure corrélation avec l'intensité perçue de la stimulation, qu'avec l'intensité du stimulus (Carmon, Dotan, & Sarne, 1978).

d. Modulation des PES par des facteurs exogènes ou endogènes

Bien qu'il soit communément admis que les composants N1 et N2P2 soient liés à la perception de la douleur (e.g., Beydoun et al., 1993; Carmon et al., 1978), plusieurs facteurs, liés aux stimuli eux-mêmes ou d'origine endogène, sont susceptibles de moduler les latences et/ou l'amplitude de ces composants.

Modulation exogène

La répétition de stimulations douloureuses est l'un des facteurs exogènes. Lorsque des stimuli identiques sont présentés à un intervalle court et constant, on observe une réduction de l'amplitude des composants (Hari, Kaila, Katila, Tuomisto, & Varpula, 1982; Iannetti et al., 2008; Raij, Vartiainen,

Jousmaki, & Hari, 2003). Ce phénomène est connu sous le nom de « suppression de répétition » (Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006). La réduction d'amplitude du composant en réponse au second stimulus n'est pas attribuable à une période réfractaire des neurones, mais résulte d'une prédictibilité augmentée (ou d'une « saillance réduite », (Iannetti et al., 2008; A. L. Wang, Mouraux, Liang, & Iannetti, 2010) du stimulus répété (Mouraux, Guerit, & Plaghki, 2004; Mouraux & Iannetti, 2008; Sable, Low, Maclin, Fabiani, & Gratton, 2004).

Outre la répétition des stimulations, la durée de stimulation semble également intervenir dans la détermination de la latence et de l'amplitude des PES. En effet, en raccourcissant la durée du stimulus, tout en maintenant son énergie constante, Iannetti et al. (2004) ont montré une réduction des latences d'apparition des composants N1 et N2, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de N1.

Modulation endogène

Des facteurs endogènes peuvent également être à l'origine, du moins partiellement, d'une augmentation ou d'une diminution de l'amplitude des composants N1 et N2P2.

L'attention

L'attention joue un rôle prépondérant dans la modulation de l'amplitude du composant N2P2. En effet, dans une situation d'attention accrue, l'amplitude de ce composant augmente considérablement (e.g., Friederich et al., 2001; Siedenberg & Treede, 1996). Une condition de distraction, en revanche, diminue l'amplitude de N2P2 (Beydoun et al., 1993). Plus précisément, il a été suggéré que, bien que la latence d'apparition ne semble pas affectée par la distraction du sujet, les amplitudes de N2 et de P2, ainsi que la différence d'amplitude N2P2 diminuent d'environ 40% lorsque les participants doivent résoudre mentalement des soustractions pendant l'application des stimuli nociceptifs (Beydoun et al., 1993). D'autres auteurs suggèrent que seule l'amplitude de P2 serait modulée par la focalisation attentionnelle (Kenntner-Mabiala, Andreatta, Wieser, Muhlberger, & Pauli, 2008). Cette affirmation est en désaccord avec les résultats de Legrain, Guerit, Bruyer, et Plaghki (2002), qui proposent que les sources des composants N1 et N2 seraient sensibles à des

mécanismes attentionnels de type « top-down », alors que celles du composant P2 seraient sensibles à des mécanismes « bottom-up », tels qu'une faible fréquence d'apparition d'un stimulus. Ce constat a amené certains auteurs à se questionner sur l'importance de la part de l'onde P300 dans les potentiels évoqués par des stimuli nociceptifs. Le composant P300 reflète des processus attentionnels et sa latence de pic présente des similarités avec celle du composant P2. Cependant, des études ont clairement isolé deux positivités distinctes consécutives à l'application d'un stimulus nociceptif : un composant P2 lié au traitement somatosensoriel et aux propriétés physiques des stimuli et une positivité plus tardive, équivalent à une P300 auditive (Becker, Yingling, & Fein, 1993; Opsommer, Guerit, & Plaghki, 2003; Siedenberg & Treede, 1996). L'ensemble de ces résultats suggère que l'activité neuronale sous-jacente aux PEL est, au moins partiellement, susceptible de refléter des mécanismes involontaires de réorientation attentionnelle plutôt qu'un traitement nociceptif *per se* (Legrain, Bruyer, Guerit, & Plaghki, 2005; Legrain, Guerit, Bruyer, & Plaghki, 2003).

L'affect

Un effet de l'état affectif et de l'humeur sur la perception de la douleur a été mis en évidence à plusieurs reprises (e.g., Keefe et al., 2001; Villemure & Bushnell, 2002). En effet, la présentation d'images négatives entraîne une diminution de la tolérance à la douleur, alors que celle d'images positives a un effet inverse (Kenntner-Mabiala, Gorges, Alpers, Lehmann, & Pauli, 2007; Meagher, Arnau, & Rhudy, 2001). L'influence de l'état émotionnel ne s'observe pas uniquement d'un point de vue subjectif. La présentation d'images à connotation émotionnelle peut également moduler l'amplitude du composant N2 évoqué par des stimulations douloureuses. Plus précisément, la présentation d'images négatives va augmenter l'amplitude de ce composant, alors que son amplitude sera diminuée lors de la présentation d'images positives (Kenntner-Mabiala et al., 2008; Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005). L'amplitude du composant P2, en revanche, est moins modulée par la valence émotionnelle de l'image que par l'éveil provoqué par ces images (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005). Cette dichotomie suggère que l'amplitude de N2 reflète une modulation affective de la perception de la douleur, alors que l'amplitude de P2 serait plutôt associée à des processus

attentionnels non-spécifiques à la nociception (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005). Précédemment, Zaslansky et al. (1996) avaient déjà suggéré que les potentiels évoqués par des stimuli nociceptifs traduiraient davantage une réponse affectivo-motivationnelle que sensori-discriminative. En effet, l'administration de benzodiazépines, entraîne habituellement une diminution de la réponse émotionnelle à la douleur (i.e., diminution de l'anxiété) sans avoir un effet analgésiant (C. R. Chapman & Feather, 1973). Zaslansky et al. (1996) ont montré que l'administration de ce neuroleptique résulte en une perception de la douleur qui reste inchangée par rapport à une condition contrôle. Les PEL, en revanche, avaient des amplitudes considérablement réduites, avec notamment une diminution d'environ 70% de l'amplitude de P2 après administration de benzodiazépines.

L'attente

Les PES peuvent également être modulés par simple suggestion (de Tommaso et al., 2012). Dans cette étude, une stimulation nociceptive était précédée par la présentation d'un indice. Bien que l'intensité de stimulation fût constante, cet indice suggérait soit une intensité de stimulation de base, soit une intensité plus forte ou plus faible par rapport à l'intensité de base. Lorsque l'indice suggérait une intensité plus forte ou plus faible, l'amplitude des PEL était respectivement augmentée ou diminuée par rapport à la condition contrôle (intensité de base). Des résultats similaires ont été obtenus par Zachariae et Bjerring (1994). Ces auteurs ont utilisé l'hypnose afin d'induire un état de relaxation profonde chez leurs sujets. L'amplitude des PEL était réduite lorsque les sujets se trouvaient dans cet état de relaxation comparé à celle enregistrée dans une condition contrôle.

L'hypothèse selon laquelle les PEL reflètent l'activité neuronale liée exclusivement au traitement sensori-discriminatif des afférences nociceptives s'avère donc discutable (e.g., Carmon, Mor, & Goldberg, 1976). De plus, Mouraux et Iannetti (2009) ont montré que les PEL nociceptifs ne reflètent pas une activité neuronale spécifiquement nociceptive. Des études antérieures avaient montré que les stimuli somatosensoriels non-nociceptifs (Garcia-Larrea, Lukaszewicz, & Mauguier, 1995; Goff, Matsumiya, Allison, & Goff, 1977), les stimuli auditifs (Näätänen & Picton, 1987; Picton et al., 1999)

et des stimuli visuels (Makeig et al., 1999; Vogel & Luck, 2000) peuvent évoquer un composant au niveau du vertex, dont la forme et la topographie ressemble à celles des PEL nociceptifs (e.g., Garcia-Larrea, Frot, & Valeriani, 2003; Kunde & Treede, 1993; Mouraux & Plaghki, 2006). Par une technique d'analyse en composantes principales du signal EEG, (Mouraux & Iannetti, 2009) montrent que les PEL nociceptifs ne comportent pas de variations spécifiques à la nociception. En effet, ils montrent que ces PEL ne comportent pas seulement des variations liées à des activités somatosensorielles mais également à des activités amodales, activités que l'on observe également dans d'autres modalités sensorielles telles que la vision et l'audition.

Il a été suggéré que le composant N1 serait plus adapté pour l'évaluation de la nociception, dans la mesure où il ne serait pas modulable par des processus attentionnels (Garcia-Larrea et al., 1997; Valeriani et al., 2002; Yamasaki et al., 2000; Yamasaki, Kakigi, Watanabe, & Naka, 1999). Le composant N1 serait lié à l'entrée sensorielle du message nociceptif, alors que le composant N2P2 serait davantage sensible à des influences cognitives. Or, ces conclusions ont été remises en question par des études qui ont montré une modulation claire du composant N1 par des processus attentionnels (Nakamura, Paur, Zimmermann, & Bromm, 2002; X. Wang, Inui, Qiu, & Kakigi, 2004).

1.4 VIEILLISSEMENT ET NOCICEPTION : UNE ATTEINTE PÉRIPHÉRIQUE OU CENTRALE ?

Le vieillissement normal s'accompagne fréquemment par des changements de la somatosensibilité et de la perception de la douleur, avec notamment l'occurrence de douleurs chroniques et des modifications des seuils de douleur. Alors qu'un grand nombre de chercheurs s'accorde pour affirmer qu'il existe une augmentation de la douleur chronique avec l'âge (voir Gibson, Katz, Corran, Farrell, et Helme (1994) pour une revue), les résultats expérimentaux relatifs à la sensibilité somatosensorielle

et douloureuse ne sont pas toujours concordants et les mécanismes sous-jacents à ces modifications sont loin d'être clairement établis.

1.4.1 Une perception de la douleur modifiée

1.4.1.1 Augmentation de la prévalence de douleurs chroniques

La prévalence de douleurs chroniques augmente de manière progressive avec l'âge. Elle est de 7-20 % chez les jeunes adultes et peut atteindre 80 % chez les personnes âgées de 50 à 65 ans. Alors que la prévalence de douleurs articulaires et de douleurs des membres inférieurs continue à augmenter au-delà de 65 ans (Borenstein, 2001; K. A. Herr, Mobily, Wallace, & Chung, 1991), celle d'autres types de douleurs chroniques (e.g., céphalées, douleurs à la poitrine, maux de dos) reste stable, voire diminue à un âge plus avancé (i.e., plus de 85 ans ; Andersson, Ejlertsson, Leden, & Rosenberg, 1993; Blyth et al., 2001; K. A. Herr et al., 1991; Tsang et al., 2008). L'augmentation de la prévalence de douleurs chroniques avec l'âge est notamment due à une plus grande vulnérabilité des personnes âgées à des conditions qui peuvent induire de telles douleurs (e.g., occurrence d'arthrite, de neuropathies périphériques, de diabète ; AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons, 2002).

1.4.1.2 Modifications sensorielles

Le vieillissement sensoriel est généralement caractérisé par un déclin graduel de l'acuité des sens. Les conséquences du vieillissement sur la vision se caractérisent, par exemple, par une diminution de l'acuité visuelle et de la sensibilité au contraste et aux couleurs. Les personnes âgées présentent également fréquemment une presbycousie et une diminution de la sensibilité gustative et olfactive (Belim, 2009). La somatosensibilité subit également d'importantes modifications avec l'âge. Une grande majorité d'études a notamment mis en évidence une baisse de la sensibilité thermique et tactile chez les personnes âgées.

a. Effets de l'âge sur la sensibilité thermique

Différentes procédures permettent d'estimer les effets du vieillissement normal sur la sensibilité thermique. En déterminant un seuil de différence chaud-froid ("warm-cold difference limen"), Meh et Denislic (1994) ont, par exemple, montré une augmentation linéaire de ce seuil avec l'âge. La détermination d'un seuil de différence chaud-froid est cependant rarement utilisée dans l'étude des effets de l'âge sur la somatosensibilité thermique. L'évaluation des capacités de discrimination thermique et la détermination de seuils de perception thermique sont des procédures nettement plus fréquentes.

Les capacités de discrimination thermique

Le seuil de discrimination thermique est généralement établi par une méthode de comparaison de l'intensité thermique de deux stimuli successifs ou simultanés. Plusieurs études ont ainsi montré une augmentation du seuil de discrimination thermique chez les personnes âgées (Bertelsmann, Heimans, Weber, van der Veen, & Schouten, 1985; de Neeling, Beks, Bertelsmann, Heine, & Bouter, 1994; Dyck, Curtis, Bushek, & Offord, 1974). Contrairement aux études citées ci-dessus, Doeland et al. (1989) ont évalué séparément les capacités de discrimination de deux stimulations chaudes et de deux stimulations froides. Leurs résultats ont révélé une augmentation similaire des seuils de discrimination de chaleur et de froid avec l'âge. Enfin, l'utilisation d'un dispositif de stimulation nommé "Thermal Sensory Tester" (TST) permet également l'évaluation de la sensibilité discriminatoire froide. Le TST permet de déterminer un seuil de discrimination. Il délivre simultanément deux stimulations froides par des thermodes de contact. La première thermode a une température fixe (e.g., 25°C). La température de la deuxième thermode est inférieure à celle de la première. Les sujets doivent désigner la thermode dont la température est la plus basse. Les études ayant fait usage du TST n'ont pas confirmé une diminution de cette sensibilité avec l'âge (e.g., Arezzo, Schaumburg, & Laudadio, 1986; Gelber et al., 1995; Gerr & Letz, 1994).

Les seuils de détection thermique

Les études qui se sont intéressées aux seuils de détection thermique des personnes âgées sont également nombreuses (voir Guergova et Dufour (2011) pour une revue). Cependant, les résultats obtenus ne sont pas toujours consensuels. Bien qu'une majorité d'études mette en évidence une diminution liée à l'âge de la sensibilité thermique, à la fois à la chaleur et au froid (e.g., Becser, Sand, & Zwart, 1998; Fowler, Carroll, Burns, Howe, & Robinson, 1987; Heft, Cooper, O'Brien, Hemp, & O'Brien, 1996; Hilz, Stemper, Axelrod, Kolodny, & Neundorfer, 1999; Huang et al., 2010; Lautenbacher et al., 2005), d'autres études constatent une absence de différence entre les seuils de perception thermique des sujets jeunes et âgés (Harju, 2002; Kelly et al., 2005; Merchut & Toleikis, 1990; Seah & Griffin, 2008; Sosenko, Kato, Soto, & Ayyar, 1989). D'autres études encore (e.g., Bartlett, Stewart, Tamblyn, & Abrahamowicz, 1998; Jamal, Hansen, Weir, & Ballantyne, 1985; Kenshalo, 1986), trouvent des effets de l'âge sur la sensibilité thermique qui diffèrent en fonction du type de stimulus (chaud ou froid) et de la zone corporelle testée.

b. Effets de l'âge sur la sensibilité mécanique

Contrairement aux études portant sur les effets de l'âge sur la sensibilité thermique, il existe un relatif consensus à travers les résultats expérimentaux concernant un effet de l'âge sur la sensibilité mécanique. Les études qui suggèrent une absence de modification des seuils mécaniques au cours du vieillissement sont minoritaires (e.g., Ekenvall, Nilsson, & Gustavsson, 1986; Liou et al., 1999; Seah & Griffin, 2008) et une grande majorité d'études observe une augmentation des seuils vibrotactiles avec l'âge (e.g., Calhoun, Gibson, Hartley, Minton, & Hokanson, 1992; Kenshalo, 1986; Perry, 2006). Les modalités de stimulations les plus communément utilisées sont la stimulation par vibration et la stimulation par monofilaments, permettant de déterminer un seuil de détection de vibration et un seuil tactile, respectivement. Bien qu'il ait été suggéré que l'utilisation de monofilaments soit moins adaptée lorsque l'objectif est d'identifier l'occurrence d'une insensibilité avancée (Perry, 2006), ce dispositif de stimulation a néanmoins permis de mettre en évidence une moindre sensibilité tactile chez les séniors comparé au jeunes adultes (e.g., Bowden & McNulty, 2013; Teranaka, Shibaji,

Minakuchi, & Uematsu, 2008). L'évaluation de la sensibilité mécanique au moyen de stimulations par vibration est plus répandue. Une augmentation des seuils de perception de vibration a ainsi été observée à de nombreuses reprises (Perret & Regli, 1970; Stuart, Turman, Shaw, Walsh, & Nguyen, 2003), aussi bien au niveau des membres supérieurs (Gelber et al., 1995; Gerr & Letz, 1994; Gescheider, Bolanowski, Hall, Hoffman, & Verrillo, 1994; Gescheider, Edwards, Lackner, Bolanowski, & Verrillo, 1996; Lautenbacher et al., 2005; Verrillo, 1980; Verrillo, Bolanowski, & Gescheider, 2002; Wild et al., 2001) qu'au niveau des membres inférieurs (de Neeling et al., 1994; Deshpande et al., 2008; Illing, Choy, Nitz, & Nolan, 2010; Wells, Ward, Chua, & Inglis, 2003), notamment à des fréquences de stimulation élevées (Verrillo, 1980; Wild et al., 2001).

Notons, en revanche, que bien que les seuils vibrotactiles soient augmentés chez les seniors, leur capacité de discrimination vibrotactile (i.e, différenciation entre 2 fréquences de vibration) ne semble pas altérée (Gescheider et al., 1996). Enfin, il s'avère que la perte de la sensibilité mécanique avec l'âge est progressive. En effet, une diminution de la sensibilité mécanique s'opère dès l'âge de 40-50 ans et s'accroît ensuite de manière progressive (Donat, Ozcan, Ozdirenc, Aksakoglu, & Aydinoglu, 2005).

1.4.1.3 Modification des réponses aux stimuli nociceptifs

a. Les seuils de douleur

La perception de stimulations douloureuses change également au cours du vieillissement. Par exemple, les résultats expérimentaux ont majoritairement révélé une augmentation des seuils de douleur avec l'âge (Tableau 2). Seules quelques études ont observé des seuils de douleur diminués chez les seniors par rapport aux seuils estimés chez les sujets jeunes (e.g., Collins & Stone, 1966; Huang et al., 2010; Lautenbacher et al., 2005).

Tableau 2. Comparaison des études portant sur les effets de l'âge sur la perception de la douleur en fonction du type de stimulation.

<i>Modalité de stimulation</i>		<i>Etude</i>	<i>Type de stimulation</i>	<i>Résultat</i>
<i>tactile</i>		Lautenbacher et al., 2005	pression	-
		Cole et al., 2010	pression	-
		Donat et al., 2005	pression	+ (non significatif)
		Jensen et al., 1992	pression	+ (femmes)
		Pickering et al., 2002	pression	+ (hommes)
		Marini et al., 2012	pression	+
		Riley et al., 2014	pression, mécanique ponctuée	≠
		Teranaka et al., 2008	monofilaments	-
		Edwards et Fillingim, 2001a	monofilaments	≠
		Zheng et al., 2000	monofilaments	≠
		Meliala et al., 1999	monofilaments	+
	Edwards et Fillingim, 2001a	ischémie	-	
	Omerglu et al., 1997	ischémie	-	
<i>thermique</i>	froid	Meh et Deniscic, 1994	thermode de contact	≠
		Kelly et al., 2005	thermode de contact	≠
		Huang et al., 2010	thermode de contact	+
	Chaud	Schuldermann et Zubek, 1962	chaleur rayonnante	+ (dès 50 ans)
		Heft et al., 1996	chaleur rayonnante	+ (effet très léger)
		Trembley et al., 1993	chaleur rayonnante	+
		Procacci et al., 1970, 1979	chaleur rayonnante	+
		Sherman et Robillard, 1960	chaleur rayonnante	+
		Sherman et Robillard, 1964	chaleur rayonnante	+
		Chapman et al., 1944	chaleur rayonnante	+
		Gibson et al., 1991	laser	+
		Chakour et al., 1996	laser	+
		Meliala et al., 1999	laser	+
		Huang et al., 2010	thermode de contact	-
		Kenshalo, 1986	thermode de contact	≠
		Harkins et al., 1986	thermode de contact	≠
		Pickering et al., 2002	thermode de contact	≠
		Lautenbacher et al., 2005	thermode de contact	≠
		Meh et Deniscic, 1994	thermode de contact	≠
		Kelly et al., 2005	thermode de contact	≠
		Yarnitsky et al., 1995	thermode de contact	≠
		Liou et al., 1999	thermode de contact	≠
		Edwards et Fillingim, 2001	thermode de contact	+ (non significatif)
		Lautenbacher et Strian, 1991	thermode de contact	pied : + ; main : ≠
		Riley et al., 2014	thermode de contact	genou : + avant-bras : ≠
		Larivière et al., 2007	thermode de contact	+ (dès 50 ans)
		Dyck et al., 1984	thermode de contact	+
Helme et al., 2002	thermode de contact	+		
Scudds et Scudds, 1999	thermode de contact	+		
Harkins et al., 1986	thermode de contact	+		
<i>électrique</i>		Collins et Stone, 1966		-
		Harkins et Chapman, 1976, 1977a,b		≠
		Meliala et al., 1999		≠
		Mylius et al., 2008		≠
		Lucantoni et al., 1997		≠
		Mumford, 1965		+ (non significatif)
		Neri et Agazzani, 1984		+
		Tucker et al., 1989		+
		Helme et al., 2002		+

+ : seuils plus élevés chez les sujets âgés, - : seuils moins élevés chez les sujets âgés, ≠ : pas d'effet d'âge.

Les seuils de douleur thermique

On constate quelques discordances à travers les résultats issus de l'évaluation des effets de l'âge sur la douleur thermique.

Par exemple, un grand nombre d'études a mis en évidence une diminution de la sensibilité douloureuse thermique avec l'âge, qui se traduit par une augmentation des seuils de douleur chez les sujets âgés. W. P. Chapman (1944) était parmi les premiers à montrer une augmentation de ces seuils au cours du vieillissement. Ces résultats ont été répliqués à de nombreuses reprises (e.g., Chakour et al., 1996; Dyck, Karnes, & O'Brien, 1984; Gibson, LeVasseur, & Helme, 1991; Helme, Farrell, & Meliala, 2002; P Procacci, 1979; Tremblay, Allard, & Veillette, 1993). Cette augmentation des seuils de douleur induite par chaleur est constatée dès l'âge de 50 ans (Lariviere, Goffaux, Marchand, & Julien, 2007). Au-delà de la soixantaine, les seuils de douleur thermique restent stables (Scudds & Scudds, 1999) et peuvent être augmentés de 80 % par rapport aux seuils des jeunes adultes (Meliala, Gibson, & Helme, 1999). Il est intéressant de noter ici que les sujets âgés estiment la douleur moins intense que les sujets jeunes lorsque l'intensité de stimulation est proche du seuil de douleur, mais plus intense pour des intensités plus élevées (Harkins, Price, & Martelli, 1986).

Les auteurs qui s'accordent en faveur d'une absence de changement des seuils de douleur induite par la chaleur en fonction de l'âge sont également nombreux (Edwards & Fillingim, 2001b; Harkins et al., 1986; Kelly et al., 2005; Kenshalo, 1986; Lautenbacher et al., 2005; Liou et al., 1999; Meh & Denislic, 1994; Pickering, Jourdan, Eschaliier, & Dubray, 2002). Yarnitsky, Sprecher, Zaslansky et Hemli (1995) ont, par exemple, trouvé une augmentation de moins de 3% des seuils dans leur groupe de sujets âgés, comparé au groupe de sujets jeunes.

L'évaluation des seuils de douleur induite par le froid est moins fréquente et les résultats sont également discordants. Certains auteurs trouvent que les personnes âgées ont des seuils de douleur augmentés par rapport aux sujets jeunes (Huang et al., 2010) alors que d'autres ne constatent pas de modification liée à l'âge des seuils de douleur froide (Kelly et al., 2005; Meh & Denislic, 1994).

Les seuils de douleur mécanique

Les effets de l'âge sur les seuils de douleur mécanique peuvent varier en fonction de la procédure de stimulation. En effet, bien qu'un consensus semble exister quant à une diminution des seuils de douleur mécanique induite par ischémie chez les séniors (Edwards & Fillingim, 2001a; Omeroglu et al., 1997), les résultats relatifs aux effets de l'âge sur les seuils de douleur induite par pression ou par monofilaments sont plus divergents. En effet, certaines études observent également une diminution liée à l'âge des seuils de douleur mécanique lorsqu'ils sont estimés par l'application de monofilaments (Teranaka et al., 2008) ou par pression (Cole et al., 2010; Lautenbacher et al., 2005). Plus précisément, il a été montré que les sujets jeunes nécessitent des intensités de stimulation mécanique plus élevées que les sujets âgés et ce pour atteindre différents niveaux de douleur, à savoir une douleur juste perceptible, légère et modérée (Cole et al., 2010). D'autres études, en revanche, ont révélé un effet inverse de l'âge. Par exemple, on observe une augmentation de 25 % des seuils de douleur des seniors comparé à ceux des sujets jeunes lorsqu'ils sont établis au moyen de monofilaments (Meliala et al., 1999). Similairement, la comparaison de plusieurs groupes d'âges a mis en évidence une augmentation progressive des seuils de douleur induite par pression au cours du vieillissement (Donat et al., 2005; R. Jensen, Rasmussen, Pedersen, Lous, & Olesen, 1992; Marini et al., 2012; Pickering et al., 2002). Enfin, certains auteurs ne constatent pas de modification de ces seuils de douleur mécanique avec l'âge (Edwards & Fillingim, 2001a; Riley et al., 2014; Zheng, Gibson, Khalil, Helme, & McMeeken, 2000).

Les seuils de douleur électrique

L'évaluation de la perception de la douleur est également fréquemment réalisée par la détermination de seuils de douleur électrique. Les résultats des études qui utilisent des stimulations électriques pour la détermination des effets de l'âge sur les seuils de douleur sont également contrastés. En effet, certaines études trouvent des seuils de douleur électrique diminués chez les séniors comparé aux sujets jeunes (Collins & Stone, 1966), alors que d'autres auteurs concluent à une absence de modification des seuils de douleur électrique au cours du vieillissement (e.g., Harkins & Chapman,

1977a, 1977b; Harkins et al., 1986; Meliala et al., 1999; Mylius, Kunz, Hennighausen, Lautenbacher, & Schepelmann, 2008). Lucantoni, Marinelli, Refe, Tomassini et Gaetti (1997) ont, par exemple, montré que, bien que les seuils de *perception* électrique différaient entre les sujets jeunes et âgés, leurs seuils de *douleur* électrique étaient similaires. Ces résultats contrastent avec ceux d'autres études qui suggèrent que le vieillissement s'accompagne d'une augmentation des seuils de douleur électrique (Mumford, 1965; Neri & Agazzani, 1984; Tucker, Andrew, Ogle, & Davison, 1989), notamment lorsque les durées de stimulation électrique sont courtes (Helme et al., 2002).

Notons que la capacité à discriminer des stimulations électriques, dont l'intensité est supérieure au seuil de douleur, semble également affectée par l'âge. De plus, la propension à juger une stimulation électrique comme douloureuse diminue aussi avec l'âge (Harkins & Chapman, 1976).

b. Résistance à la douleur

Alors qu'un nombre conséquent d'études s'accorde à conclure à une augmentation des seuils de douleur au cours du vieillissement, les résultats quant à un effet de l'âge sur la résistance à la douleur suggèrent majoritairement que cette dernière ne varie pas, voire diminue chez les séniors. Cette diminution de la tolérance à la douleur a été observé aussi bien pour des stimulations électriques (Neri & Agazzani, 1984) que mécaniques (pression et ischémie) (e.g., Edwards & Fillingim, 2001a) et ce particulièrement chez les hommes (Pickering et al., 2002). Plus précisément, il a été montré qu'entre 20 et 80 ans, le seuil de tolérance diminue de 40% chez les hommes et de 25% chez les femmes (Woodrow, Friedman, Siegelau, & Collen, 1972). En revanche, l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur thermique s'avère plus discuté. Riley et al. (2014) montrent une tolérance à la douleur thermique (chaude et froide) identique chez les sujets jeunes et âgés, alors qu'Edwards, Fillingim et Ness (2003) trouvent une moindre tolérance à la douleur induite par le froid et une plus grande tolérance à la douleur induite par la chaleur chez les séniors comparés aux sujets jeunes. Des résultats discordants ont également été trouvés par des équipes qui ont étudié la tolérance à la douleur induite par l'immersion de la main dans de l'eau froide. Les données obtenues reflètent soit

une diminution de la tolérance à la douleur (Walsh, Schoenfeld, Ramamurthy, & Hoffman, 1989), soit d'une absence de modification de cette tolérance (Washington et al., 2000) avec l'âge.

c. Le contrôle de la douleur

En plus d'une modification du seuil de douleur et de la résistance à la douleur, il semble s'opérer, au cours du vieillissement, des changements de l'efficacité des systèmes analgésiques endogènes.

Déficit d'inhibition endogène

Le paradigme communément utilisé dans l'évaluation du contrôle endogène de la douleur (i.e., CIDN, voir paragraphe 1.2.4.2) consiste à comparer des seuils de douleur estimés avant et après l'immersion de la main dans de l'eau froide. Si le CIDN est efficace, l'intensité perçue d'une stimulation douloureuse appliquée après cette immersion sera réduite. Le seuil de douleur sera, par conséquent, augmenté par rapport à celui déterminé avant l'immersion. Globalement, les données expérimentales qui évaluent ce mécanisme de contrôle de la douleur chez les personnes âgées sont concordantes. Elles indiquent que les effets de l'immersion de la main dans de l'eau froide sur les seuils de douleur thermique et/ou électrique testés subséquentement sont nettement moins prononcés chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes (Edwards et al., 2003; Lariviere et al., 2007; Riley, King, Wong, Fillingim, & Mauderli, 2010; Washington et al., 2000). Ceci indiquerait un déficit d'inhibition endogène de la douleur chez les personnes âgées.

Apparition d'une sensibilisation aux stimuli nociceptifs

Certains auteurs ont observé une potentialisation de la douleur pour certains types de stimuli chez la personne âgée (Edwards et al., 2003). Il a été proposé qu'en absence d'une inhibition de la douleur efficace chez les personnes âgées, des effets de potentialisation des neurones nociceptifs de convergence pourraient entraîner une augmentation de la perception de la douleur (Edwards et al., 2003). Ce phénomène de potentialisation s'observe notamment lorsqu'une stimulation douloureuse est appliquée au moment de l'immersion d'un membre dans de l'eau froide (Riley et al., 2010). Les auteurs suggèrent que les sujets âgés sont moins en mesure que les sujets jeunes de traiter plusieurs

stimuli nociceptifs simultanément. Ainsi, avec un paradigme de stimulations douloureuses concurrentes, les séniors seraient moins en mesure de traiter plusieurs stimulations douloureuses simultanément, probablement en raison d'une surcharge cognitive.

Persistence de la douleur

Enfin, l'utilisation du paradigme d'évaluation du CIDN a également mis en évidence une persistance plus longue de la douleur suite à l'application d'une stimulation douloureuse chez les séniors (Riley et al., 2010). Les sujets ont évalué la douleur perçue sur une EVA à plusieurs reprises durant les 40 secondes post-stimulation. Les résultats indiquent une diminution de 94 % entre la première et la dernière évaluation des sujets jeunes, alors que cette diminution est de seulement 78 % chez des sujets âgés.

1.4.2 L'origine des modifications

Au cours du vieillissement, les systèmes nerveux périphérique et central subissent des modifications structurelles et fonctionnelles qui peuvent être à l'origine d'une modification de la douleur perçue chez les personnes âgées.

1.4.2.1 Le vieillissement du système nerveux périphérique

a. Nociception des tissus profonds et nociception périphérique

Les résultats des études évaluant les seuils de douleur des personnes âgées suggèrent que le type de stimulus est déterminant dans les effets observés (Cole et al., 2010). Ainsi, les effets de l'âge allant dans le sens d'une diminution des seuils de douleur mécanique, s'opposent à l'augmentation des seuils de douleur thermique au cours du vieillissement (voir paragraphe 1.4.1.3, a). Ce constat a amené certains chercheurs à suggérer que la nociception des tissus plus profonds (i.e., muscles tendons) et la nociception des tissus superficiels (i.e., peau) sont affectées différemment par l'âge (Lautenbacher et al., 2005). En effet, les stimuli thermiques nociceptifs activent de manière sélective les nocicepteurs dans les couches superficielles de la peau, alors que les stimuli mécaniques

nociceptifs activent les nocicepteurs superficiels mais également, et surtout, les nocicepteurs profonds (e.g., situés sur les muscles) (Kosek, Ekholm, & Hansson, 1999). Les divergences entre les effets de l'âge sur la nociception mécanique et la nociception thermique peuvent être liées à un traitement différent des afférences issues des nocicepteurs profonds et superficiels au niveau de la ME (Wall & Woolf, 1984). Plus précisément, dans la ME, les afférences des nocicepteurs des tissus profonds seraient sujet à un contrôle descendant inhibiteur plus important que celles des nocicepteurs cutanés (Mense, 1993; Yu & Mense, 1990). Or, l'âge affectant les mécanismes de contrôle endogène de la douleur (voir paragraphe 1.4.1.3, c), une atteinte de ce mécanisme pourrait apparaître de manière plus évidente pour des stimuli mécaniques que thermiques (Lautenbacher et al., 2005).

b. L'activation des récepteurs

Modification du système de neurotransmission

La somatosensibilité dépend, entre autre, de l'expression de certaines classes de canaux membranaires. Ces canaux membranaires régulent le flux d'ions lors d'une stimulation somatosensorielle. Des études chez l'animal ont mis en évidence des changements cellulaires et moléculaires qui se produisent au niveau des neurones sensoriels au cours du vieillissement. Ces études ont, par exemple, montré une modification au cours du vieillissement des propriétés électriques membranaires (diminution de l'excitabilité électrique, augmentation de la durée des PA) des neurones dans le ganglion de la racine dorsale de la ME (Scott, Leu, & Cinader, 1988). Ce profil d'altération des propriétés électriques membranaires pourrait s'expliquer par la transition, au cours du vieillissement, de canaux voltage-dépendants au sodium vers des canaux voltage-dépendants au calcium, qui sont moins excitables. Une autre explication peut être la diminution de la perméabilité au potassium pendant la phase de repolarisation du PA (Landfield & Pitler, 1984).

D'autres chercheurs ont montré chez les souris âgées une diminution de l'expression des canaux Nav1.8 et TRPV1, impliqués dans la génération et la transmission des PA en réponse à des stimuli mécaniques et thermiques (S. Wang, Davis, Zwick, Waxman, & Albers, 2006). Les auteurs suggèrent

que cette diminution de canaux Nav1.8 et TRPV1 serait à l'origine de la perte de sensibilité thermique chez les animaux âgés.

Des changements semblent également s'opérer dans les systèmes de modulation endogènes de la douleur avec l'âge. Par exemple Riley et al. (2010) ont observé un accroissement de la sensibilisation centrale chez les personnes âgées, qui se traduit par une prolongation de la persistance de la douleur suite à une stimulation nociceptive. Les auteurs expliquent ce résultat par une réduction, au cours du vieillissement, des systèmes de modulation de la douleur dépendants des opioïdes (Bodnar, Romero, & Kramer, 1988; Hamm & Knisely, 1985, 1986; Hamm, Knisely, & Watson, 1986).

Enfin, le vieillissement peut également s'accompagner par des modifications des réponses inflammatoires neurogènes à une stimulation douloureuse. En effet, avec l'âge, l'activité du mécanisme de réflexe d'axone diminue (Helme & McKernan, 1986). Ceci pourrait être lié à une diminution de la concentration dans les cellules de substance P et du CGRP ainsi que de leur transport axonal, tel qu'il l'a été observé chez des rongeurs âgés (Bergman, Johnson, Zhang, Hokfelt, & Ulfhake, 1996; Hukkanen et al., 2002).

Modification des propriétés réceptrices des fibres sensorielles

Les propriétés réceptrices de certains types de fibres changent également au cours du vieillissement. Par exemple, Namer et al. (2009) ont montré une augmentation du seuil d'activation des fibres C mécano-sensibles, alors que le seuil d'activation des fibres C mécano-insensibles serait légèrement diminué. En revanche, cette modification des propriétés réceptrices des fibres ne se manifeste pas sur le plan perceptif. En effet, la sensibilisation à la chaleur des fibres C mécano-insensibles compense une perte ou une diminution des propriétés réceptrices des récepteurs mécano-sensibles, ce qui se traduit par des seuils de détection thermique similaires chez les sujets âgés et les sujets jeunes (e.g., Kelly et al., 2005; Seah & Griffin, 2008; Sosenko et al., 1989).

*c. Modifications structurelles et fonctionnelles des fibres sensorielles**Les fibres myélinisées*

Des études morphologiques ont mis en évidence des anomalies au niveau des fibres myélinisées des personnes âgées (Verdu, Ceballos, Vilches, & Navarro, 2000). Ces fibres présentent, par exemple, une dégénérescence axonale ou démyélinisation segmentaire. Ces modifications touchent 7-10 % des fibres sensorielles chez les jeunes adultes et jusqu'à 35 % chez des sujets âgés (Drac, Babiuch, & Wisniewska, 1991).

Sur le plan fonctionnel, on constate une diminution de la vitesse de conduction des fibres sensorielles myélinisées avec l'âge (Dorfman & Bosley, 1979), et ce à partir de 40 ans (Taylor, 1984). Des études chez le rongeur montrent également une diminution de 10 à 15 % de la vitesse de conduction des fibres myélinisées au cours du vieillissement (Sato, Sato, & Suzuki, 1985). Chez l'Homme, les latences d'apparition de PES permettent de nous renseigner sur la vitesse de conduction des fibres sensorielles périphériques. Des analyses corrélationnelles ont montré que les latences du composant somatosensoriel N2P2 évoqué par l'activation de fibres myélinisées augmentent avec l'âge (Dorfman & Bosley, 1979; Gibson et al., 1991; Truini et al., 2007).

Les fibres non-myélinisées

Des études morphologiques ont également mis en évidence la présence de fibres non-myélinisées atypiques chez les personnes âgées. En effet, 13 % des fibres C observées chez les séniors présentent des caractéristiques sensorielles et axonales atypiques (Namer, 2010). Elles présentent notamment une activité spontanée, une sensibilisation ou une perte de leurs terminaisons nerveuses.

Contrairement aux fibres myélinisées, la vitesse de conduction des fibres non-myélinisées semble rester stable au cours du vieillissement (Sato et al., 1985). En revanche, on observe un effet de l'âge sur la diminution de la vitesse de conduction induite par une décharge répétitive de ces fibres (« ralentissement de la vitesse de conduction dépendant de l'activité ») (Namer et al., 2009).

d. Diminution de la densité des terminaisons libres

Les seuils de douleur/perception augmentés chez les séniors pourraient également s'expliquer par une diminution de la densité des fibres sensorielles périphériques. Certaines études n'ont pas constaté de telle diminution (e.g., Lauria et al., 1999; McArthur, Stocks, Hauer, Cornblath, & Griffin, 1998; Montagna & Carlisle, 1979). Or, des études plus récentes ont montré que l'innervation épidermique des séniors est moins importante que celle des sujets jeunes (Besne, Descombes, & Breton, 2002; Chang, Lin, & Hsieh, 2004; Goransson, Mellgren, Lindal, & Omdal, 2004; Panoutsopoulou, Wendelschafer-Crabb, Hodges, & Kennedy, 2009).

De nombreuses études ont notamment mis en évidence une diminution de la densité des fibres myélinisées au cours du vieillissement (Drac et al., 1991; Fundin, Bergman, & Ulfhake, 1997; Lehmann, 1986; Moriyama, Amano, Itoh, Shimada, & Otsuka, 2007; Ochoa & Mair, 1969). Ceci n'a, en revanche, pas pu être mis en évidence clairement pour les fibres non-myélinisées. Certaines études concluent à une telle diminution (Jacobs & Love, 1985; Ochoa & Mair, 1969), tandis que d'autres n'ont pas constaté de modification de la densité des fibres C chez les personnes âgées (Kanda, Tsukagoshi, Oda, Miyamoto, & Tanabe, 1991; Sharma & Thomas, 1975). Cependant, le ratio « fibres C mécano-sensible » - « fibres C mécano-insensibles » semble changer. En effet, ce ratio est de 8:2 chez les sujets jeunes alors qu'il est de 7:3 chez les personnes âgées (Namer et al., 2009).

Chez l'Homme, des études électrophysiologiques peuvent apporter des informations quant à d'éventuels changements de la densité des fibres sensorielles périphériques avec l'âge. En effet, il a été montré que l'amplitude des PES était corrélée à la densité des fibres intra-épidermales (Casanova-Molla, Grau-Junyent, Morales, & Valls-Sole, 2011; Chao, Hsieh, Tseng, Chang, & Hsieh, 2008). Ainsi, la corrélation négative observée entre l'amplitude des potentiels évoqués par des stimulations thermiques douloureuses (i.e., activant les fibres myélinisées A δ) et l'âge (Chao, Hsieh, Chiu, Tseng, & Chang, 2007; Cruccu et al., 1999; Truini et al., 2005), peut traduire une telle réduction de la densité des fibres périphériques myélinisées. L'évaluation des effets de l'âge sur la densité des

fibres non-myélinisées par des mesures électrophysiologiques est moins répandue, vraisemblablement en raison d'une plus grande difficulté d'enregistrer les composants liés à l'activation des fibres C (e.g., Truini et al., 2007). Kemp, Despres, Pebayle et Dufour (2014) ont cependant apporté des arguments en faveur d'une préservation de la densité de ces fibres avec l'âge. En effet, les auteurs ont montré que les composants qui reflètent l'activation de fibres non-myélinisées ne diffèrent pas entre les sujets jeunes et âgés.

En revanche, les études sur les effets du vieillissement sur les seuils de détection de stimuli somatosensoriels et nociceptifs suggèrent une perte de fibres sensorielles myélinisées **et** non-myélinisées avec l'âge. Néanmoins, les effets de l'âge peuvent légèrement varier selon les régions cutanées. On distingue notamment les zones distales (e.g., mains/pieds) et proximales (e.g., tête, tronc). Ainsi, Gibson et Farrell (2004) ont trouvé un gradient distal-proximal de la diminution de la somatosensibilité avec l'âge. En effet, l'augmentation des seuils de douleur/perception avec l'âge est plus importante au niveau distal comparé à des zones de stimulation proximales. Ce résultat suggère que les zones plus périphériques sont sujettes à une perte de fibres sensorielles plus importante, qui pourrait résulter d'une axonopathie chez les personnes âgées (Gibson & Farrell, 2004). Ce gradient distal-proximal s'observe pour différents types de fibres. En effet, il est observé pour des stimulations vibrotactiles (Hilz et al., 1998; Lin, Hsieh, Chao, Chang, & Hsieh, 2005; Martina, van Koningsveld, Schmitz, van der Meche, & van Doorn, 1998; Merchut & Toleikis, 1990; Perret & Regli, 1970), thermiques douloureuses (Lautenbacher & Strian, 1991; Riley et al., 2014) et chaudes non-douloureuses (Dufour & Candas, 2007; Meh & Denislic, 1994; Stevens & Choo, 1998). Ces stimulations activent respectivement les fibres A β , A δ et C.

Ainsi, l'âge affecte les fibres myélinisées et non-myélinisées. Néanmoins, l'altération des fibres myélinisées semble plus importante. On remarque notamment une plus grande diminution de la

densité et une plus grande altération du fonctionnement des fibres myélinisées comparé aux fibres non-myélinisées.

e. Le vieillissement cutané

La peau subit également des changements structurels et physiologiques progressifs au cours du vieillissement (Balin & Pratt, 1989; Cerimele, Celleno, & Serri, 1990; Farage, Miller, Elsner, & Maibach, 2008; Fenske & Lober, 1986; L. Smith, 1989). Par exemple, on observe une réduction du nombre de petits vaisseaux sanguins, des glandes sudoripares et sébacées, ainsi que de la production lipidique (Denda et al., 1993; Hurlow & Bliss, 2011), susceptibles d'entraîner une diminution de la perte transépidermique (ou "insensible") en eau (Conti, Schiavi, & Seidenari, 1995). De plus, l'hydratation cutanée diminue également avec l'âge (Gilchrest, 1999; D. R. Smith, Atkinson, Tang, & Yamagata, 2002; D. R. Smith, Sheu et al., 2002). Ceci peut entraîner un amincissement de la peau chez les personnes âgées (Boisnic & Branchet, 2005; P. Procacci, Bozza, Buzzelli, & Della Corte, 1970). Ces modifications, notamment de l'hydratation cutanée, doivent être prises en compte lors de l'évaluation de la somatosensibilité et de la perception de la douleur par stimulations électriques ou thermiques. En effet, l'hydratation cutanée est associée à la conductance électrique/thermique de la peau (Blank & Finesinger, 1946; Thomas & Korr, 1957). Par exemple, une peau sèche a une résistance électrique plus élevée qu'une peau humide (e.g., Salvendy, 2012). Or, si la résistance cutanée est élevée, la quantité de courant électrique qui traverse la peau au moment d'une stimulation peut être réduite. De même, le transfert de chaleur aux terminaisons libres lors d'une stimulation thermique peut être ralenti dans une peau moins hydratée. Par conséquent, l'augmentation des seuils de perception/douleur électrique/thermique des séniors pourrait ne pas refléter une diminution de la somatosensibilité.

1.4.2.2 Le vieillissement du système nerveux central

a. Les régions cérébrales de la Pain Matrix

Différentes aires cérébrales impliquées dans la perception de la douleur subissent des modifications structurelles et fonctionnelles avec l'âge. D'un point de vue structurel, on observe, par exemple, une atrophie du cortex préfrontal (e.g., Raz et al., 2005; Walhovd et al., 2011) et du tronc cérébral (Farrell, 2012). Sur le plan fonctionnel, on constate que l'activité de certaines aires cérébrales suite à des stimulations douloureuses, qu'elles soient thermiques ou mécaniques, est moins importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Ceci s'observe notamment au niveau de l'insula, de l'aire motrice supplémentaire (Quiton et al., 2007), du putamen et du noyau caudé (Cole et al., 2010).

b. Les régions cérébrales associées à la cognition

Certaines aires cérébrales qui sous-tendent des fonctions cognitives et émotionnelles subissent également des modifications structurelles et/ou fonctionnelles au cours du vieillissement.

Ces modifications sont, par exemple, à l'origine d'une diminution des capacités attentionnelles et émotionnelles. En effet, comparé aux sujets jeunes, les sujets âgés ont plus de difficultés à filtrer les informations non-pertinentes (e.g., Anderer, Semlitsch, & Saletu, 1996; Healey, Campbell, & Hasher, 2008; Kane & Engle, 2000; Kugler, Taghavy, & Platt, 1993). Ils sont également moins en mesure que les sujets jeunes d'inhiber l'orientation automatique de leur attention vers les stimulations somatosensoriels (e.g., Bolton & Staines, 2012; Valeriani, Ranghi, & Giaquinto, 2003). De plus, les personnes âgées présentent fréquemment des difficultés de reconnaissance des émotions (Ruffman, Henry, Livingstone, & Phillips, 2008) pour une revue) et d'interprétation d'états mentaux d'autrui (Bailey, Henry, & Von Hippel, 2008; Phillips, MacLean, & Allen, 2002; Slessor, Phillips, & Bull, 2007).

Ces résultats sont particulièrement intéressants au vu de la nature multi-dimensionnelle de la perception de la douleur. En effet, la perception de la douleur comprend une composante sensori-discriminative, une composante cognitive et une composante émotionnelle (R. Melzack, Casey, KL., 1968). Ainsi, l'existence d'une diminution des capacités attentionnelles et émotionnelles chez les personnes âgées pose la question d'une perturbation des dimensions cognitive/émotionnelle.

1.4.2.3 Une discordance liée à la méthodologie expérimentale

Nous avons vu qu'il existe de nombreuses discordances à travers les études qui évaluent les effets de l'âge sur la somatosensibilité et la perception de la douleur. Certains résultats indiquent une augmentation des seuils de perception/douleur, alors que d'autres semblent montrer l'effet opposé ou une absence d'effet. Des différences méthodologiques pourraient être à l'origine de ce manque de consensus.

a. L'âge des participants et la taille des échantillons

L'âge des participants est un facteur crucial à prendre en compte. Par exemple, certaines équipes ont trouvé des seuils de perception de douleur ou de résistance à la douleur similaires entre leurs groupes de sujets jeunes et âgés (e.g., Kelly et al., 2005; Liou et al., 1999; Riley et al., 2014; Seah & Griffin, 2008). Ainsi, l'âge des sujets inclus dans le groupe des participants "âgés" incluait des personnes de moins de 60 ans dans l'étude de Kelly et al. (2005). De même, certains auteurs n'ont pas respecté un écart suffisant entre les tranches d'âge retenues pour le groupe d'âge moyen et de groupe des âgés (i.e., 45-56 ans et 57-76 ans ; Riley et al., 2014).

Le nombre de participants peut également avoir une incidence sur les effets observés. Ceci est particulièrement vrai pour l'étude des seuils de perception des stimulations froides en raison d'une plus grande variabilité dans le ressenti (pour une revue, Guergova et Dufour, 2011).

b. Le dispositif de stimulation

Stimulations thermiques

La probabilité d'observer ou non des différences entre les seuils de douleur/perception des sujets jeunes et âgés est directement liée à la surface de stimulation. En effet, les seuils de détection de chaleur des sujets âgés sont supérieurs à ceux des sujets jeunes lorsqu'ils ont été estimés par une thermode d'une petite surface de stimulation. En revanche, lorsque ces seuils sont déterminés au moyen d'une thermode ayant une grande surface de stimulation, ils ne diffèrent pas entre les deux groupes (Seah & Griffin, 2008). De même, les effets de l'âge sur les seuils de douleur sont nettement

plus prononcés lorsqu'ils sont estimés par des stimulations par laser (e.g., Chakour et al., 1996; Meliala et al., 1999) comparé à des stimulations par thermode de contact (e.g., Helme et al., 2002; Lautenbacher & Strian, 1991). Ceci est lié à la surface de stimulation nette plus petite du laser. En effet, elle peut être plus de 100 fois inférieure à celle d'une thermode de contact. Ces résultats s'expliquent par le phénomène de sommation spatiale de la douleur. Cette sommation spatiale se traduit par une diminution des seuils de douleur avec l'augmentation de la surface de stimulation. Chez les personnes âgées, la stimulation d'une surface importante donnerait lieu à une sommation spatiale suffisante pour produire une douleur similaire à celle ressentie par les sujets jeunes.

Par ailleurs, les différences entre les seuils de douleur des sujets jeunes et âgés pourraient s'expliquer par des changements des propriétés de la peau avec l'âge. Une stimulation par laser ne nécessite pas de contact entre la zone cutanée stimulée et la source thermique. Une thermode de contact, en revanche, peut comprimer la jonction dermo-épidermique. Dans ce cas, l'effet des modifications cutanées sur les seuils de douleur/perception peut être minimisé (Gibson & Farrell, 2004), donnant lieu à des seuils similaires entre les sujets âgés et jeunes.

Enfin, la vitesse d'augmentation de la température est significativement inférieure pour la thermode de contact, comparé au faisceau laser. Ainsi, pour atteindre une température cutanée donnée, la durée de stimulation sera plus longue pour les stimulations par thermode de contact que pour les stimulations par laser. Or, l'augmentation de la durée de stimulation entraîne une sommation temporelle de la douleur, qui entraîne une augmentation de la perception douloureuse. Cette sommation temporelle peut alors compenser l'augmentation des seuils de douleur chez les seniors.

Stimulations électriques et mécaniques

Stimulations électriques

Les différents dispositifs de stimulation électrique peuvent se distinguer par le type de fibres sensorielles activées par les stimulations. Par exemple, pour certains stimulateurs (e.g., Katsarava et al., 2006), la dépolarisation électrique se limite aux récepteurs dans les couches superficielles de la

peau (i.e., fibres A δ et C). Les propriocepteurs (i.e., fibres A α et A β) dans les couches plus profondes ne sont pas activés. Les stimulations transcutanées d'une intensité élevée, en revanche, activent directement le nerf sensoriel, et de ce fait tous les types de fibres sensorielles (i.e., A α , A β , A δ et C). Les caractéristiques techniques des stimulateurs électriques (intensité, forme de l'onde ...) peuvent donc être directement à l'origine des différences de résultats observées entre certaines études.

Stimulations mécaniques

Les études sur les seuils de douleur par stimulation mécanique présentent également des contradictions. Une difficulté majeure pour l'exploration de la douleur par stimulation mécanique réside dans le fait qu'il est difficile de déterminer une intensité de stimulation suffisante pour atteindre le seuil de douleur sans risquer de lésion tissulaire.

c. La procédure de détermination des seuils

Temps de réaction

Les seuils de douleurs peuvent être estimés par différentes méthodes, telle que la méthode des limites, basée sur des temps de réaction (TR), ou la méthode des escaliers qui en tient pas compte des TR. Lin et al. (2005) ont comparé les effets de l'âge sur les seuils de perception thermique et vibrotactile estimés par ces deux méthodes. Les auteurs ont montré que l'augmentation de ces seuils avec l'âge est plus marquée lorsque la méthode des limites est utilisée, comparé à la méthode des escaliers. De plus, la différence entre les seuils estimés par la méthode des limites et ceux déterminés par la méthode des escaliers est corrélée avec l'âge. Ceci suggère l'augmentation des seuils perceptifs pourrait être liée à une augmentation des TR au cours du vieillissement. Huang et al. (2010) ont récemment vérifié cette hypothèse. Les auteurs ont montré que les seuils de perception de stimulations thermiques et les TR sont augmentés chez les personnes âgées, comparé aux sujets jeunes. Toutefois, les auteurs concluent que l'augmentation des TR avec l'âge n'est pas suffisante pour expliquer l'augmentation des seuils de perception chez les séniors (Huang et al., 2010).

Seuil de détection statique ou dynamique ?

Les seuils de détection de chaleur dépendent également de la vitesse de l'augmentation de la température de la stimulation. Lorsque cette vitesse est très lente (e.g., de l'ordre de $0.3^{\circ}\text{C}/\text{sec}$) les seuils de perception sont considérés comme statiques. Une vitesse d'augmentation de la température un peu plus rapide (e.g., de l'ordre de $1^{\circ}\text{C}/\text{sec}$) permet de déterminer des seuils de perception qualifiés de dynamiques. Il a été montré que les seuils de détection de chaleur statique étaient nettement plus élevés que les seuils de détection dynamique (Harding & Loescher, 2005). Ce résultat est lié au fait qu'un réchauffement rapide de la surface cutanée déclenche une salve de PA importante au niveau des thermocepteurs. L'intensité des sensations thermiques est ainsi augmentée (Green & Akirav, 2010) et le seuil de perception est rapidement atteint. En revanche, avec une augmentation très lente de la température, le taux de décharge des fibres retourne rapidement à son niveau basal, réduisant par conséquent la probabilité d'une sensation thermique. Avec ce phénomène d'adaptation sensorielle l'intensité des sensations thermiques perçues est très faible. Par conséquent, les seuils de perception sont atteints plus tardivement que les seuils de détection dynamiques. Il est particulièrement important de prendre en compte cette différence entre seuils de perception statique et dynamique dans l'étude des effets du vieillissement sur la somatosensibilité thermique. En effet, Kemp et al. (2014) ont montré un déclin des capacités d'adaptation sensorielle (i.e., thermique) avec l'âge.

1.5 PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE

L'existence d'une modification de la perception de la douleur au cours du vieillissement est soutenue par un nombre croissant de résultats expérimentaux depuis ces 50 dernières années. Cependant, une revue de la littérature scientifique ne permet pas de dégager à ce jour un tableau clair des fonctions et structures qui sont effectivement atteintes dans le système nociceptifs de la personne vieillissante. Il se pose notamment la question d'une origine centrale ou périphérique des changements de seuils de perception.

Deux expérimentations préliminaires nous ont permis de réaliser des vérifications d'ordre méthodologiques pour minimiser des biais expérimentaux pour l'ensemble des études. Plus précisément, nous avons vérifié si l'EVA-douleur communément utilisée, c'est à dire avec les points d'ancrage « aucune douleur » et « douleur intolérable », était un outil d'évaluation fiable. Nous avons également vérifié si des modifications de propriétés cutanées pouvaient être à l'origine de l'augmentation des seuils de sensibilité et/ou de douleur chez les personnes âgées.

Une série d'expériences a ensuite été consacrée à la vérification de l'hypothèse d'une origine périphérique de l'augmentation des seuils de douleur chez la personne vieillissante. Dans cette optique, nous avons comparé les effets de l'âge sur les fibres A δ myélinisées et les fibres C non-myélinisées. Nous avons ensuite essayé de déterminer si cette atteinte était de nature fonctionnelle ou structurelle.

La vérification de l'hypothèse d'une origine centrale de l'augmentation des seuils de douleur avec l'âge a fait l'objet d'une expérience dans laquelle nous avons évalué le lien entre les capacités attentionnelles des sujets âgés et leur perception de la douleur. Nous avons fait l'hypothèse que si un

tel lien existait, l'augmentation des seuils de douleur avec l'âge serait (au moins partiellement) attribuable à un déclin cognitif.

PARTIE 2 MÉTHODOLOGIE

Nous décrivons ci-après, pour l'ensemble des expériences, les analyses statistiques ainsi que les techniques d'enregistrements et d'analyses des données EEG. Le dispositif de stimulation par laser infrarouge, utilisé dans les expériences 1, 3, 4, et 5, est également décrit ci-dessous. Les dispositifs de stimulation utilisés dans les expériences 2 et 6 sont décrits dans les parties 3.2.1.1 et 3.2.4.1, respectivement.

2.1 LES STIMULATIONS PAR LASER INFRA-ROUGE

Les stimulations thermiques ont été réalisées au moyen de deux diodes laser infrarouges (Modulight®, 1470 nm, puissance de sortie : 20 W par diode). L'écart entre les diodes laser et la surface de la peau est de 11 mm. La surface de stimulation a été ajustée à 1.25 cm² et l'intensité de stimulation maximale a été fixée à 13.2 mJ/mm². Ces stimulations provoquent une sensation de piqûre/brûlure. La peau a un coefficient d'absorption infrarouge de 30 cm⁻¹ à une longueur d'onde de 1470 nm. Ainsi, pour une stimulation de 13.2 mJ/mm², d'une durée de 100 ms, l'augmentation de la température cutanée est théoriquement de 30°C. En pratique, cette augmentation de la température cutanée est légèrement inférieure en raison de la diffusion de la lumière et de la conduction thermique de la peau.

2.2 ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'électroencéphalographie est une mesure dite "directe" de l'activité électrique du cerveau, réalisée au moyen d'électrodes placées sur le cuir chevelu. Les variations dans le temps des potentiels

électriques ainsi recueillis sont retranscrites sous forme d'un tracé voltage/temps : l'électroencéphalogramme (EEG). L'avantage de la technique de l'EEG est son excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) et son caractère non-invasif. En revanche, sa résolution spatiale est faible. L'EEG et l'électrooculographie (EOG) sont enregistrées par le système d'acquisition Biosemi® au moyen de 32 électrodes actives Ag/AgCl. Dans nos études, l'électrode d'intérêt pour l'enregistrement du composant N2P2 se situe au niveau du vertex (emplacement Cz d'après le Système international 10/20 (Figure 13). La position des électrodes d'après ce système est basée sur des points de référence anatomiques faciles à localiser : le nasion, l'inion et les points pré-auriculaires. Les positions des électrodes sont obtenues en divisant les distances, en circonférence, entre le nasion et l'inion et entre les points pré-auriculaires en intervalles de 10% et 20%. Chaque électrode est identifiée par une lettre et un chiffre. Les lettres F, C, T, P et O correspondent, respectivement aux régions frontale, centrale, temporale, pariétale et occipitale. La lettre z indique que l'électrode se situe sur la ligne centrale qui relie le nasion et l'inion. Les chiffres impairs et pairs définissent l'hémisphère gauche et droit, respectivement, de l'emplacement de l'électrode.

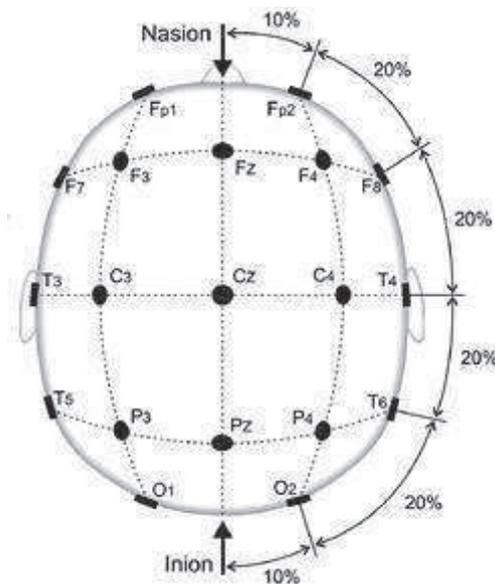


Figure 13. Emplacement des électrodes selon le Système international 10/20, vue de dessus (Source : Jasper, 1958).

Le contact entre les électrodes d'enregistrement et le cuir chevelu est établi par un gel conducteur. L'EOG est enregistrée au moyen d'électrodes bipolaires. Une électrode est placée sur chaque tempe pour l'enregistrement des mouvements horizontaux, les mouvements verticaux sont enregistrés par deux électrodes placées respectivement au-dessus et en-dessous de l'œil droit. La fréquence d'échantillonnage du signal EEG pour l'ensemble des expériences est de 512 Hz, avec un filtrage par bande passante de 0.1 à 100 Hz. Le rejet d'artefacts oculaires est basé sur un seuil d'amplitude des dérivations bipolaires de $\pm 100\mu\text{V}$. Le signal brut est traité au moyen du logiciel Vision Analyzer®. Les grandes moyennes des PE sont filtrées à 10 Hz pour la représentation graphique.

Nous avons comparé les PEL de sujets jeunes et âgés dans notre étude, et plus précisément les composants N1 et N2P2. Le composant N1 est recueilli au niveau de l'électrode C4 et est le reflet de l'activité du cortex somatosensoriel primaire. Le composant N2P2 est, quant à lui, enregistré au niveau de l'électrode Cz et traduit une activité au niveau de l'insula et du cortex cingulaire antérieur (Figure 14).

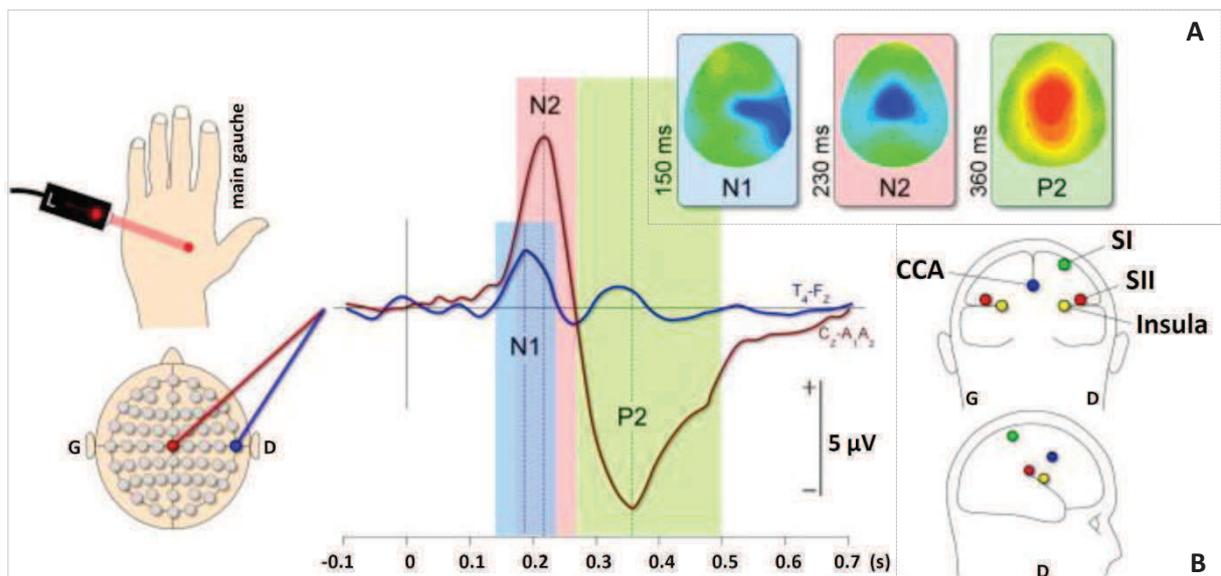


Figure 14. Réponses cérébrales évoquées par des stimulations laser. Le tracé rouge représente un PEL (i.e., N2P2) recueilli par l'électrode placée au niveau du vertex (Cz). L'onde bleue correspond au PEL enregistré au niveau de l'électrode temporale (T4), controlatérale par rapport au site de stimulation. Les fenêtres temporelles d'occurrence des trois composants (i.e., N1, N2 et P2) sont délimitées par des zones colorées : N1=bleu, N2=rose et P2=vert. **A)** Cartes de distribution topographique (vue supérieure) de l'amplitude du PEL aux latences des composants N1, N2 et P2. **B)** Les localisations des différentes sources contribuant aux PEL. (Source : Legrain et al., 2011).

2.3 ANALYSES STATISTIQUES

Pour chaque expérience, l'analyse des données a été réalisée au moyen du logiciel STATISTICA version 10 de StatSoft®. Pour toutes les expériences, les données psychophysiques et électrophysiologiques ont été analysées par des ANOVA (analyses de la variance). Certaines comparaisons de moyennes entre deux groupes ont été réalisées par un test t de Student pour échantillons indépendants. Afin de préciser certains effets observés, les tests post-hoc de Newman Keuls ont été utilisés pour des comparaisons par paires de moyenne. Dans l'expérience 5, nous avons étudié le lien entre différentes mesures. Ceci a nécessité des analyses par régressions linéaires. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses statistiques est de 5%. Les barres d'erreurs de tous les graphiques représentent des erreurs-types.

PARTIE 3 EXPÉRIMENTATIONS

L'ensemble des protocoles présentés ci-dessous a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Est II. Tous les participants ont donné leur consentement écrit et éclairé avant toute participation à l'une ou plusieurs des expérimentations (80% des participants ont participé à au moins deux expériences dans cette étude). Les critères d'exclusion des études étaient : la consommation de drogues, des antécédents de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral, la présence d'une neuropathie périphérique ou d'une sclérose en plaques, une maladie cutanée ou systémique ayant une incidence sur la peau, différentes formes de diabète, un score non nul à la version française (Marty et al., 1998) du Dallas Pain Questionnaire (Lawlis et al., 1989).

3.1 VALIDATION DES ÉCHELLES DE DOULEUR

3.1.1 Expérience 1 : Fiabilité des échelles subjectives de mesure de la douleur

La perception de la douleur est une expérience subjective. Les échelles visuelles analogiques (EVA) permettent d'évaluer la dimension sensorielle de la douleur et de quantifier cette perception. Ces échelles sont largement utilisées en recherche clinique (Champion et al., 1998; Flaherty, 1996), notamment en raison de leur grande sensibilité et de leur robustesse statistique (Williamson & Hoggart, 2005). Cependant, il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans les évaluations ainsi recueillies. La fiabilité, la validité et l'interprétation des résultats obtenus au moyen d'une EVA ont, de ce fait, été remises en question (DeLoach, Higgins, Caplan, & Stiff, 1998; Jaeschke, Singer, & Guyatt, 1990). Des variations dans l'utilisation de l'EVA peuvent expliquer cette variabilité inter- et intra-individuelle. De telles variations incluent notamment des changements des critères de réponse ou de l'interprétation des points d'ancrage de l'échelle. Une interprétation idiosyncrasique des points d'ancrages a, en effet, été observée chez des patients qui souffrent de douleurs

chroniques. Lorsque ces patients ont utilisé leurs propres termes pour indiquer la signification des extrémités de l'EVA, ils ont redéfini le point d'ancrage "aucune douleur" en "douleur normale" (de C Williams et al., 2000). Les sujets sains semblent également réinterpréter les points d'ancrage de l'EVA (i.e., K. A. Herr et al., 2004). Leurs jugements moyens de stimulations d'intensités inférieures au seuil de douleur se situaient à 5-15 % du point d'ancrage "aucune douleur". Ces jugements indiquaient ainsi une sensation douloureuse.

L'objectif de cette étude était de vérifier la fiabilité de l'EVA-douleur communément utilisée, c'est à dire avec les points d'ancrage « aucune douleur » et « douleur intolérable ». Dans cette optique, des sujets sains ont évalué les mêmes stimulations thermiques sur cette EVA-douleur et sur une EVA-agrément. Nous avons également enregistré les PEL. Nous avons ensuite analysé la cohérence entre les jugements subjectifs sur les deux échelles et les PEL spécifiques aux stimulations douloureuse vs non douloureuses. En effet, les latences de pic des PEL nous renseignent sur le type de fibre sensorielle activée par la stimulation et, de ce fait, sur la nature de la sensation perçue. Par exemple, une stimulation thermique douloureuse au niveau de la main active des nocicepteurs situés sur les fibres A δ . Le composant évoqué par ces stimulations est enregistré dans une fenêtre temporelle de 160-390 ms (Bromm & Treede, 1984). Une stimulation thermique non-douloureuse, en revanche, active les thermorécepteurs des fibres C, qui ont une vitesse de conduction plus lente. Le composant évoqué par ces stimulations non-douloureuses apparaît dans une fenêtre temporelle comprise entre 750 et 1150 ms (Bragard et al., 1996; Bromm et al., 1983; Magerl et al., 1999). Ainsi, une stimulation thermique jugée douloureuse/désagréable par les sujets, devrait évoquer un composant qui reflète une activation de fibres A δ . Une stimulation jugée non-douloureuse/agréable, en revanche, devrait évoquer un composant associé à une activation de fibres C.

3.1.1.1 Matériel et méthodes

Sujets

Quarante sujets sains, d'âge moyen de 35.5 ± 17.6 ans, ont participé à cette étude.

Stimulations thermiques par laser infrarouge

Le dispositif et la procédure de stimulation par laser infrarouge ont été décrits dans la section 2.2. Quatre intensités de stimulation ont été fixées : 5.3 mJ/mm² (I1), 7.3 mJ/mm² (I2), 11.3 mJ/mm² (I3) et 13.2 mJ/mm² (I4). Les stimulations d'intensité I1 et I2 provoquent une sensation de chaleur non-douloureuse, alors que les stimulations d'intensité I3 et I4 provoquent une sensation de brûlure/piqûre.

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales. Session 1 : les sujets ont évalué l'intensité de la *douleur* perçue pour les différentes stimulations thermiques. Session 2 : les sujets ont évalué le caractère agréable/désagréable provoqué par ces mêmes stimulations. Quarante stimulations (10 par intensité de stimulation) par session expérimentale ont été appliquées. Les quatre intensités de stimulation ont été présentées dans un ordre aléatoire pour chaque session. L'intervalle inter-stimulus (ISI) variait de manière aléatoire de 10 à 20 secondes par pas de 2 secondes. Les participants ont évalué la douleur/l'agrément en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Sur les extrémités gauche/droite des EVAs douleur étaient écrites les expressions "aucune douleur" et "douleur intolérable" respectivement. Sur les extrémités gauche/droite des EVA agrément étaient écrites les expressions "très désagréable" et "très agréable" respectivement (Figure 15). Les échelles étaient numérisées en 100 valeurs. Une pause de 20 minutes séparait les deux sessions expérimentales, dont l'ordre était contrebalancé entre les sujets. La durée totale de l'expérience n'excédait pas 2 heures.

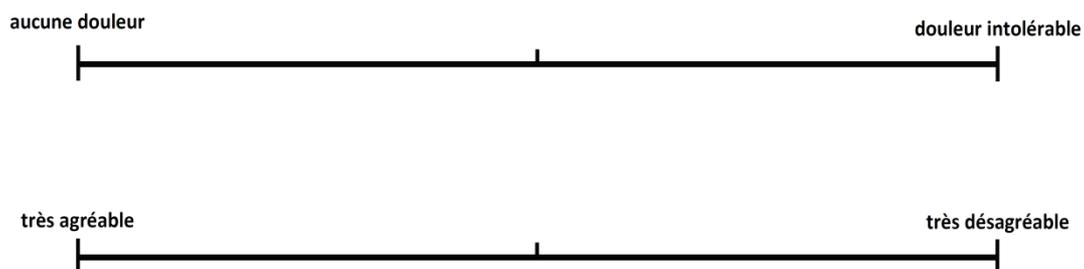


Figure 15. Echelles visuelles analogiques (EVA) de douleur et d'agrément.

Enregistrement EEG.

La technique d'enregistrement de l'EEG a été décrite dans la section 2.2. La durée des segments analysés était de 2100 ms (de 100 ms pré-stimulus à 2000 ms post-stimulus). Après le rejet des segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 13 essais par intensité. Nous avons obtenus des composants ultra-tardifs évoqués par des stimulations thermiques de faible intensité (i.e., I1 et I2) chez 13 sujets. Vingt-et-un sujets présentaient des composants tardifs évoqués par des stimulations thermiques d'intensité élevée (i.e., I3 et I4). Nous avons calculé les latences des PEL à partir du début de la stimulation.

3.1.1.2 Résultats

Jugements subjectifs

Les stimulations thermiques de faible intensité sont jugées comme étant douloureuses sur l'EVA-douleur. Les jugements moyens sont de 9.35 et 12.55 pour les intensités I1 et I2, respectivement (Figure 16A). Ces valeurs sont significativement supérieures à 0 ("aucune douleur"), $t_{[39]} = 4.96$, $p < 0.01$, pour l'intensité I1 et $t_{[39]} = 6.2$, $p < 0.01$, pour l'intensité I2. Les jugements moyens des stimulations d'intensité I1 et I2 sur l'EVA-douleur ne diffèrent pas significativement ($p = 0.25$).

Ces mêmes stimulations sont jugées comme étant agréables sur l'EVA-agrément. Les jugements moyens sont de 6.2 et 4.8, pour les intensités I1 et I2 respectivement (Figure 16B). Ces valeurs sont significativement supérieurs à 0, $t_{[39]} = 4.31$, $p < 0.01$, pour l'intensité I1, et $t_{[39]} = 3.52$, $p < 0.01$, pour l'intensité I2. La valeur 0 de l'EVA-agrément correspond à une sensation neutre (i.e., ni agréable, ni désagréable). Les jugements moyens d'agrément des stimulations d'intensité I1 et I2 sur l'EVA-agrément ne diffèrent pas significativement ($p = 0.5$, test de Newman-Keuls).

Les stimulations thermiques d'intensité élevée ont été jugées comme étant douloureuses sur l'EVA-douleur. Les jugements moyens sont de 38.57 et de 50.48 pour les intensités I3 et I4, respectivement (Figure 16A). Ces valeurs sont significativement supérieures à 0, $t_{[39]} = 10.96$, $p < 0.01$, pour l'intensité

I3, et $t_{[39]} = 13.86$, $p < 0.01$, pour l'intensité I4. La différence entre les jugements de stimulations d'intensité I3 et I4 est significative ($p < 0.01$).

Ces mêmes stimulations sont jugées comme étant désagréables sur l'EVA-agrément. Les jugements moyens sont de -11.67 et -20.25 pour les intensités I3 et I4, respectivement (Figure 16B). Ces valeurs sont significativement inférieures à 0 (ni agréable, ni désagréable), $t_{[39]} = 6.01$, $p < 0.01$, pour l'intensité I3, et $t_{[39]} = 8.96$, $p < 0.01$, pour l'intensité I4. Les jugements moyens des stimulations d'intensité I3 et I4 diffèrent significativement ($p < 0.01$, test de Newman-Keuls).

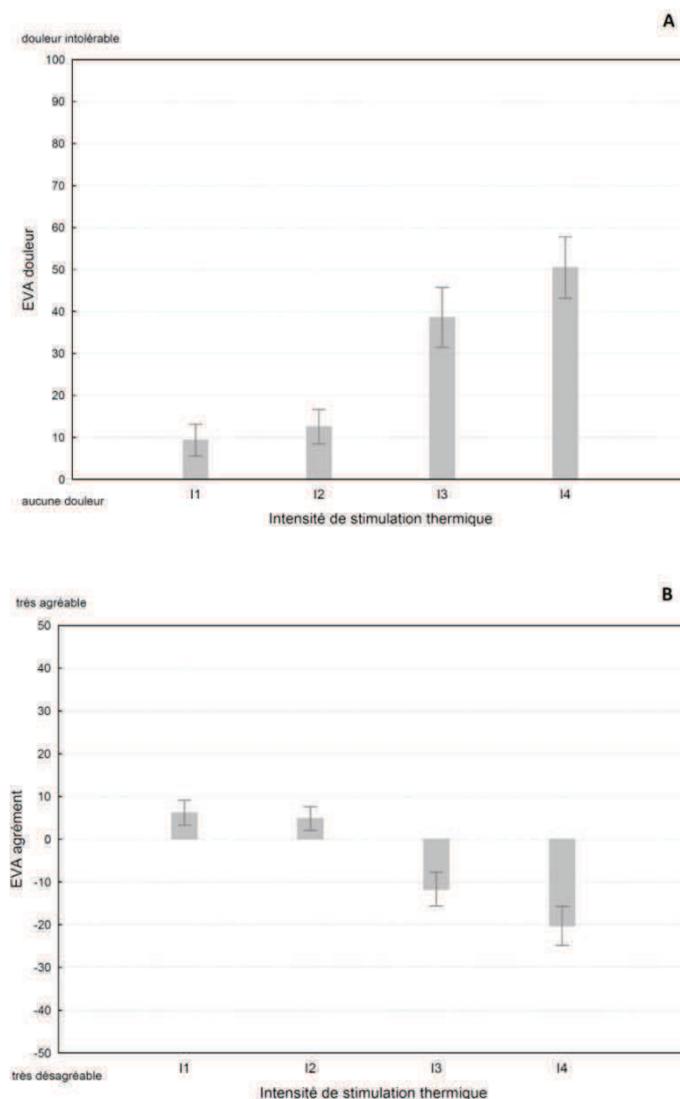
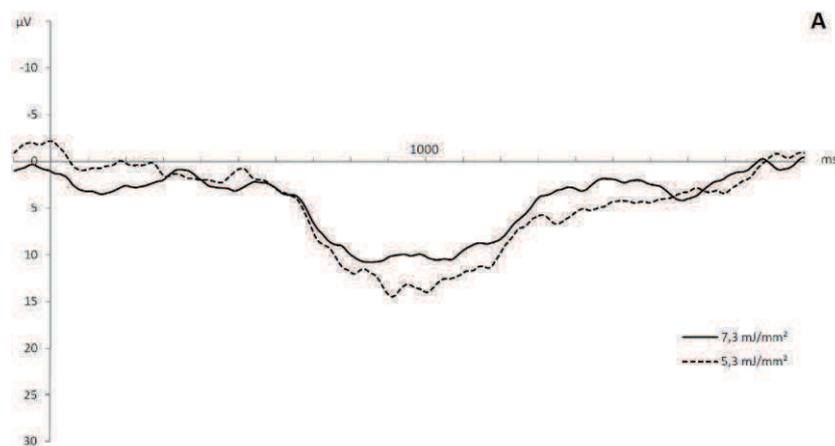


Figure 16. Jugements moyens numérisés sur l'EVA-douleur (A) et l'EVA-agrément (B) de stimulations thermiques. I1 (5.3 mJ/mm²), I2 (7.3 mJ/mm²), I3 (11.3 mJ/mm²) et I4 (13.2 mJ/mm²).

Potentiels évoqués par laser

Les grandes moyennes des PEL obtenus par les stimulations thermiques de faible intensité sont présentées dans la Figure 17A. Nous avons isolé un composant positif ultra-tardif avec des latences de pic dans une fenêtre temporelle de 750-1200 ms. Ces latences suggèrent une activation de fibres qui ont une faible vitesse de conduction (i.e., les fibres C non-myélinisées). Les latences moyennes du composant P2 pour les intensités I1 et I2 sont de 980 ms ($\sigma = 107.2$) et 920 ms ($\sigma = 138$), respectivement. La différence entre ces latences moyennes n'est pas significative, $t_{[12]} = 1.24$, $p = 0.24$. Les amplitudes moyennes du composant P2 sont similaires pour les intensités I1 (30,27 μV , $\sigma = 10,5$) et I2 (27,3 μV , $\sigma = 8,4$), $t_{[12]} = 0.84$, $p = 0.42$.

Les stimulations thermiques d'intensité élevée (i.e., I3 et I4) évoquent un composant N2P2 dont les latences de pics de N2 suggèrent une activation de fibres myélinisées A δ (Figure 17B). Les latences moyennes du composant N2 pour les intensités de stimulation I3 et I4 sont de 154.3 ms ($\sigma = 30.3$) et 157.3 ms ($\sigma = 25,6$), respectivement. La différence entre ces latences moyennes n'est pas significative, $t_{[20]} = 0.57$, $p = 0.6$. L'amplitude de pic-à-pic moyenne du composant N2P2 est significativement plus élevée pour l'intensité I4 (55,9 μV , $\sigma = 21,4$) que pour l'intensité I3 (45,1 μV , $\sigma = 22,2$), $t_{[20]} = 3.24$, $p = 0,004$.



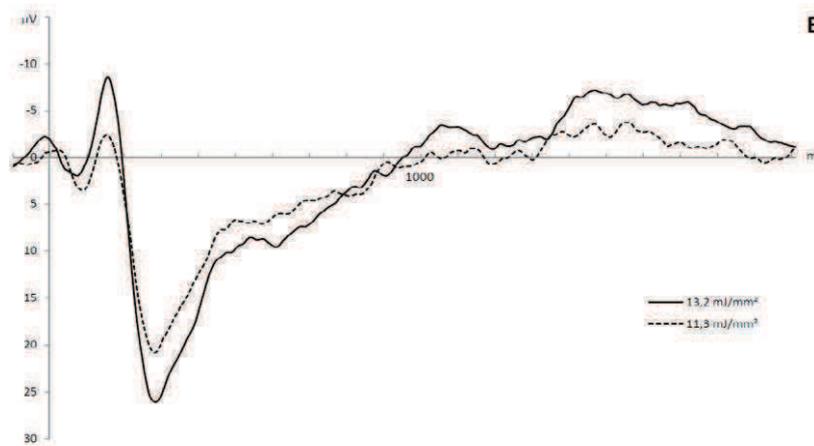


Figure 17. Grandes moyennes des PEL enregistrés par l'électrode Cz (référéncée aux oreilles), pour (A) les intensités I1 (5.3 mJ/mm², ligne pointillée) et I2 (7.3 mJ/mm², ligne continue) et (B) les intensités I3 (11.3 mJ/mm², ligne pointillée) et I4 (13.2 mJ/mm², ligne continue).

3.2 SOUS-JACENTS PÉRIPHERIQUES DES EFFETS DE L'ÂGE SUR LA NOCICPETION

3.2.1 Expérience 2 : L'hydratation cutanée

Beaucoup d'études ont recours à la stimulation électrique pour l'exploration des mécanismes de la douleur. Cette technique présente l'avantage de permettre des niveaux de stimulations très élevés pour provoquer de fortes douleurs sans risquer de lésion tissulaires.

L'étude des effets du vieillissement sur la perception de la douleur induite par des stimulations électriques a mis en évidence des résultats équivoques. Certaines études ont conclu à une absence d'effet de l'âge sur cette perception (e.g., Lucantoni et al., 1997; Meliala et al., 1999). D'autres, en revanche, ont observé une augmentation (e.g., Helme et al., 2002; Neri & Agazzani, 1984) ou une diminution (e.g., Collins & Stone, 1966) des seuils de douleur provoquée par des stimulations électriques.

Les incohérences à travers les résultats expérimentaux peuvent être liées à des différences d'hydratation cutanée entre les participants. Le corps humain, et notamment la peau, a une certaine

résistance au passage d'un courant électrique. Cette résistance est directement liée à l'hydratation des tissus. Ainsi, la résistance électrique est plus élevée lorsque la peau est sèche que lorsqu'elle est hydratée. Or, avec le vieillissement, la peau subit des changements structuraux et fonctionnels qui peuvent diminuer son hydratation (e.g., Boisnic & Branchet, 2005). La résistance électrique de la peau des personnes âgées peut donc être plus élevée que celle des sujets jeunes. Par conséquent, pour une intensité électrique de stimulation donnée, la quantité de courant qui traverse la peau peut être réduite chez les personnes âgées. Dans ce cas, les séniors auront reçu une stimulation électrique dont l'intensité était réellement moins intense que celle reçue par les sujets jeunes. La diminution des jugements subjectifs observée chez les personnes âgées ne reflèterait alors pas une réelle baisse de la somatosensibilité.

L'objectif de cette étude était de vérifier si l'augmentation de seuil de douleur chez la personne âgée qui a pu être observée dans les études qui ont utilisé des stimulations électriques traduit effectivement une modification de la somatosensibilité. Dans cette optique nous avons développé un dispositif de stimulation permettant de mesurer précisément la résistance électrique de la peau avant stimulation ainsi que la quantité exacte de courant reçue lors de la stimulation.

3.2.1.1 Matériel et méthodes

Sujets

Nous avons inclus 30 sujets jeunes (20-29 ans, âge moyen : 24.8 ± 2.5 ans) et 28 sujets âgés (61-73 ans, âge moyen : 65.4 ± 4.5 ans) dans cette expérience.

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales : des mesures psychophysiques (expérience 1) et des PES (expérience 2). Une pause de 20 minutes séparait les deux sessions dont l'ordre était contrebalancé entre les sujets. La durée totale de l'expérience n'excédait pas 2 heures.

a. Session 1 : Mesures psychophysiques

Stimuli électriques. Des stimulations électriques transcutanées ont été appliquées sur le dos de la main non-dominante (gauche) au moyen d'une électrode concentrique. Cette électrode était constituée d'une cathode métallique centrale et d'une anode externe en forme de bague. La surface de stimulation était de 19.6 mm² (Figure 18). Après chaque stimulation, les sujets ont déplacé l'électrode de stimulation sur une zone cutanée voisine. Les stimuli étaient des courants électriques continus dont l'intensité variait de 200 à 2000 μ A, avec des pas de 200 μ A ("intensités de consigne"). La durée de stimulation était de 50 ms. La tension maximale du stimulateur était de 60 V. Aucun gel conducteur n'a été utilisé. Le courant électrique qui traversait la peau du sujet au moment de la stimulation a été renvoyé vers une résistance, par l'intermédiaire d'un circuit miroir de courant. Le microcontrôleur du dispositif de stimulation mesure la tension de cette résistance et calcule la quantité exacte de courant électrique reçue par le sujet ("intensité reçue"). Cette opération est réalisée pour chaque stimulation. L'intensité reçue telle que calculée par le dispositif pouvait varier pour chaque stimulation, en fonction de la région cutanée stimulée, de la pression exercée sur l'électrode ou du taux de sudation du participant. Par conséquent, l'ensemble des intensités mesurées après stimulation a été réparti dans dix plages d'intervalles pour en faciliter l'analyse.



Figure 18. Dispositif de stimulation électrique. **A:** Électrode concentrique, constituée d'une cathode métallique centrale et d'une anode externe en forme de bague. **B:** Application d'une stimulation électrique sur le dos de la main non-dominante.

Procédure. Après chaque stimulation les participants ont évalué l'intensité perçue de la stimulation en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Les points d'ancrage de l'EVA représentaient "aucune sensation" (extrémité gauche) et "douleur intolérable" (extrémité droite). L'EVA était numérisée en 100 valeurs. Cent stimulations (10 stimulations par intensité de consigne) étaient administrées dans un ordre aléatoire. L'ISI variait de façon aléatoire de 4 à 10 secondes, par pas de 2 secondes.

b. Session 2 : PES

Cette seconde session avait pour objectif de voir si les éventuelles différences de jugements entre les deux groupes d'âges seraient confirmées par des différences d'activations cérébrales mesurées par PES. Toutefois, en raison du grand nombre de stimulations nécessaires pour obtenir un ratio signal/bruit suffisant dans l'étude des PES, nous n'avons utilisé qu'une seule intensité de stimulation pour comparer les deux groupes d'âge.

Procédure. Quarante-cinq stimulations électriques transcutanées ont été appliquées sur le dos de la main gauche au moyen du dispositif de stimulation utilisé lors de la session 1. Les sujets ont déplacé l'électrode sur une zone cutanée voisine après chaque stimulation. L'intensité de stimulation était fixée à 2000 μ A. L'ISI variait de façon aléatoire de 10 à 20 secondes par pas de 2 secondes.

Enregistrement EEG. La technique d'enregistrement de l'EEG a été décrite dans la section 2.2. La durée des segments était de 1100 ms (de 100 ms pré-stimulus à 1000 ms post-stimulus). Après le rejet des segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 34 essais. Nous avons obtenus des composants N2P2 chez 56 sujets. Les latences des PES ont été calculées à partir du début de la stimulation.

3.2.1.2 Résultats

Jugements d'intensité

Nos résultats montrent que les intensités moyennes des stimulations électriques reçues sont inférieures aux intensités de consigne (Figure 19). La différence entre l'intensité de consigne et

l'intensité reçue est significative dès la plus faible intensité de consigne (i.e., 200 μA , $t_{[57]} = -8.28$, $p < 0.001$). Nous observons ensuite un accroissement de cette différence avec l'augmentation de l'intensité de consigne. Il n'existe pas d'effet d'interaction entre l'âge et l'intensité de stimulation reçue ($F_{[9,504]} = 1.66$, $p = 0.2$). Ceci indique que même pour les intensités de consigne les plus élevées (e.g., 1800 - 2000 μA) les intensités reçues ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes d'âge.

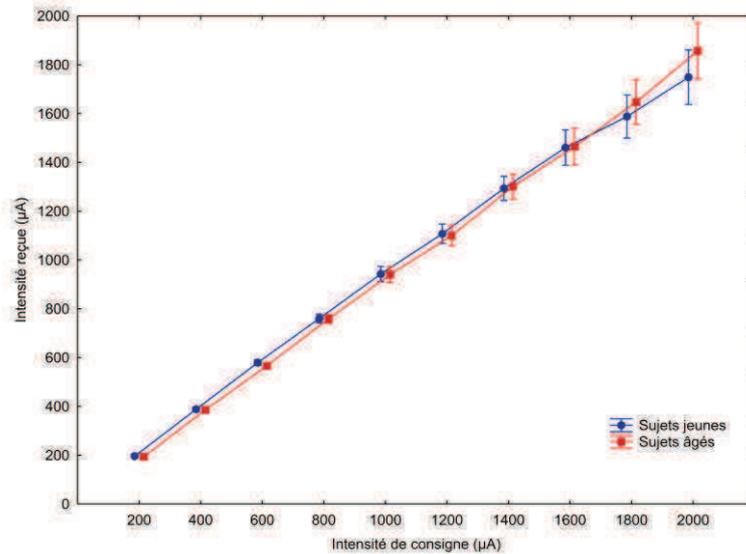


Figure 19. Intensités de stimulations électriques reçues par les sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge) pour les 10 intensités de consigne.

Nous avons mis en place un dispositif de sécurité consistant à limiter la tension du stimulateur à 60 V. Ainsi, lorsque la résistance de la peau était trop importante pour atteindre l'intensité de consigne en augmentant la tension, la stimulation ne pouvait pas avoir lieu. Nous avons donc relevé le nombre de stimulations pour lesquelles l'ampérage maximal a été atteint ou dépassé. Ce nombre ne diffère pas entre les sujets jeunes ($m = 17.17$, $\sigma = 15.9$) et âgés ($m = 16.39$, $\sigma = 18.2$), $F_{[1,56]} = 0.03$, $p = 0.86$. Le

Tableau 3 présente le nombre moyen de stimulations par intensité de consigne pour laquelle l'ampérage maximal a été atteint. Les différences intergroupes ne sont pas significatives, et ce pour l'ensemble des intensités de consigne.

Tableau 3. Nombre moyen de stimulations par intensité de consigne où le voltage maximal a été atteint pour les sujets jeunes et âgés.

Intensité de consigne (μA)	Nombre moyen de stimulations où le voltage maximal a été atteint	
	<i>Sujets jeunes</i>	<i>Sujets âgés</i>
200	0,83 \pm 0,21	0,53 \pm 1,43
400	0,73 \pm 1,18	0,95 \pm 1,66
600	1,03 \pm 1,00	1,02 \pm 1,40
800	1,27 \pm 1,25	1,26 \pm 1,68
1000	1,40 \pm 1,46	1,43 \pm 2,03
1200	1,30 \pm 2,04	1,66 \pm 2,24
1400	1,77 \pm 0,36	1,09 \pm 2,16
1600	2,17 \pm 2,18	2,17 \pm 2,58
1800	2,57 \pm 2,79	2,67 \pm 2,89
2000	4,10 \pm 3,93	4,02 \pm 3,62

L'analyse des jugements subjectifs en fonction des intensités de consigne, a mis en évidence un effet de l'âge. Les sujets âgés jugent l'intensité ($m = 23$, $\sigma = 17$) significativement moins forte que les sujets jeunes ($m = 35$, $\sigma = 22$), $F_{[1,56]} = 9.26$, $p = 0.003$ (Figure 20A). Les analyses post hoc ont révélé que la différence entre les deux groupes est significative pour les intensités de consigne $\geq 1000 \mu\text{A}$.

L'analyse des jugements subjectifs en fonction des intensités de stimulation reçues met également en évidence un effet de l'âge. Les sujets âgés jugent l'intensité ($m = 24$, $\sigma = 19$) significativement moins forte que les sujets jeunes ($m = 32$, $\sigma = 22$), $F_{[1,44]} = 4.5$, $p = 0.04$ (Figure 20B). Les analyses post hoc ont révélé que les différences intergroupes sont significatives pour les stimulations dont l'intensité est comprise entre 1800 et 2000 μA . Il est important de noter que seuls 46 des 58 sujets ont reçu des stimulations dans l'ensemble des 10 plages d'intensités définies. Les données manquantes concernent notamment les évaluations de stimulations dans les plages d'intensités élevées. La résistance électrique de la peau de ces 12 sujets était trop importante pour être

compensée par une augmentation du voltage du stimulateur qui était limité à 60V. Les stimulations n'ont, de ce fait, pas eu lieu.

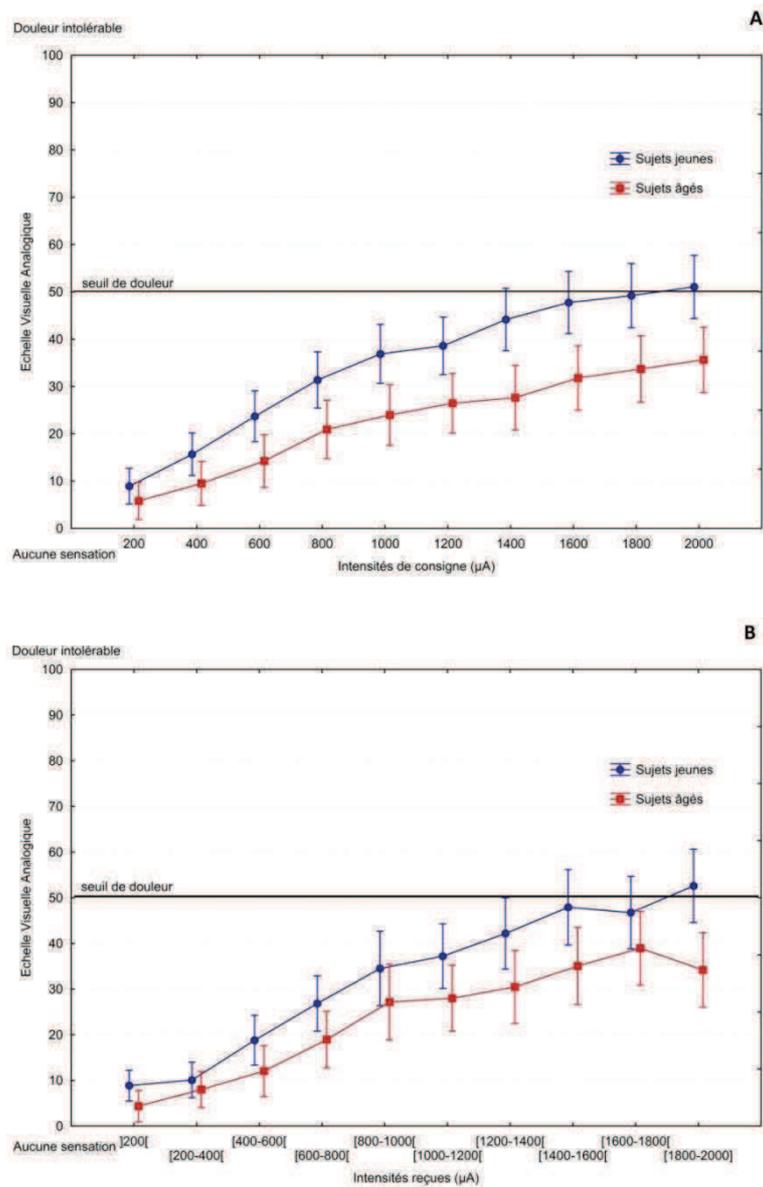


Figure 20. Evaluations moyennes des stimulations électriques en fonction de l'intensité de consigne (A) et de l'intensité reçue (B) des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge).

Potentiels Evoqués

Les grandes moyennes des PES électriques présentent un composant N2P2 au niveau du vertex. Les latences de pic de ce composant traduisent une activation de fibres sensorielles avec une vitesse de conduction rapide (Figure 21). La latence moyenne du composant N2 est significativement plus

longue chez les sujets âgés ($m = 155.6$ ms, $\sigma = 22.2$) que chez les sujets jeunes ($m = 136.5$ ms, $\sigma = 10.37$), $F_{[1,54]} = 10.55$, $p = 0.002$. L'amplitude moyenne de pic à pic du composant N2P2 est significativement plus élevée chez les sujets jeunes ($m = 55.5$ μV , $\sigma = 18.1$) que chez les sujets âgés ($m = 31.6$ μV , $\sigma = 9.7$), $F_{[1,54]} = 23.76$, $p < 0.001$.

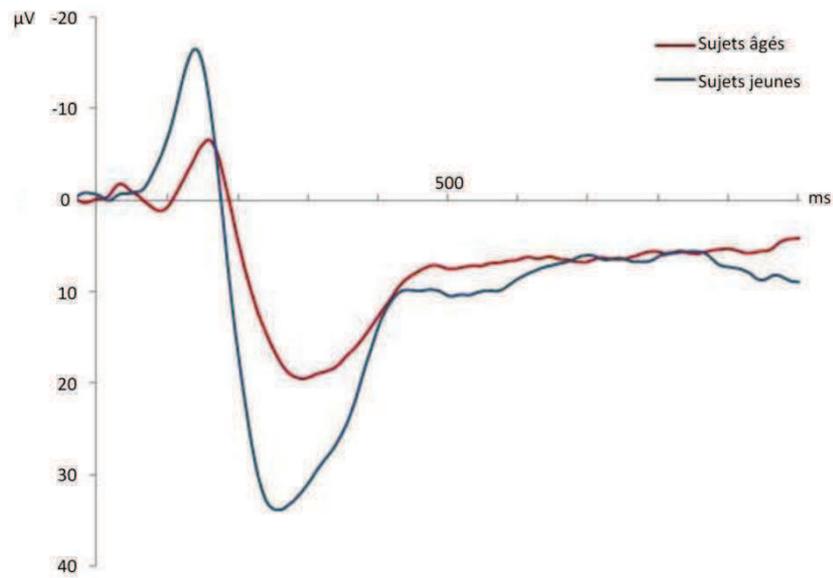


Figure 21. Grandes moyennes des potentiels évoqués par des stimulations électriques de 2000 μA , enregistrés par l'électrode Cz (référéncée par rapport aux oreilles) pour les sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge).

3.2.2 3 Expérience 3 : Les fibres myélinisées et non-myélinisées

Nous avons vu qu'il n'existe pas de parfait consensus à travers les études sur les effets de l'âge sur la perception de la douleur et la somatosensibilité (voir paragraphes 1.4.1.2 et 1.4.1.3). Ces discordances peuvent être liées différents facteurs tels que l'intensité, la durée, l'étendue spatiale et le site de la stimulation, ainsi que la méthode psychophysique employée pour de déterminer les seuils de perception/douleur (voir Gibson et Farrell, 2004, pour une revue). Des différences en termes de type de stimulation peuvent également être à l'origine des résultats contradictoires observés. Par exemple, la douleur induite par des stimulations mécaniques semble augmenter avec l'âge (e.g., Cole et al., 2010; Lautenbacher et al., 2005; Pickering et al., 2002), alors que celle

provoquée par des stimulations thermiques diminue (Chakour et al., 1996; W. P. Chapman, 1944; Gibson et al., 1991; Lariviere et al., 2007). Ceci pourrait indiquer que certains types de fibres sensorielles périphériques, répondant spécifiquement à certains types de stimulation, subissent des modifications structurelles et/ou fonctionnelles plus importantes avec le vieillissement que d'autres. L'objectif de cette étude était de tester l'hypothèse selon laquelle le vieillissement affecte différemment les fibres myélinisées et non-myélinisées. Dans cette optique, nous avons activé de manière spécifique les fibres C non-myélinisées et les fibres myélinisées A δ par des stimulations chaudes non-nociceptives et thermiques nociceptives, respectivement. Nous avons comparé les jugements subjectifs et les PEL associés à l'activation de fibres A δ ou de fibres C des sujets jeunes et âgés.

3.2.2.1 Matériel et méthodes

Sujets

Nous avons inclus 20 sujets jeunes (20-30 ans, âge moyen : 24.75 ± 2.8 ans) et 20 sujets âgés (> 60 ans, âge moyen : 65.3 ± 4.3 ans) dans cette expérience.

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales : des mesures psychophysiques (session 1) et des PEL (session 2). La session 1 comporte deux conditions expérimentales qui se distinguent par la sensation provoquée par les stimulations thermiques : une condition « douloureuse » et une condition « non-douloureuse ». Une pause de 30 minutes séparait les deux sessions expérimentales, dont l'ordre était contrebalancé entre les sujets. La durée totale de l'expérience était d'environ 2 heures.

a. Session 1 : Mesures psychophysiques

Stimulations thermiques par laser infrarouge. Le dispositif et la procédure de stimulation par laser infrarouge utilisés ont été décrits dans la section 2.2. Quatre intensités de stimulations non-douloureuses (i.e., 1.3 mJ/mm², 3.3 mJ/mm², 5.3 mJ/mm², 7.3 mJ/mm²) et trois intensités de

stimulations douloureuses (i.e., 9.3 mJ/mm², 11.3 mJ/mm² et 13.2 mJ/mm²) ont été fixées. Les stimulations non-douloureuses activent les fibres C non-myélinisées, alors que les stimulations douloureuses activent les fibres A δ myélinisées.

Protocole expérimental. Après chaque stimulation les participants ont évalué l'intensité perçue de la stimulation en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Dans la condition « non-douloureuse », les points d'ancrage de l'EVA étaient "aucune sensation" (extrémité gauche) et "seuil de douleur" (extrémité droite). Dans la condition « douloureuse », les points d'ancrage de l'EVA étaient "aucune douleur" (extrémité gauche) et "douleur intolérable" (extrémité droite). Les EVAs étaient numérisées en 100 valeurs. Dix-huit et 24 stimulations (6 stimulations par intensité) étaient administrées lors des conditions « douloureuse » et « non-douloureuse », respectivement. L'ISI variait de façon aléatoire de 10 à 20 secondes par pas de 2 secondes.

b. Session 2 : PEL

Pour l'enregistrement des PEL, seulement une intensité de stimulation non douloureuse (5.3 mJ/mm²) et une intensité de stimulation douloureuse (13.2 mJ/mm²) ont été retenues (voir explication nombre de stimulation - ratio signal/bruit dans le paragraphe 3.2.1.1 b.). Trente stimulations par intensité ont été administrées de façon aléatoire au moyen du dispositif de stimulation utilisé lors de l'expérience 1 de cette étude. L'ISI variait de façon aléatoire de 20 à 30 secondes, par pas de 2 secondes.

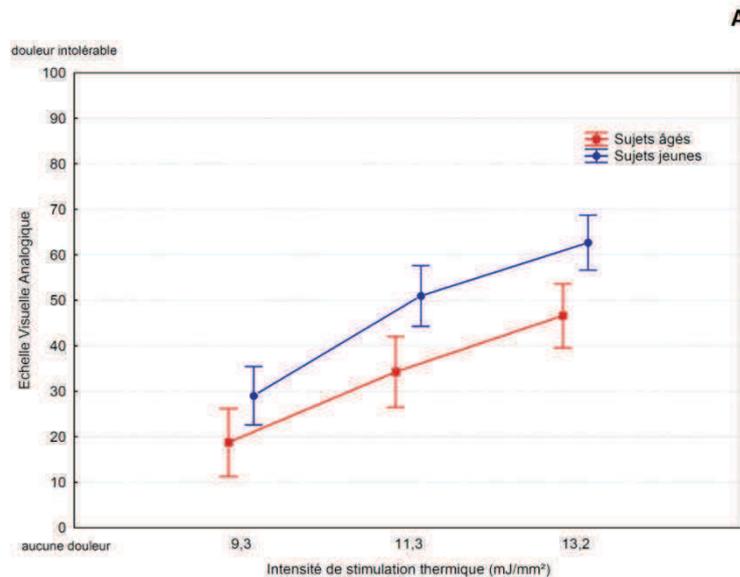
Enregistrement EEG. La technique d'enregistrement a été décrite dans la section 2.2. La durée des segments était de 1100 ms et 2100 (de 100 ms pré-stimulus, à 1000 ou 2000 ms post-stimulus) pour les stimulations d'une intensité de 13.2 mJ/mm² et de 5.3 mJ/mm², respectivement. Après le rejet des segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 22 essais par intensité de stimulation. Nous avons obtenus des composants N2P2 en réponse à des stimulations douloureuses chez 37 sujets (20 sujets jeunes, 17 sujets âgés) et des composants P2 ultra-tardifs évoqués par des stimulations non-douloureuses chez 22 sujets (11 sujets jeunes, 11 sujets âgés). Les latences des PEL ont été calculées à partir du début de la stimulation.

3.2.2.2 Résultats

Fibres Aδ

L'analyse des jugements d'intensité révèle un effet de l'âge sur les jugements de stimulations thermiques douloureuses, $F_{[1,38]} = 10.3$, $p = 0.003$. Les sujets âgés jugent l'intensité significativement moins forte que les sujets jeunes (Figure 22A). Il n'y a pas d'effet d'interaction entre l'âge et l'intensité de stimulation, $F_{[2,76]} = 2.4$, $p = 0.1$, ce qui indique que l'effet de l'âge est le même pour toutes les intensités de stimulation.

Les grandes moyennes des PEL (Figure 22B) montrent des différences significatives entre les sujets jeunes et âgés pour les latences de pic du composant N2P2, $F_{[1,35]} = 17.7$, $p < 0.001$. De même, l'amplitude de pic-à-pic moyenne du composant N2P2 était significativement plus élevée chez les sujets jeunes ($44.48 \mu\text{V}$, $\sigma = 17.43$) comparé aux sujets âgés ($25.48 \mu\text{V}$, $\sigma = 12.74$), $F_{[1,35]} = 13$, $p < 0.001$.



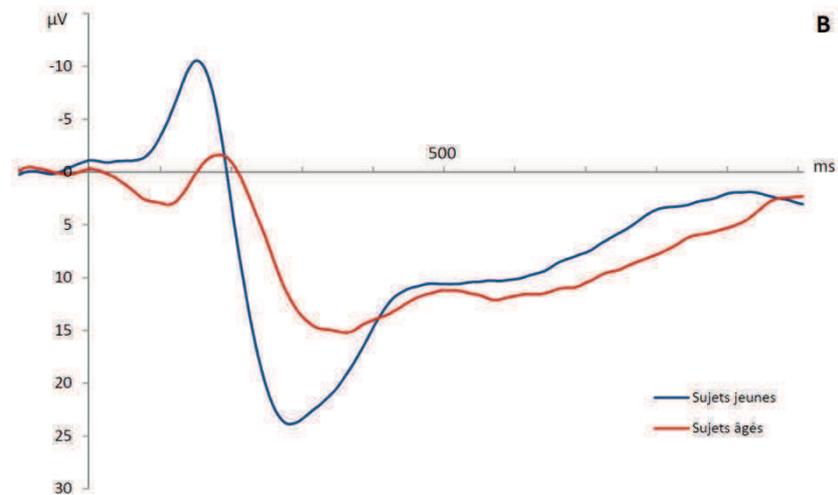


Figure 22. Jugements moyens numérisés de stimulations thermiques douloureuses induites par trois intensités de stimulations (A) et grandes moyennes de PEL consécutives à des stimulations thermiques douloureuses enregistrées par l'électrode Cz (référencé par rapport aux oreilles) (B), des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge).

Fibres C

Les jugements moyens de stimulations thermiques non-douloureuses ne diffèrent pas entre les sujets jeunes et âgés, $F_{[1,38]} = 0.05$, $p = 0.8$ (Figure 23A).

Les grandes moyennes des PEL indiquent que les stimulations thermiques non-douloureuses évoquent un composant positif ultra-tardif traduisant une activation des fibres C à vitesse de conduction lente (Figure 23B). Les latences moyennes du composant P2 des sujets jeunes et âgés étaient de 959 ms ($\sigma = 126.6$) et 980 ms ($\sigma = 155.3$), respectivement. Ces latences moyennes ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes, $F_{[1,20]} = 0.13$, $p = 0.7$. L'amplitude du composant P2 ne diffère pas significativement non plus entre les sujets jeunes (6.53 μV , $\sigma = 2.7$) et les sujets âgés (5.56 μV , $\sigma = 2.5$), $F_{[1,20]} = 0.76$, $p = 0.4$.

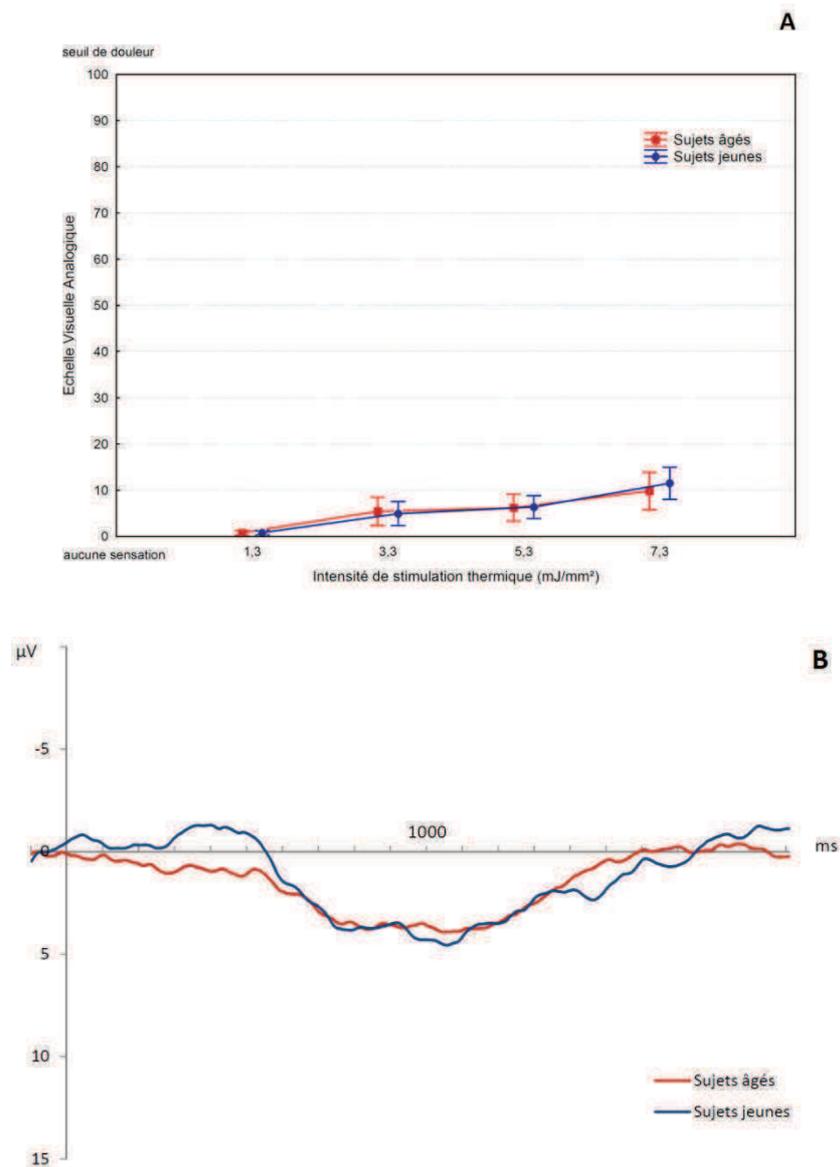


Figure 23. A) Jugements moyens numérisés de stimulations thermiques non-douloreuses induites par quatre intensités de stimulations. B) Grandes moyennes de PEL en réponse à des stimulations thermiques non-douloreuses (électrode Cz référencée aux oreilles), pour les sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge).

3.2.3 Expérience 4 : La sommation spatiale

Des modifications qui touchent les fibres sensorielles périphériques, et notamment les fibres A δ nociceptives, semblent à l'origine de la diminution de la perception douloureuse avec l'âge. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'altération des fibres A δ est fonctionnelle (i.e., fonctionnement

anormal des fibres) ou structurelle (i.e., perte de fibres). Dans cet objectif, nous allons comparer les effets de la sommation spatiale (SSp) de la douleur sur les PEL des sujets jeunes et âgés.

Il a été montré que l'élargissement de la zone de stimulation augmente le nombre de nocicepteurs activés par la stimulation. Les afférences de ces nocicepteurs convergent et se projettent sur les neurones nociceptifs, dont le taux de décharge sera alors augmenté (Douglass, Carstens, & Watkins, 1992). Une stimulation douloureuse d'une même intensité sera alors perçue comme plus douloureuse sur une grande surface de stimulation comparée à une petite surface (e.g., Chen, Niddam, Crawford, Oostenveld, & Arendt-Nielsen, 2002; Douglass et al., 1992; Price, McHaffie, & Larson, 1989). L'enregistrement des PES est également susceptible de rendre compte de ce phénomène de SSp. En effet, le nombre de neurones activés peut moduler l'amplitude des PES. Ainsi, l'amplitude d'un composant évoqué par une stimulation d'une grande surface serait alors plus importante que celle d'un composant évoqué par une stimulation d'une petite surface.

L'influence de l'âge sur la SSp est très peu étudiée à ce jour. Une seule étude semble montrer une absence d'effet de l'âge sur la SSp (Lautenbacher et al., 2005). Toutefois, à notre connaissance aucune étude n'a évalué les effets de l'âge sur la SSp par des mesures électrophysiologiques. On peut supposer que les effets de l'augmentation de la surface de stimulation sur l'amplitude du composant N1 sont différents selon la nature fonctionnelle ou structurelle de ces modifications périphériques. En effet, s'il se produit une perte de fibres sensorielles au cours du vieillissement, une augmentation de l'amplitude de N1 serait proportionnellement moins importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. En revanche, si la densité des fibres ne diffère pas entre les deux groupes, mais que le fonctionnement de ces fibres est altéré chez les personnes âgées, proportionnellement l'augmentation de l'amplitude de N1 devrait être équivalente dans les deux groupes.

Dans cette étude nous allons donc comparer les jugements subjectifs et les PEL de sujets jeunes et âgés en fonction de la surface de stimulation.

3.2.3.1 Matériel et méthodes

Sujets

Vingt-huit sujets jeunes (20-30 ans, âge moyen : 23.4 ± 3.2 ans) et 24 sujets âgés (> 60 ans, âge moyen : 66.4 ± 5.1 ans) ont participé à cette expérience.

Stimulations thermiques par laser infrarouge

Le dispositif et la procédure de stimulation par laser infrarouge ont été décrits dans la section 2.2.

Une petite surface de stimulation du faisceau laser était fixée à 1.25 cm^2 et une grande surface de stimulation à 3.38 cm^2 (Figure 24). L'intensité de stimulation était de 11.3 mJ/mm^2 .

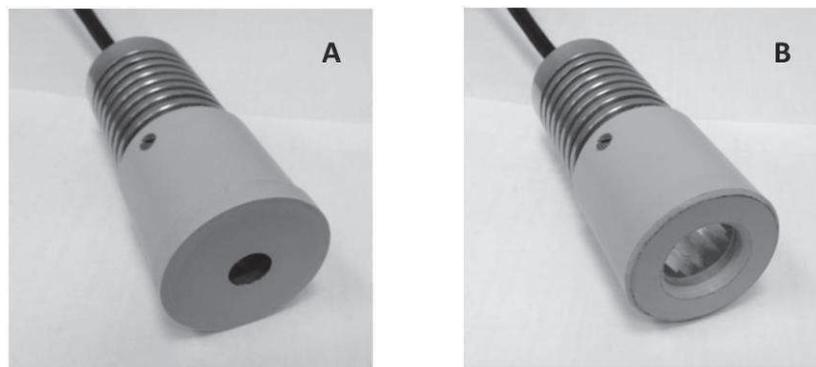


Figure 24. Dispositif de stimulation thermique. **A:** Petite surface de stimulation du faisceau laser (i.e., 1.25 cm^2). **B :** Grande surface de stimulation du faisceau laser (i.e., 3.38 cm^2).

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales : une session par surface de stimulation. L'ordre des sessions expérimentales était contrebalancé entre les sujets. Vingt stimulations (10 par surface de stimulation) ont été appliquées sur le dos de la main non dominante des sujets. Les ISI variaient de manière aléatoire de 10 à 20 secondes (par pas de 2 secondes). Les participants ont évalué la douleur en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Les points d'ancrage de l'EVA étaient "aucune sensation" (extrémité gauche) et "douleur intolérable" (extrémité droite). L'EVA

était numérisée en 100 valeurs. Les PEL (i.e., composants N1 et N2P2) ont été enregistrés pour l'ensemble des stimulations. La durée totale de l'expérience n'excédait pas 1 heure.

Enregistrement EEG. La technique d'enregistrement a été décrite dans la section 2.2. L'électrode d'intérêt pour l'enregistrement du composant N1 est l'électrode C4, référencée à l'électrode Fz. La durée des segments analysés était de 750 ms (de 100 ms pré-stimulus à 650 ms post-stimulus). Après le rejet de segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 13 essais. Lorsque la surface de stimulation était petite, nous avons obtenus des composants N1 et N2P2 évoqués chez 32 sujets (10 sujets âgés, 22 sujets jeunes), alors que lorsque la surface de stimulation était grande ces composants ont été obtenus chez 51 sujets (23 sujets âgés et 28 sujets jeunes). Les latences des PEL ont été calculées à partir du début de la stimulation.

3.2.3.2 Résultats

Les résultats montrent un effet de l'âge sur les jugements subjectifs (Figure 25). Les sujets âgés jugent l'intensité significativement moins forte que les sujets jeunes, $F_{[1,50]} = 19.25$, $p < 0.001$. Des analyses post hoc ont montré que cet effet de l'âge existe pour la grande et pour la petite surface de stimulation ($p = 0.003$ et $p = 0.001$, pour petite et la grande surface de stimulation, respectivement). En revanche, les jugements d'intensité ne diffèrent pas selon la surface de stimulation, $F_{[1,50]} = 1.32$, $p = 0.3$, ni chez les sujets jeunes ($p = 0.32$) ni chez les sujets âgés ($p = 0.54$).

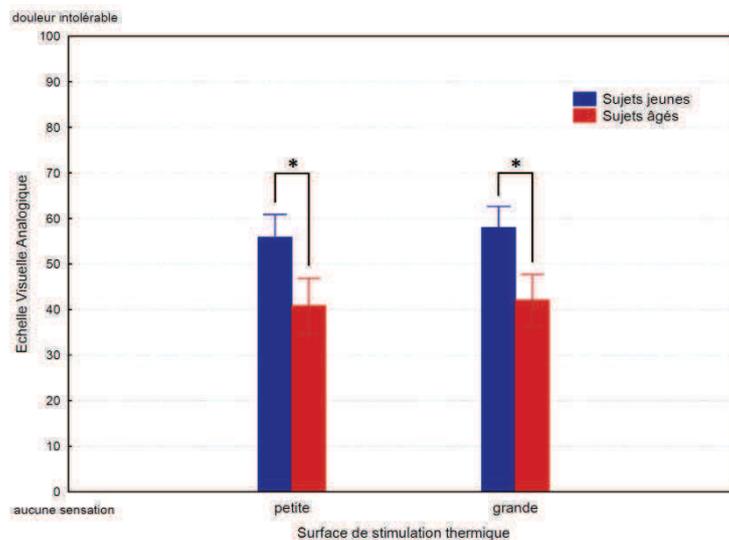


Figure 25. Jugements moyens numérisés de stimulations thermiques douloureuses induites par laser sur une surface de stimulation de 1.25 cm² (petite) et de 3.38cm² (grande) des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge).

La Figure 26 montre pour les sujets jeunes (A) et âgés (B) les grandes moyennes du composant N1 évoqué par des stimulations thermiques douloureuses en fonction de la surface de stimulation.

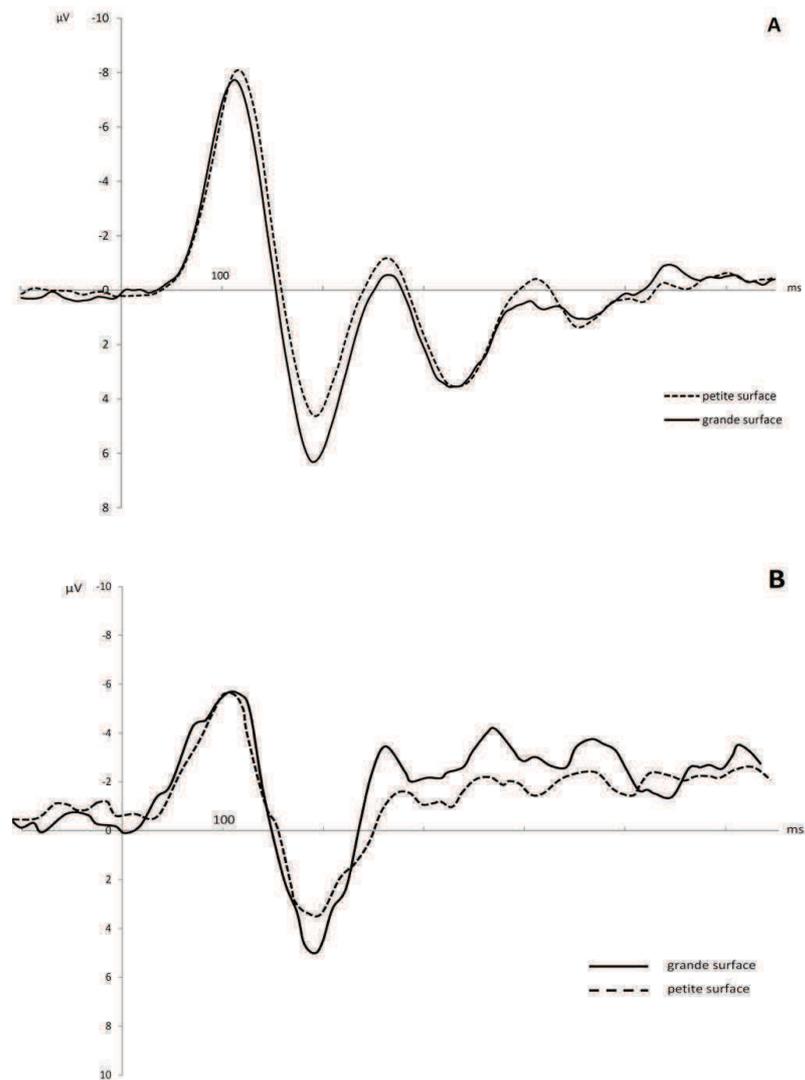


Figure 26. Grandes moyennes du composant N1 des sujets jeunes (A) et âgés (B) en réponse à des stimulations thermiques douloureuses (électrode C4 référencée à Fz) sur une grande (ligne continue) et une petite (ligne pointillée) surface de stimulation.

Le

Tableau 4 présente les latences et les amplitudes moyennes du composant N1 des sujets jeunes et âgés en fonction de la surface de stimulation.

Tableau 4. Latences et amplitudes moyennes du composant N1 chez les sujets jeunes et âgés en fonction de la surface de stimulation.

	Petite surface	Grande surface	<i>p</i>
Latence N1			
Sujets jeunes	111.32 ± 11.83	107.58 ± 12.66	<i>ns</i>
Sujets âgés	122.8 ± 15.95	119.63 ± 13.99	<i>ns</i>
<i>p</i>	0.07	0.09	
Amplitude N1			
Sujets jeunes	12.32 ± 4.12	14.83 ± 3.92	0.009
Sujets âgés	9.57 ± 1.58	11.32 ± 1.42	0.004
<i>p</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	

On relève un effet de l'âge sur la latence du composant N1. Les latences sont significativement plus longues chez les sujets âgés comparé aux sujets jeunes, $F_{[1,30]} = 6.28$, $p = 0.02$. Cet effet de l'âge sur les latences de N1 montre une tendance significative pour la petite et la grande surface de stimulation ($p = 0.09$ et $p = 0.07$, respectivement).

Il existe, par ailleurs, un effet de l'âge sur l'amplitude de N1, $F_{[1,30]} = 4.34$, $p = 0.04$. Cependant, l'interaction entre l'âge et la surface de stimulation n'est pas significative, traduisant un effet similaire de l'âge quelque soit la surface de stimulation.

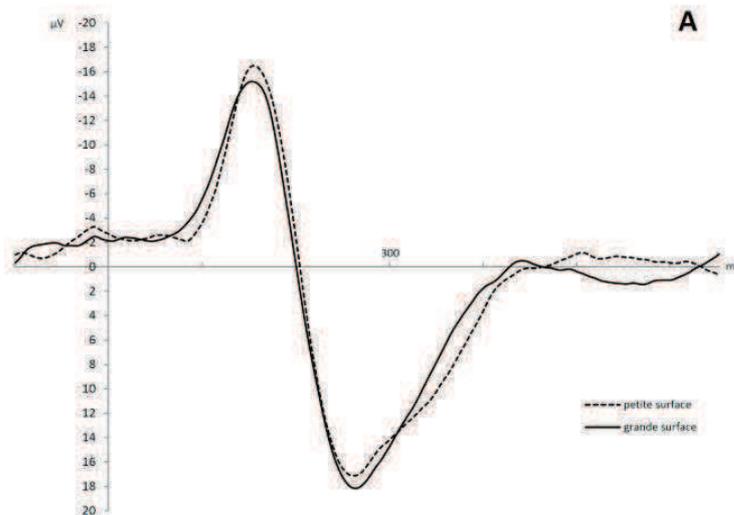
La latence de N1 ne change pas en fonction de la surface de stimulation, $F_{[1,30]} = 2.02$, $p = 0.17$. Cette absence d'effet de la surface de stimulation sur les latences de N1 s'observe chez les sujets jeunes et les sujets âgés, $F_{[1,30]} = 0.01$, $p = 0.91$.

En revanche, il existe un effet de la surface de stimulation sur l'amplitude du composant N1. L'amplitude de N1 est significativement plus grande lorsque la surface de stimulation est grande que lorsqu'elle est petite, $F_{[1,30]} = 25.05$, $p < 0.001$. Des analyses post hoc montrent que cet effet est

statistiquement significatif chez les sujets jeunes et les sujets âgés ($p = 0.002$ et $p = 0.009$, respectivement). Il n'existe pas d'interaction entre l'âge et la surface de stimulation. En effet, l'augmentation absolue ou relative de l'amplitude du composant N1 avec la surface de stimulation est similaire dans les deux groupes.

L'analyse du composant N2P2 met en évidence un effet de l'âge sur l'amplitude de pic-à-pic du composant. L'amplitude de N2P2 est plus importante chez les sujets jeunes (Figure 27A) que chez les sujets âgés (Figure 27B), $F_{[1,49]} = 12.52$, $p = < 0.001$. Cet effet de l'âge sur l'amplitude de N2P2 s'observe pour les deux surfaces de stimulation ($p = 0.008$ pour la petite surface et $p = 0.002$ pour la grande surface).

La surface de stimulation n'a pas d'effet sur l'amplitude ou la latence du composant N2P2, ni chez les sujets jeunes, ni chez les sujets âgés.



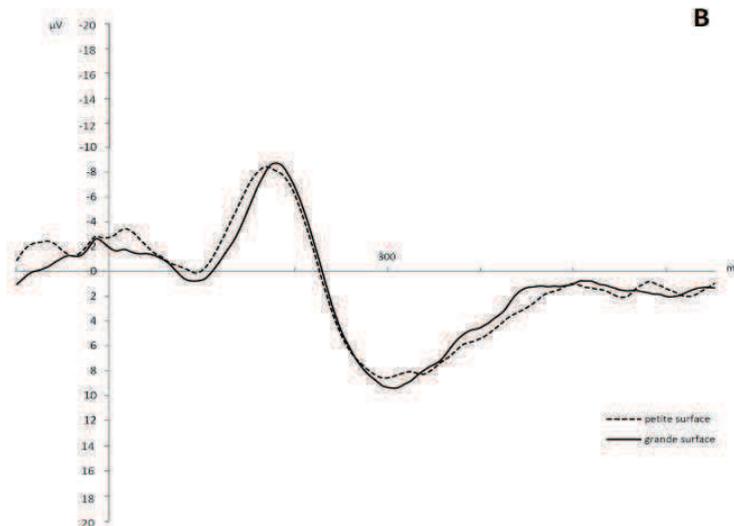


Figure 27. Grandes moyennes du composant N2P2 des sujets jeunes (A) et âgés (B), en réponse à des stimulations thermiques douloureuses (électrode Cz référencée aux oreilles) sur une grande (ligne continue) et une petite (ligne pointillée) surface de stimulation.

3.2.4 Expérience 5 : Effet de l'âge sur les fibres A δ sensibles au froid non-nociceptif

Les résultats de l'expérience 3 ont suggéré que l'âge affecte différemment les fibres myélinisées et les fibres non-myélinisées. En effet, les fibres myélinisées A δ semblent altérées par le vieillissement, alors que les fibres C non-myélinisées sont préservées.

Cependant, la nature de l'information véhiculée par ces deux types de fibres était différente. En effet, l'information transmise par les fibres A δ était nociceptive, alors que celle transmise par les fibres C était non-nociceptive. Or, contrairement à une sensation non-douloureuse, la douleur comprend une composante affective qui peut être altérée par le vieillissement. En effet, les personnes âgées présentent fréquemment des troubles affectifs (e.g., Ruffman et al., 2008; Slessor et al., 2007). Ceci est d'autant plus important qu'il a été montré que l'affect peut modifier la perception de la douleur et l'activité cérébrale associée à cette perception. Par exemple, la présentation d'images négatives entraîne une diminution de la tolérance à la douleur et une augmentation de l'amplitude du composant N2P2, alors que celle d'images positives a un effet inverse (Kenntner-Mabiala et al., 2008; Kenntner-Mabiala et al., 2007; Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005; Meagher et al., 2001).

Ainsi, la diminution de la perception de la douleur avec l'âge peut être, au moins partiellement, liée à un trouble affectif. Par conséquent, l'effet de l'âge sur les fibres myélinisées, mis en évidence par l'expérience 3, ne reflète pas nécessairement une altération des fibres A δ . Une possibilité d'explorer spécifiquement la composante sensorielle des fibres A δ myélinisées, est de les activer par une stimulation froide non douloureuse. Dans ce but, notre laboratoire a développé un système de stimulation qui présente une vitesse de refroidissement suffisamment importante (i.e., - 300°C/sec.) pour permettre une étude des PES comparable à celles observées pour les PEL nociceptifs. Une telle comparaison n'a pas pu être réalisée par les études électrophysiologiques publiées à ce jour (i.e., Chatt & Kenshalo, 1979; Duclaux et al., 1974; Fruhstorfer et al., 1976; Jamal et al., 1989). En effet, les dispositifs de stimulations utilisés dans ces études avaient une faible vitesse de refroidissement (environ -18 °C/sec).

3.2.4.1 Matériel et Méthodes

Sujets

Nous avons inclus 20 sujets jeunes (20-30 ans, âge moyen : 24.7 ± 2.7 ans) et 20 sujets âgés (61-71 ans, âge moyen : 64.3 ± 3.8 ans) dans cette expérience.

Stimulations thermiques froides par thermode de contact

La surface de stimulation est de 2.25 cm². Avant le début de l'expérience, nous avons mesuré la température cutanée du sujet. Cette température définit ensuite la température de départ de la thermode de contact. Les stimulations froides appliquées ont une durée de 20 ms. La vitesse de refroidissement de la thermode est de contact est de -300°C/sec. Après chaque stimulation, la température de la thermode de contact est augmentée jusqu'à la température de départ.

Protocole expérimental

Vingt stimulations froides ont été appliquées sur le dos de la main gauche. Les sujets déplaçaient la thermode de contact sur une zone cutanée voisine après chaque stimulation. Les ISI variaient de manière aléatoire de 10 à 20 secondes (par pas de 2 secondes). Les participants ont évalué l'intensité de la stimulation en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Les points d'ancrage de l'EVA

étaient "Aucune sensation" (extrémité gauche) et "Début de douleur" (extrémité droite). L'EVA était numérisée en 100 valeurs. La durée totale de l'expérience n'excédait pas 30 minutes.

Enregistrement EEG. La technique d'enregistrement de l'EEG a été décrite dans la section 2.2. Nous avons enregistré les composants N2P2 et N1. L'électrode d'intérêt pour l'enregistrement du composant N1 est l'électrode C4, référencée à l'électrode Fz. La durée des segments analysés était de 750 ms (de 100 ms pré-stimulus à 650 ms post-stimulus). Après le rejet de segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 16 essais. Nous avons obtenus des composants N2P2 chez 37 sujets (18 sujets âgés, 19 sujets jeunes) et un composant N1 chez 36 sujets (17 sujets âgés, 19 sujets jeunes). Les latences des PE ont été calculées à partir du début de la stimulation.

3.2.4.2 Résultats

Les résultats montrent un effet de l'âge sur les jugements subjectifs. Les sujets âgés ($m = 9$, $\sigma = 5.9$) jugent l'intensité significativement moins forte que les sujets jeunes ($m = 15.56$, $\sigma = 11$), $t_{[38]} = 2.3$, $p < 0.026$.

Les grandes moyennes des composants N2P2 évoqués par des stimulations froides sont présentées sur la Figure 28. Les analyses ont révélé un effet de l'âge sur l'amplitude de pic-à-pic du composant N2P2, $t_{[35]} = -6.9$, $p < 0.001$. Cette amplitude est plus élevée chez les sujets jeunes ($20.97\mu\text{V}$, $\sigma = 3.89$) que chez les sujets âgés ($11.41\mu\text{V}$, $\sigma = 3.02$). Les latences de N2 sont de 192.99 ms ($\sigma = 39.01$) et 195.17 ms ($\sigma = 21.64$) chez les sujets jeunes et âgés, respectivement. Cette différence entre les deux groupes n'est pas significative, $t_{[35]} = 0.2$, $p = 0.83$.

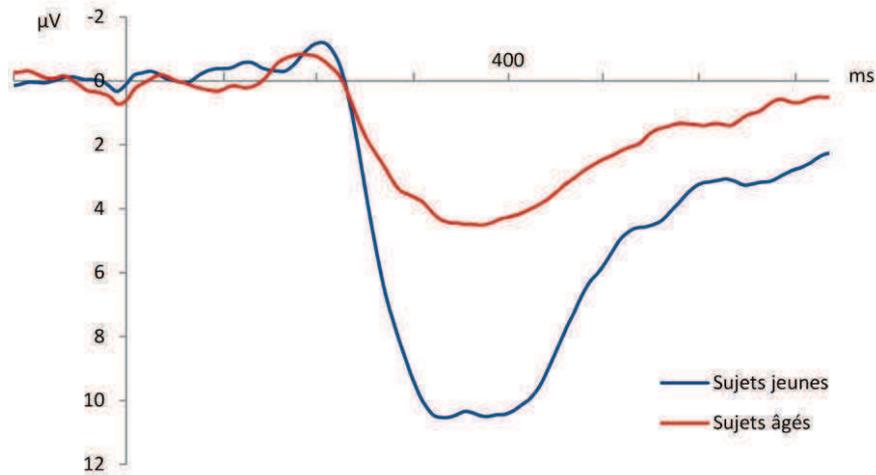


Figure 28. Grandes moyennes du composant N2P2 des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge) en réponse à des stimulations thermiques froides (électrode Cz, référencée aux oreilles).

La Figure 29 présente les composants N1 des sujets jeunes et âgés. Les amplitudes de composant N1 sont de $-10.85 \mu\text{V}$ ($\sigma = 4.12$) chez les sujets jeunes et de $-7.52 \mu\text{V}$ ($\sigma = 3.68$) chez les sujets âgés. Cette différence est significative, $t_{[34]} = 2.54$, $p < 0.01$. En revanche, il n'existe pas d'effet de l'âge sur la latence du composant N1, $t_{[34]} = -0.04$, $p = 0.96$. Ces latences sont de 167.19 ms ($\sigma = 14.5$) et 166.81 ms ($\sigma = 39.9$) chez les sujets jeunes et âgés, respectivement.

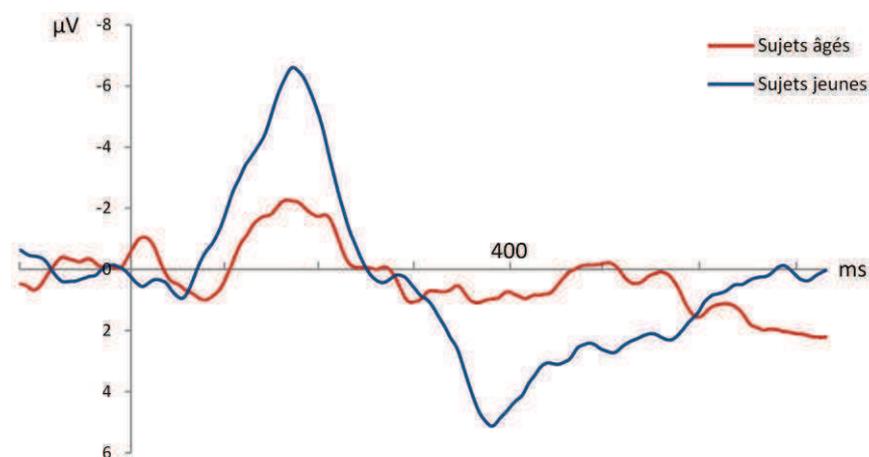


Figure 29. Grandes moyennes du composant N1 des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge) en réponse à des stimulations thermiques froides (électrode C4, référencée à l'électrode Fz).

3.3 SOUS-JACENTS CENTRAUX DES EFFETS DE L'ÂGE SUR LA NOCICEPTION

Les expériences 1 à 5 ont apporté des éléments de réponses sur l'origine périphérique des modifications du seuil de la douleur avec le vieillissement. Cependant, bien que l'expérience 5 ait pu neutraliser la composante émotionnelle dans les réponses subjectives et électrophysiologiques aux stimulations des voies de la douleur, il est fort probable que cette composante émotionnelle, entre autres, soit également affectée chez les personnes âgées. D'autres fonctions dont les régions cérébrales présentent un recouvrement avec le réseau de la Pain Matrix peuvent également être à l'origine de modifications au cours du vieillissement.

Cette dernière expérience se veut une ouverture vers un projet plus large d'étude du lien éventuel entre les modifications cérébrales connues dans le vieillissement non pathologique et les changements de perception de la douleur.

3.3.1 Expérience 6 : Perception de la douleur et capacités attentionnelles

La perception de stimulations douloureuses est modulable, entre autres, par l'état mental de la personne (Kakigi, Inui, & Tamura, 2005). Par exemple, il a été montré que l'intensité perçue d'une stimulation douloureuse est considérablement réduite lors d'une distraction au moment de cette stimulation (Miron, Duncan, & Bushnell, 1989; Villarreal, Brattico, Vase, Ostergaard, & Vuust, 2012). Le composant N2P2, évoqué par des stimulations douloureuses, est également sensible au niveau de vigilance et attentionnel (Plaghki & Mouraux, 2005). En effet, comparé à une condition contrôle, l'amplitude de ce composant est augmentée lors d'une condition d'attention accrue (Friederich et al., 2001; Siedenberg & Treede, 1996) et peut être diminuée de près 40 % lors d'une distraction (Beydoun et al., 1993). Ces constats sont particulièrement importants au regard du déclin des capacités attentionnelles (e.g., mémoire de travail, résistance aux distracteurs) qui accompagne le vieillissement normal (Healey et al., 2008; Kane & Engle, 2000). Cette diminution des capacités

attentionnelles avec l'âge s'observe également au niveau des activités cérébrales. Les études électrophysiologiques (e.g., Anderer et al., 1996; Kugler et al., 1993) ont, par exemple, mis en évidence une augmentation de la latence de pic et une diminution de l'amplitude du composant P300 qui est associé à la détection d'un stimulus (Hansenne, 2000). Compte tenu de ces modifications somatosensorielles avec l'âge, et au vu du rôle prépondérant de l'attention dans la perception de la douleur, on peut s'interroger sur le lien entre le déficit attentionnel des personnes âgées et leur moindre perception de la douleur.

Nous avons analysé le lien entre perception de la douleur évaluée par jugements subjectifs et potentiels évoqués et les performances à une tâche d'attention auditive de type "oddball". Pour cela nous avons étudié l'activité oscillatoire évoquée dans la bande de fréquence gamma (30-80 Hz) qui est associée à l'attention sélective (Tiitinen, May, & Naatanen, 1997; Tiitinen et al., 1993). En effet, lorsque les sujets se concentrent sur des stimuli auditifs et focalisent leur attention sur la préparation d'une réponse motrice, la puissance dans cette bande de fréquence augmente (Makeig, 1993). Ainsi, en plus du composant P300, nous avons analysé l'amplitude et la phase des oscillations dans la bande de fréquence des ondes gamma. Nous avons ensuite réalisé des analyses corrélationnelles entre les indices psychophysiques et électrophysiologiques de l'attention et les jugements subjectifs de douleur des sujets âgés.

3.3.1.1 Matériel et Méthodes

Sujets

Nous avons inclus 24 sujets jeunes (20-30 ans, âge moyen : 25.8 ± 2.6 ans) et 38 sujets âgés (61-71 ans, âge moyen : 66.74 ± 3.5 ans) dans cette expérience.

Protocole expérimental

Les sujets ont participé à deux sessions expérimentales : l'évaluation de la perception de la douleur (session 1) et l'évaluation des capacités attentionnelles (session 2). Une pause de 15 minutes sépareit les deux sessions expérimentales dont l'ordre était contrebalancé entre les sujets. La durée totale de l'expérience était d'environ 2 heures.

a. Session 1 : Perception de la douleur

Stimulations thermiques par laser infrarouge. Le dispositif et la procédure de stimulation par laser infrarouge ont été décrits dans la section 2.2. L'intensité de stimulation était fixée à 13.2 mJ/mm².

Protocole expérimental. Vingt stimulations ont été appliquées, avec un ISI qui variait de manière aléatoire de 10 à 20 secondes (par pas de 2 secondes). Les sujets devaient évaluer la douleur en déplaçant un curseur sur une EVA informatisée. Les points d'ancrage étaient "aucune sensation" (extrémité gauche) et "douleur intolérable" (extrémité droite). L'EVA était numérisée en 100 valeurs.

Enregistrement EEG. La technique d'enregistrement a été décrite dans la section 2.2. La durée des segments analysés était de 750 ms (de 100 ms pré-stimulus à 650 ms post-stimulus). Après le rejet de segments invalides, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 16 essais. Nous avons obtenu des composants N2P2 chez 61 sujets (24 sujets jeunes et 37 sujets âgés). Les latences des PE ont été calculées à partir du début de la stimulation.

b. Session 2 : Capacités attentionnelles

Test d'attention. Les sujets ont réalisé une tâche d'attention auditive sélective de type "oddball". Un total de 200 sons a été présenté, dont 90% de sons d'une fréquence de 500 Hz (distracteurs) et 10% de sons d'une fréquence de 1000 Hz (cibles). Les sujets devaient appuyer le plus rapidement possible sur la touche « espace » d'un clavier d'ordinateur à chaque fois qu'un son cible était présenté. Les deux types de sons étaient présentés à une intensité de 75 dB pendant une durée de 50 ms. L'ISI variait de façon aléatoire entre 2 et 2.4 secondes (par pas de 0.2 secondes).

Enregistrement EEG. La procédure d'enregistrement des PE a été décrite dans la section 2.2. L'électrode d'intérêt pour l'enregistrement du *composant P300* est l'électrode Pz, référencée aux oreilles. Nous avons analysé l'activité cérébrale associée à la présentation des sons cibles. La durée des segments analysés était de 800 ms (de 100 ms pré-stimulus à 700 ms post-stimulus). Après le rejet d'artéfacts, les analyses ont été réalisées sur une moyenne de 18 segments. Un composant P300 a été obtenu chez 55 sujets (23 sujets jeunes et 32 sujets âgés). La latence des PE a été calculée à partir du début du stimulus. L'*activité gamma* évoquée durant la tâche d'oddball auditive a été

calculée au moyen d'une transformation en ondelettes de Morlet complexes (Mulert et al., 2007). La transformation en ondelettes permet d'obtenir des informations sur la dynamique temporelle des réponses oscillatoires. La transformation en ondelettes a été réalisée sur les PE moyennés pour mettre en évidence la fraction d'activité gamma verrouillée à la phase : Dans un premier temps, la gamme de fréquence de 6-100 Hz a été divisée en 40 pas de fréquence (réparties sur une échelle logarithmique) pour chaque sujet (paramètre de Morlet $c = 5$, transformation continue en ondelettes). Ensuite, des paramètres distincts ont été calculés pour chaque participant pour la fréquence gamma (gamme de 31.3 - 47.0 Hz). La puissance gamma a été analysée en détectant le pic de puissance au niveau des électrodes centrales (i.e., Fz, Cz et Pz) dans le délai 0-500 ms post-stimulus (i.e., sons cibles et sons distracteurs). Les valeurs de puissance ont été détectées automatiquement au moyen du logiciel Brain Analyzer. Des pics d'activité gamma évoquée ont été obtenus chez 50 sujets (20 sujets jeunes et 30 sujets âgés).

3.3.1.2 Résultats

Perception de la douleur

Les analyses montrent un effet de l'âge sur les jugements subjectifs de douleur. Les sujets âgés jugent l'intensité (41.18 ± 13.8) significativement moins forte que les sujets jeunes (55.9 ± 10.1), $t_{[60]} = -4.36$, $p < 0.001$.

L'analyse des PEL a révélé des latences du composant N2P2 de 152.42 ms ($\sigma = 32.9$) et 162.7 ms ($\sigma = 22.5$) chez les sujets jeunes et âgés, respectivement (Figure 30). Cette différence entre les deux groupes n'est pas significative, $t_{[59]} = 1.46$, $p < 0.15$. L'amplitude du composant N2P2, en revanche, diffère significativement entre les deux groupes, $t_{[59]} = -10.05$, $p < 0.001$. Cette amplitude est plus grande chez les sujets jeunes ($62.75 \mu\text{V}$, $\sigma = 17.5$) que chez les sujets âgés ($28.39 \mu\text{V}$, $\sigma = 9.12$).

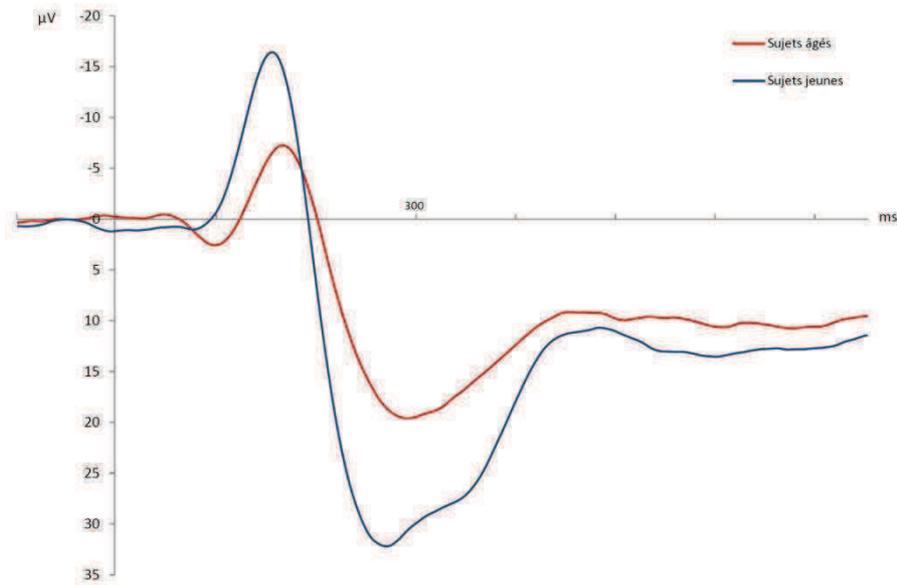


Figure 30. Grandes moyennes du composant N2P2 des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge) en réponse à des stimulations thermiques douloureuses (électrode Cz référencée aux oreilles).

Capacités attentionnelles

Les temps de réaction moyens des sujets jeunes et âgés sont de 441.43 ms ($\sigma = 71.2$) et de 480.66 ms ($\sigma = 107.45$), respectivement. Cette différence n'atteint pas la significativité statistique, $F_{[1,61]} = 2.26$, $p = 0.14$.

Les grandes moyennes des PE montrent un composant P300 (Figure 31) avec des latences de pic de 344.85 ms ($\sigma = 33.1$) et 387.14 ($\sigma = 36.23$) pour les sujets jeunes et âgés, respectivement. Cette différence est statistiquement significative, $t_{[53]} = 4.42$, $p < 0.001$. Il existe, par ailleurs, un effet d'âge sur l'amplitude du composant P300. Cette amplitude est significativement plus élevée chez les sujets jeunes (18.26 μV , $\sigma = 6.3$) que chez les sujets âgés (12.59 μV , $\sigma = 6.4$), $t_{[53]} = -3.27$, $p = 0.002$.

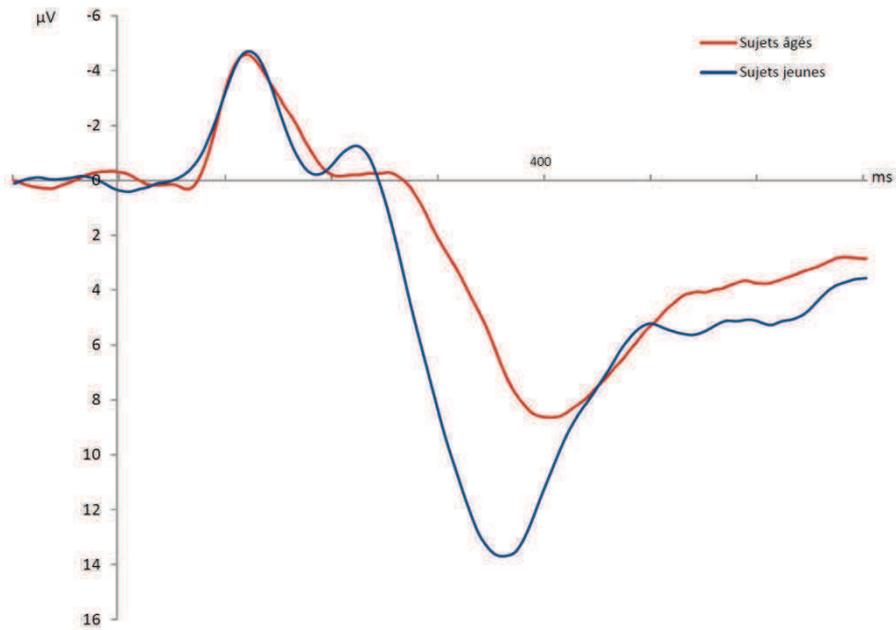


Figure 31. Grandes moyennes du composant P300 des sujets jeunes (bleu) et âgés (rouge) en réponse à la détection de sons cibles lors d'une tâche d'oddball auditive (électrode Pz, référencée aux oreilles).

L'analyse de l'activité gamma a révélé un effet d'électrode, $F_{[2;92]} = 9.56$; $p < 0.001$. L'activité gamma est plus importante au niveau des électrodes Fz et Cz qu'au niveau de l'électrode Pz. L'activité est maximale au niveau de l'électrode Cz. La Figure 32 montre le pattern d'activation dans le domaine temps-fréquence de l'activité évoquée de la bande gamma (AEBG) des sujets jeunes et âgés. L'augmentation maximale de l'AEBG se produit pendant l'intervalle 25-100 ms post-stimulus. Une comparaison de pic de l'AEBG a montré une plus forte activité chez les sujets jeunes ($2.4 \mu\text{V}$, $\sigma = 0.76$) que chez les sujets âgés ($2.2 \mu\text{V}$, $\sigma = 0.66$), mais cette différence n'est pas statistiquement significative, $t_{[48]} = -1.12$, $p = 0.27$. Les latences de pic de l'AEBG ne diffèrent pas entre les deux groupes, $t_{[48]} = 1.6$, $p = 0.12$.

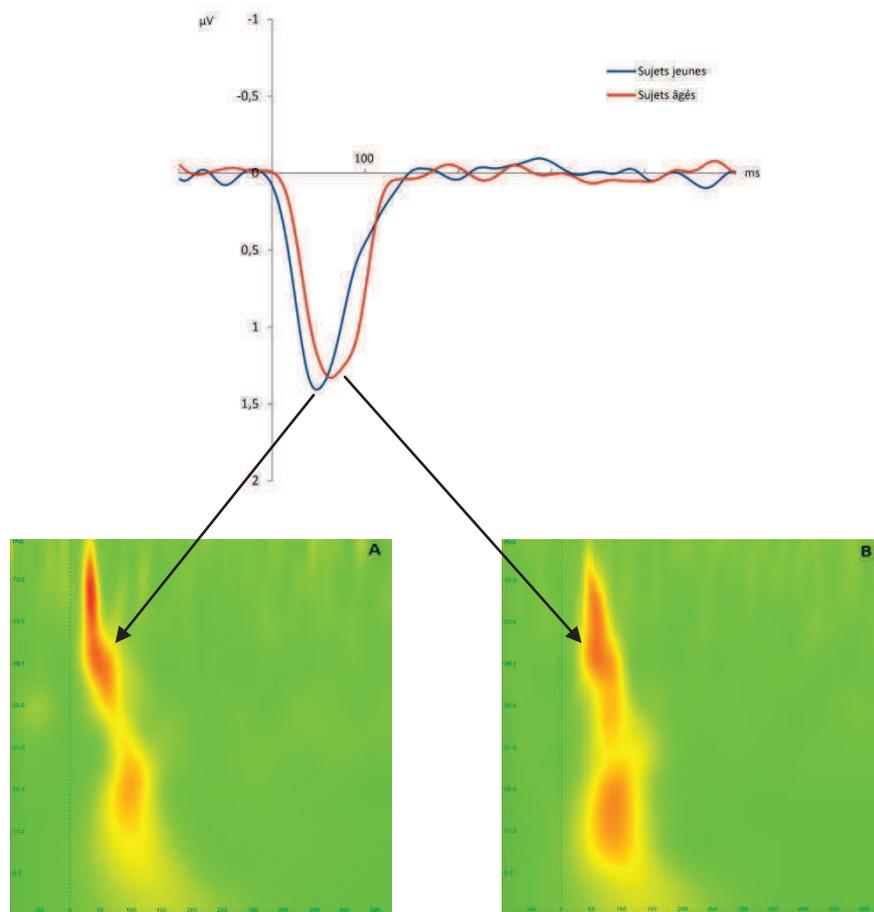


Figure 32. Patterns de l'activité évoquée dans la bande gamma (électrode Cz) chez les sujets jeunes (bleu, A) et les sujets âgés (rouge, B), obtenus par analyse spectrale de PE.

Lien entre perception de la douleur et capacités attentionnelles

Il n'existe pas de corrélation entre les indices électrophysiologiques (i.e., latence et amplitude du composant P300) ou psychophysiques (i.e., TR dans la tâche d'oddball auditive) des processus attentionnels des sujets âgés et leur jugement subjectif de douleur.

En revanche, nos analyses mettent en évidence une corrélation positive entre les l'AEBG et les jugements subjectifs des sujets âgés, $R = 0.4$, $p = 0.03$ (Figure 33A). Une telle corrélation n'existe pas chez les sujets jeunes, $R = 0.12$, $p = 0.6$ (Figure 33B).

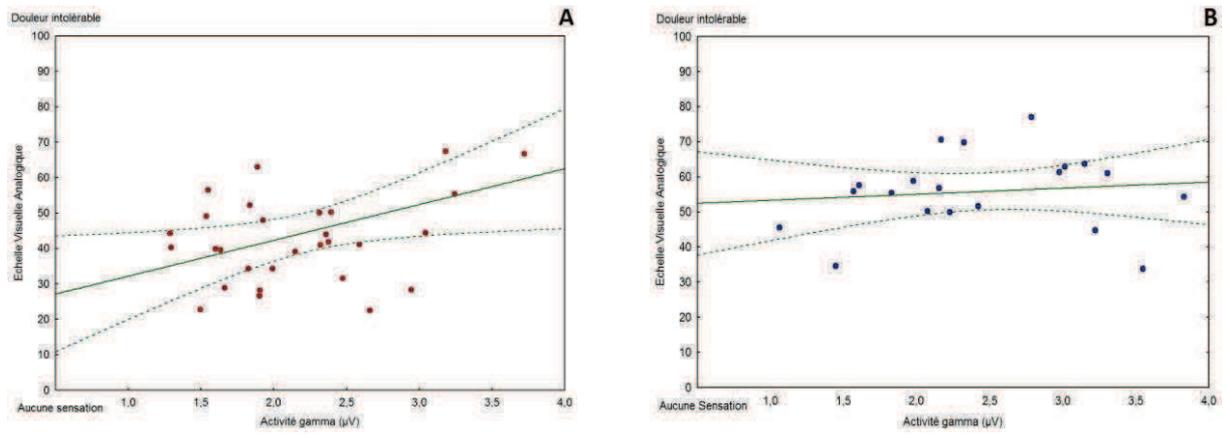


Figure 33. Jugements subjectifs de douleur et activités évoquées dans la bande gamma pendant de la tâche d'oddball auditive des sujets âgés (A) et les sujets jeunes (B).

PARTIE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les mécanismes sous-jacents à la diminution de la perception de la douleur au cours du vieillissement non-pathologique. Après des vérifications méthodologiques, nous avons étudié la possibilité d'une altération des fibres sensorielles périphériques chez les séniors. Fort du constat qu'une altération des voies périphériques ne peut expliquer à elle seule les modifications de perception de la douleur chez les séniors, nous avons commencé à explorer les modifications cérébrales qui pourraient également être à l'origine des seuils de douleurs augmentés chez la personne âgée.

L'évaluation subjective de la douleur

L'évaluation subjective de la douleur est communément réalisée au moyen d'échelles visuelles analogiques (EVA). L'EVA-douleur classique porte des points d'ancrage "aucune douleur" et "douleur intolérable". Or, certaines études (e.g., de C Williams et al., 2000; K. A. Herr et al., 2004) avaient suggéré que les participants interprètent ces points d'ancrage de manière erronée pouvant entraîner un biais, généralement dans le sens d'une surévaluation de la douleur perçue. Etant donné qu'une grande partie des conclusions de nos expériences reposent sur les jugements de douleur recueillis au moyen de cet outil, il nous a donc paru primordial de vérifier préalablement sa fiabilité. Dans cette optique, nous avons comparé les évaluations subjectives de stimulations thermiques de sujets sains sur cette EVA-douleur classique et sur une EVA-agrément. Si les sujets considèrent correctement les points d'ancrage de l'EVA-douleur, leurs évaluations des stimulations sur les deux échelles devraient être cohérentes. Plus précisément, une stimulation jugée douloureuse sur l'EVA-douleur, serait jugée désagréable sur l'EVA-agrément. De même, une stimulation jugée agréable sur l'EVA-agrément, serait jugée non-douloureuse sur l'EVA-douleur. Or, nos résultats ont montré que les sujets désignent les stimulations thermiques de faible intensité comme étant agréables sur l'EVA-agrément,

mais comme étant douloureuses sur l'EVA-douleur. Nous avons également analysé les latences de pic des PEL, qui nous renseignent sur le type de fibre sensorielle activée par la stimulation thermique et ainsi sur la nature de la sensation qui a été perçue. Par exemple, une stimulation thermique intense provoque une sensation douloureuse. Cette sensation douloureuse est le résultat de l'activation de fibres A δ nociceptives. Sur le plan électrophysiologique, l'activation de ces fibres A δ nociceptives se traduit par l'occurrence d'un composant N2P2 dans une fenêtre temporelle de 160-390 ms (Mouraux & Plaghki, 2007). Nos résultats ont montré que les stimulations thermiques de faible intensité, jugées douloureuses sur l'EVA-douleur, évoquent un composant positif plus tardif. Les latences de pic de ce composant, dit "ultra-tardif", sont comprises entre 750 et 1200 ms et témoignent d'une activation de fibres C. Bien que certains récepteurs situés sur les terminaisons libres des fibres C soient nociceptifs, le composant ultra-tardif enregistré dans cette expérience reflète nécessairement l'activation de thermorécepteurs sensibles à la chaleur non-douloureuse situés sur les fibres C. En effet, en cas de stimulation douloureuse, les potentiels évoqués par les fibres C nociceptives sont masqués par ceux des fibres A δ . De plus, l'occurrence du composant ultra-tardif évoqué par les stimulations thermiques de faible intensité est cohérente avec les jugements subjectifs de ces stimulations sur l'EVA-agrément. En effet, les sujets ont désigné ces stimulations comme étant agréables sur cette échelle. Par ailleurs, les amplitudes des PEL enregistrés apparaissent fortement corrélées aux jugements subjectifs. Ainsi, les amplitudes du composant ultra-tardif ne différaient pas entre les intensités de stimulation I1 et I2 tout comme on a pu l'observer pour les jugements de douleur. De même, pour les intensités I3 et I4, on a relevé à la fois des amplitudes de PEL et des jugements subjectifs plus élevés pour l'intensité I4 que pour l'intensité I3. Ces résultats indiquent que les PEL reflètent de manière fiable la sensation provoquée par une stimulation thermique. Cette expérience semble donc confirmer que les sujets sains réinterprètent le point d'ancrage "aucune douleur" de l'EVA-douleur. Les sujets semblent évaluer l'intensité perçue de la stimulation plutôt que la douleur. Ce constat nous a amené à remplacer pour les expériences suivantes, le point d'ancrage "aucune douleur" par "aucune sensation". Le point d'ancrage "douleur intolérable" n'a pas été modifié, mais

le point médian de l'échelle était matérialisé par un repère pour indiquer le début de douleur. Ces modifications augmentent la fiabilité des jugements recueillis au moyen de l'EVA, dans la mesure où les sujets ont la possibilité d'évaluer une stimulation, bien qu'elle n'ait pas été douloureuse. Seule lors de l'expérience 3 nous avons utilisé l'EVA-douleur classique, ceci afin de permettre une évaluation plus fine de la perception de la douleur. En effet, pour une même longueur d'échelle, l'amplitude subjective est moins importante entre les extrémités "aucune douleur" et "douleur intolérable" qu'entre les points d'ancrage "aucune sensation" et "douleur intolérable". Les intensités des stimulations douloureuses fixées dans cette expérience étaient clairement supérieures au seuil de douleur déterminé préalablement. Ceci permet d'exclure que les sujets ont perçu ces stimulations comme étant non-douloureuse, et de ce fait, l'existence d'un biais dans leurs jugements de douleur sur cette échelle. De plus, les latences des composants cérébraux évoqués par ces stimulations indiquaient clairement l'activation à chaque essai de fibres A δ nociceptives.

Exclusion d'un biais lié à l'hydratation cutanée

Un second point de vérification méthodologique a été de tester l'impact du vieillissement cutané sur l'activation des fibres sensorielles. En effet, une diminution de la perception douloureuse avec l'âge pourrait être liée à des modifications tissulaires, et plus précisément, à une diminution de l'hydratation cutanée. En effet, une peau sèche diminue les capacités de transfert thermique vers les récepteurs et fibres nociceptifs. Par conséquent, une peau moins hydratée chez les personnes âgées pourrait entraîner une intensité de la stimulation réduite des récepteurs. Les effets de l'âge sur les jugements de douleur observés ne traduiraient alors pas nécessairement une diminution de leur perception douloureuse. Afin de vérifier cette hypothèse, notre laboratoire a développé un stimulateur électrique permettant de mesurer à la fois la résistance électrique de la peau, qui est liée à l'hydratation cutanée, et la quantité de courant reçu lors d'une stimulation. Cette expérience a présenté deux résultats majeurs. Premièrement, chez l'ensemble des sujets, la quantité moyenne de courant électrique reçue était systématiquement inférieure à la quantité de courant fixée (intensité

de consigne). Ce résultat est fondamental dans la mesure où il indique que l'intensité d'une stimulation électrique reçue ne correspond pas nécessairement à l'intensité réglée sur le stimulateur. Ceci pourrait être une des raisons des disparités observées entre les résultats expérimentaux de différentes études. En effet, malgré des procédures et dispositifs de stimulation électriques identiques, les résultats obtenus peuvent diverger en raison de différences de conductance électrique cutanée entre participants. L'utilisation d'un gel conducteur ne résout pas nécessairement le problème dans la mesure où, malgré l'utilisation de gel, nous avons pu noter dans nos essais préalables que des différences de conductances cutanées entre les sujets pouvaient atteindre plusieurs $k\Omega$. Deuxièmement, outre son aspect méthodologique, cette étude a mis en évidence un effet intéressant de l'âge sur la somatosensibilité. Les résultats ont montré, qu'à des intensités de stimulation égales, les intensités perçues des sujets âgés sont inférieures à celles des jeunes adultes. Les enregistrements électrophysiologiques ont également montré une différence de réponse aux stimulations électriques douloureuses entre sujets jeunes et âgés. Les latences de pic sont plus grandes et les amplitudes de N2P2 sont réduites chez les sujets âgés, comparé aux jeunes adultes. Ces résultats corroborent ceux d'autres études qui ont montré des différences entre le composant N2P2 relevé chez les sujets jeunes et âgés (e.g., Chao et al., 2007; Cruccu et al., 1999; Truini et al., 2005). Toutefois, le système que nous avons développé au laboratoire (i.e., mesure de l'intensité électrique traversant la peau) a permis de montrer pour la première fois que les différences jeunes/âgés en terme de ressenti proviennent bien d'une altération des voies ascendantes et/ou des régions cérébrales. En effet, les différences d'hydratation cutanée qui existent entre les sujets jeunes et âgés sont négligeables. Ce résultat renforce ainsi la fiabilité de nos résultats sur la douleur induite par des stimulations thermiques. En effet, une diminution de l'hydratation cutanée aurait été susceptible d'augmenter la dispersion de la chaleur lors de stimulations thermiques (P. Procacci et al., 1970) et d'empêcher une activation correcte des récepteurs thermosensibles. Ainsi, un éventuel biais lié à des modifications physiologiques de la peau avec l'âge peut être écarté.

Les causes sous-jacentes à la diminution de la perception douloureuse avec l'âge

Nous avons vu en introduction que le vieillissement non-pathologique s'accompagne de modifications fonctionnelles et structurelles du système nerveux périphérique et central (paragraphe 1.4.2.1 et 1.4.2.2). Sur le plan périphérique on constate chez les personnes vieillissantes des variations dans la densité des fibres sensorielles ainsi que des changements des propriétés réceptrices, de la morphologie et du fonctionnement de ces fibres. Au niveau central, on observe des modifications liées à l'âge dans les aires cérébrales qui forment la Pain Matrix, mais également dans des régions qui sous-tendent des processus cognitifs qui interviennent dans le traitement de la douleur. Ces modifications périphériques et centrales peuvent être à l'origine de la diminution de la perception de la douleur avec l'âge.

Les résultats de nos expériences ont mis en cause une atteinte des fibres sensorielles périphériques chez les séniors. Plus précisément, nos analyses ont montré que les personnes âgées présentent une diminution de la sensibilité à la douleur induite par l'activation de fibres myélinisées A δ . Bien que certaines études aient trouvé que l'âge n'affecte pas la perception de la douleur induite par des stimulations thermiques, notre résultat réplique ceux de nombreuses autres études qui ont observé une augmentation des seuils de douleur chez les personnes âgées (e.g., Gibson et al., 1991; Lariviere et al., 2007; Meliala et al., 1999; Tremblay et al., 1993). La discordance entre ces résultats expérimentaux peut être liée à la méthode de stimulation thermique employée. En effet, les effets de l'âge sont plus marqués pour des stimulations par laser que pour celles par thermode de contact (Gibson & Farrell, 2004). Ceci est probablement dû à des différences en termes d'inertie thermique qui est considérablement plus grande pour les thermodes de contact que pour les faisceaux laser. Lorsque les sensations sont véhiculées par les fibres non-myélinisées C, la perception des stimulations thermiques ne semble, en revanche, pas affectée par le vieillissement. En effet, les jugements d'intensité de ces stimulations étaient similaires dans les deux groupes d'âge. Ce résultat

est en accord avec ceux de certaines études qui ont suggéré que la perception de stimulations chaudes ne change pas au cours du vieillissement (e.g., Kelly et al., 2005; Lautenbacher & Strian, 1991). Cependant, il contredit ceux d'autres études qui ont conclu à une diminution de la sensibilité chaude avec l'âge (e.g., Bertelsmann et al., 1985; Dufour & Candas, 2007; Lautenbacher et al., 2005). Des différences méthodologiques peuvent expliquer ces discordances. Par exemple, des différences ont été observées entre les seuils de perception de chaleur déterminés par des méthodes basées sur des temps de réaction et ceux déterminés par d'autres types de méthodes (voir paragraphe 1.4.2.3 c). Les mesures électrophysiologiques montrent un parallèle entre les activités cérébrales et les sensations exprimées par les sujets. Ce parallèle s'exprime par des amplitudes plus importantes et des latences plus courtes du composant N2P2 chez les sujets jeunes comparativement aux personnes âgées lorsqu'il y a une différence de sensation entre ces deux groupes. Un effet de l'âge sur ces composants avait précédemment été mis en évidence par d'autres études (e.g., Chao et al., 2007; Cruccu et al., 1999; Truini et al., 2005). Chao et al. (2007) ont, par exemple, trouvé une corrélation positive entre l'âge et la latence de N2 et une corrélation négative entre l'âge et l'amplitude de N2P2. Dans notre expérience, les latences et les amplitudes du composant N2P2 ultra-tardif (activation de fibres C) n'ont pas différencié entre les sujets jeunes et âgés. Notons cependant que l'amplitude de N2 semble plus grande chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon (i.e., composants identifiés chez 11 sujets jeunes et 11 sujets âgés), on ne peut exclure un manque de puissance statistique. Cependant, une amplitude plus importante de N2 chez les sujets jeunes n'impliquerait pas nécessairement un seuil de sensibilité plus bas. En effet, l'absence d'un effet de l'âge sur les évaluations subjectives semble robuste et ne montre aucune tendance de différence entre les deux groupes. Par ailleurs, il a été montré que le composant N2 reflète également des aspects attentionnels de la somatosensibilité (Beydoun et al., 1993; Garcia-Larrea et al., 1997; Yamasaki et al., 2000). Or, le vieillissement s'accompagne fréquemment d'un déclin des capacités attentionnelles (Healey et al., 2008; Kane & Engle, 2000). Par conséquent, l'amplitude réduite de N2 chez les personnes âgées peut refléter une diminution du traitement attentionnel,

plutôt qu'une diminution de la perception somatosensorielle. De plus, l'absence d'un effet de l'âge sur le composant ultra-tardif mise en évidence dans cette expérience a été confirmée par Kemp et al. (2014). En effet, en utilisant un paradigme alternatif d'activation des fibres C non-myélinisées, les auteurs ont également trouvé que les amplitudes des PEL ne différaient pas entre les sujets jeunes et âgés. Nous avons également mis en évidence cette atteinte liée à l'âge des fibres myélinisées A δ au moyen de stimulations électriques. En effet, le système de stimulation électrique développé par notre laboratoire limite la dépolarisation des récepteurs aux couches superficielles du derme qui contiennent les terminaisons libres des fibres A δ (Katsarava et al., 2006). Nos résultats suggèrent ainsi que les effets du vieillissement sur la somatosensibilité et la perception de la douleur diffèrent en fonction du type de fibre (i.e., myélinisé ou non-myélinisé) activé par la stimulation. Chakour et al. (1996) avaient également suggéré que l'âge affecte les fibres A δ , alors que les fibres C des séniors semblent préservées. En effet, dans cette étude, les sujets âgés présentaient un seuil de douleur supérieur à celui des sujets jeunes. Lorsque l'on bloque le fonctionnement des fibres A δ , seule la douleur secondaire et plus diffuse provoquée par l'activation de fibres C est perçue. Les auteurs, en bloquant de manière sélective et transitoire les fibres A δ , ont montré que le seuil de douleur induite par l'activation des fibres C ne différaient plus entre les sujets jeunes et âgés (Chakour et al., 1996).

Bien que les résultats de nos premières expériences confortent l'hypothèse d'une origine périphérique des modifications de la perception de la douleur avec l'âge, la question d'un ou plusieurs déficits d'ordre central ne peut être écartée. En effet, dans nos expérimentations, toutes les stimulations étaient douloureuses et mettaient donc nécessairement en jeu la composante émotionnelle qui peut être altérée par le vieillissement (e.g., Ruffman et al., 2008; Slessor et al., 2007). Dans une cinquième expérience, nous avons exploré le fonctionnement des fibres A δ à l'aide de stimulations non douloureuses, à savoir des stimulations froides. Les résultats ont montré que les effets observés restent identiques à ceux obtenus avec des stimulations chaudes douloureuses. En effet, les sujets âgés jugent les stimulations froides comme étant moins intenses que les sujets

jeunes. Nos mesures électrophysiologiques montrent également que l'application de stimuli froids évoque des composants N2P2 et N1 somatosensoriels. Les latences de pic de ces composants témoignent bien d'une activation de fibres myélinisées A δ , dans la mesure où elles sont compatibles avec la vitesse de conduction de ces fibres (i.e., 4 à 30 m/sec). De plus, les latences relevées dans cette étude sont similaires à celles observées habituellement suite à l'activation des fibres A δ par des stimulations thermiques douloureuses (e.g., Bromm & Treede, 1984 ; nos expériences 3, 4, 6). Ainsi, l'effet de l'âge sur les composants évoqués par des stimulations froides non-douloureuses confirme que le vieillissement s'accompagne d'une altération des fibres A δ . En effet, l'activation des fibres A δ par ces stimulations ne provoque pas de sensation douloureuse. L'amplitude du composant N2P2 est néanmoins plus faible chez les seniors que chez les jeunes adultes. Nos analyses révèlent, en plus, un effet de l'âge sur l'amplitude du composant N1 évoqué par les stimulations froides. Ce composant est associé aux propriétés physiques du stimulus (e.g., M. C. Lee et al., 2009) et il est peu modulable par des processus cognitifs (e.g., Garcia-Larrea et al., 1997; Valeriani et al., 2002). Ainsi, pris dans leur ensemble, les résultats de cette étude confirment ceux de l'expérience 3. Ils indiquent que la modification des PEL nociceptifs avec l'âge n'est pas attribuable à un éventuel déficit émotionnel chez les seniors. Enfin, les résultats de cette expérience suggèrent que les stimulations froides appliquées au moyen de ce stimulateur évoquent des composants qui reflètent de manière fiable une activation des fibres A δ . L'utilisation de ce stimulateur peut ainsi s'avérer particulièrement appropriée pour une application clinique dans le cadre d'une démarche diagnostique lors d'une suspicion de neuropathie périphérique.

Nous avons également analysé les effets de la sommation spatiale de la douleur sur le composant N1. Nous avons fait l'hypothèse selon laquelle les effets de la SSp seraient différents selon la nature fonctionnelle ou structurelle des modifications périphériques avec l'âge. Ainsi, le vieillissement peut s'accompagner d'une perte de fibres sensorielles, alors que le fonctionnement des fibres restantes peut ne pas être altéré. De même, la densité des fibres peut rester constante au cours du vieillissement, mais on pourrait observer une altération de leur fonctionnement. Sur le plan

comportemental (i.e., jugements de douleur) nous n'avons pas observé d'effet de sommation spatiale de la douleur. Les jugements subjectifs de douleur des sujets jeunes et âgés n'augmentent pas avec la surface de stimulation. Ces résultats sont en contradiction avec une majorité d'études qui ont observé une telle SSp (e.g., Defrin, Givon, Raz, & Urca, 2006; Douglass et al., 1992; Lautenbacher et al., 2005; Nielsen & Arendt-Nielsen, 1997). Ces études ont, par exemple, relevé des jugements de douleur augmentés ou des seuils de douleur diminués suite à un élargissement de la zone de stimulation. Ceci peut venir du fait que dans notre étude, la différence entre les deux surfaces de stimulation était trop faible ($\Delta = 2.13 \text{ cm}^2$) par rapport à celle utilisée dans d'autres études (e.g., 9 cm^2 ; Defrin et al., 2006; Defrin, Pope, & Davis, 2008). En revanche, nous avons observé un effet de SSp sur le composant N1 des sujets jeunes et âgés. Nos résultats ont montré que l'augmentation de l'amplitude de N1 est proportionnellement similaire chez les sujets jeunes et âgés. Ceci suggère davantage une atteinte fonctionnelle des fibres sensorielles périphériques qu'une diminution de leur densité avec l'âge. Cependant, pour les raisons invoquées dans le paragraphe précédent, une altération structurelle des fibres sensorielles périphériques ne peut pas être exclue avec certitude. Dans ce sens, une étude récente (Weissman-Fogel, Brayer-Zwi, & Defrin, 2012) suggère qu'une forte densité de nocicepteurs compromet la SSp. En effet, le "changement relatif" du nombre de neurones activés suite à l'élargissement de la zone de stimulation ne serait pas assez important pour provoquer un changement dans la douleur perçue. La SSp serait, de ce fait, moins importante (Weissman-Fogel et al., 2012). Ainsi, le choix de la technique de la SSp de la douleur comme indicateur d'une éventuelle perte de fibres sensorielles chez les personnes âgées pourrait être remis en question.

Un faisceau d'arguments suggère ainsi que les mécanismes sous-jacents à l'augmentation des seuils de douleur avec l'âge sont périphériques. Cependant, des modifications cérébrales semblent également contribuer à cet effet de l'âge sur la perception de la douleur. En effet, notre dernière expérience a suggéré qu'il existe un lien entre la moindre sensibilité douloureuse des séniors et un

déclin des capacités attentionnelles avec l'âge. Ceci s'est traduit essentiellement par des latences plus longues et les amplitudes plus faibles du composant P300 chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Cette amplitude réduite du composant P300 traduit une diminution des capacités à allouer des ressources attentionnelles et de mise à jour de la mémoire de travail (Donchin & Coles, 1988). L'augmentation des latences de ce composant reflète, quant à elle, un rallongement du temps d'évaluation d'un stimulus (Ilan & Polich, 1999). Nous avons noté qu'il existe une discordance entre nos mesures psychophysiques et électrophysiologiques de l'attention. Bien que les temps de réactions des sujets âgés étaient plus longs que ceux des sujets jeunes, cette différence n'a pas atteint la significativité statistique. La discordance entre les données comportementales et électrophysiologiques peut être liée à une sensibilité du composant P300 aux effets du vieillissement, qui est supérieure à celle des mesures psychophysiques. En effet, il a été montré que le composant P300 permet de mettre en évidence un manque d'automatisation du traitement de l'information chez les personnes âgées, alors que leurs performances à une tâche d'attention sélective ne semblent pas altérées (Dujardin, Derambure, Bourriez, Jacquesson, & Guieu, 1993). Nos analyses ont mis en évidence une corrélation positive entre l'AEBG et les jugements de douleur de nos sujets âgés. Ce résultat indique que les personnes âgées qui présentent des densités d'ondes gamma plus importantes ont également des jugements de douleur plus élevés. Des résultats similaires ont été trouvés par une étude qui a induit la douleur par la pression (Pickering et al., 2002). Les auteurs ont trouvé une corrélation positive entre les performances cognitives des sujets âgés et leur seuil de tolérance à la douleur. Il a été suggéré que l'activité oscillatoire dans des bandes de fréquences spécifiques représenterait mieux l'activité associée à des processus cognitifs spécifiques que les PE (Senkowski, Talsma, Herrmann, & Woldorff, 2005). Ceci pourrait expliquer pourquoi les analyses corrélationnelles entre la latence ou l'amplitude du composant P300 et les jugements de douleur des sujets âgés n'ont pas atteint la significativité statistique.

CONCLUSION

En prenant des précautions méthodologiques, nous avons pu confirmer et préciser les effets de l'âge sur la perception de la douleur décrits dans la littérature. Nos résultats indiquent notamment une atteinte préférentielle des fibres A δ myélinisées au cours du vieillissement non-pathologique.

En revanche, nous avons vu en introduction que le vieillissement normal s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles d'aires cérébrales impliquées dans certaines fonctions cognitives. Au regard du recouvrement entre ces aires cérébrales et celles de la Pain Matrix, une origine centrale des effets de l'âge sur la perception de la douleur paraît probable. Une ouverture a été proposée par la dernière expérience de ce travail de thèse, qui a, en effet, montré un lien entre les capacités attentionnelles des séniors et leur perception de la douleur. Les principales perspectives de recherche qui apparaissent à l'issue de cette thèse consistentraient ainsi en l'étude du lien entre la diminution de perception de la douleur avec l'âge et d'autres fonctions cognitives (e.g., émotions, inhibition).

De plus, bien que nos expériences aient montré des modifications fonctionnelles des fibres sensorielles périphériques avec l'âge, elles ne permettent pas d'établir si ces modifications concernent les propriétés réceptrices des fibres sensorielles, les mécanismes de neurotransmission ou les capacités d'adaptation des récepteurs. L'étude de ces fonctions des fibres myélinisées A δ pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs.

BIBLIOGRAPHIE

- AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. (2002). The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 50(6 Suppl), S205-224.
- Anderer, P., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99(5), 458-472.
- Andersson, H. I., Ejlertsson, G., Leden, I., & Rosenberg, C. (1993). Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clin J Pain*, 9(3), 174-182.
- Andres, K. H., von Düring, M., & Schmidt, R. F. (1985). Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers. *Anat Embryol (Berl)*, 172(2), 145-156.
- 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(4), 463-484.
- Apkarian, A. V., Stea, R. A., Manglos, S. H., Szeverenyi, N. M., King, R. B., & Thomas, F. D. (1992). Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett*, 140(2), 141-147.
- Arendt-Nielsen, L. (1994). Characteristics, detection, and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 101, 7-44.
- Arezzo, J. C., Schaumburg, H. H., & Laudadio, C. (1986). Thermal sensitivity tester. Device for quantitative assessment of thermal sense in diabetic neuropathy. *Diabetes*, 35(5), 590-592.
- Baciu, M. V., Bonaz, B. L., Papillon, E., Bost, R. A., Le Bas, J. F., Fournet, J., et al. (1999). Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(10), 1920-1924.
- Bailey, P. E., Henry, J. D., & Von Hippel, W. (2008). Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging Ment Health*, 12(4), 499-503.
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Apkarian, A. V., & Chialvo, D. R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*, 28(6), 1398-1403.
- Balin, A. K., & Pratt, L. A. (1989). Physiological consequences of human skin aging. *Cutis*, 43(5), 431-436.
- Barati, Z., Shewokis, P. A., Izzetoglu, M., Polikar, R., Mychaskiw, G., & Pourrezaei, K. (2013). Hemodynamic response to repeated noxious cold pressor tests measured by functional near infrared spectroscopy on forehead. *Ann Biomed Eng*, 41(2), 223-237.
- Bartlett, G., Stewart, J. D., Tamblyn, R., & Abrahamowicz, M. (1998). Normal distributions of thermal and vibration sensory thresholds. *Muscle Nerve*, 21(3), 367-374.
- Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H., & Anand, K. J. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*, 122(1-2), 109-117.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284.
- Basbaum, A. I., & T., J. (2000). The perception of pain. . In J. S. E. R. Kandel, and T. Jessell (Ed.), *Principles of Neuroscience* (pp. 472-491). New York: Appleton and Lange.
- Bautista, D. M., Siemens, J., Glazer, J. M., Tsuruda, P. R., Basbaum, A. I., Stucky, C. L., et al. (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 448(7150), 204-208.
- Becker, D. E., Yingling, C. D., & Fein, G. (1993). Identification of pain, intensity and P300 components in the pain evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88(4), 290-301.
- Becser, N., Sand, T., & Zwart, J. A. (1998). Reliability of cephalic thermal thresholds in healthy subjects. *Cephalalgia*, 18(8), 574-582.
- Belfer, I. (2013). Nature and nurture of human pain. *Scientifica (Cairo)*, 2013, 415279.
- Belim, J. (2009). *Gériatrie* (2e ed.): Elsevier Masson.
- Bembich, S., Davanzo, R., Brovedani, P., Clarici, A., Massaccesi, S., & Demarini, S. (2013). Functional neuroimaging of breastfeeding analgesia by multichannel near-infrared spectroscopy. *Neonatology*, 104(4), 255-259.

- Bentley, D. E., Derbyshire, S. W., Youell, P. D., & Jones, A. K. (2003). Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models. *Pain, 102*(3), 265-271.
- Bentley, D. E., Youell, P. D., Crossman, A. R., & Jones, A. K. (2001). Source localisation of 62-electrode human laser pain evoked potential data using a realistic head model. *Int J Psychophysiol, 41*(2), 187-193.
- Bergman, E., Johnson, H., Zhang, X., Hokfelt, T., & Ulfhake, B. (1996). Neuropeptides and neurotrophin receptor mRNAs in primary sensory neurons of aged rats. *J Comp Neurol, 375*(2), 303-319.
- Bernard, J., Villanueva, L. (2009). Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs. In D. Bouhassira, Bernard, C. (Ed.), *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. (pp. p. 5). Rueil-Malmaison: Arnette, Wolters Kluwer France.
- Bertelsmann, F. W., Heimans, J. J., Weber, E. J., van der Veen, E. A., & Schouten, J. A. (1985). Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 48*(7), 686-690.
- Besne, I., Descombes, C., & Breton, L. (2002). Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol, 138*(11), 1445-1450.
- 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, 88*(3), 173-181.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain, 99*(1-2), 313-321.
- Blank, I. H., & Finesinger, J. E. (1946). Electrical resistance of the skin; effect of size of electrodes, exercise and cutaneous hydration. *Arch Neurol Psychiatry, 56*(5), 544-557.
- Blitz, B., & Dinnerstein, A. J. (1968). Effects of different types of instructions on pain parameters. *J Abnorm Psychol, 73*(3), 276-280.
- Blyth, F. M., March, L. M., Brnabic, A. J., Jorm, L. R., Williamson, M., & Cousins, M. J. (2001). Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain, 89*(2-3), 127-134.
- Bodnar, R. J., Romero, M. T., & Kramer, E. (1988). Organismic variables and pain inhibition: roles of gender and aging. *Brain Res Bull, 21*(6), 947-953.
- Boisnic, S., & Branchet, M. C. (2005). Vieillesse cutané chronologique (Cutaneous chronologic aging). *Dermatologie Cosmétique, 2*, 232-241.
- Bolton, D. A., & Staines, W. R. (2012). Age-related loss in attention-based modulation of tactile stimuli at early stages of somatosensory processing. *Neuropsychologia, 50*(7), 1502-1513.
- Boly, M., Faymonville, M. E., Schnakers, C., Peigneux, P., Lambermont, B., Phillips, C., et al. (2008). Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol, 7*(11), 1013-1020.
- Borenstein, D. G. (2001). Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol, 13*(2), 128-134.
- Bornhvd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain, 125*(Pt 6), 1326-1336.
- Boselli, E., Bouvet, L., Begou, G., Dabouz, R., Davidson, J., Deloste, J. Y., et al. (2013). Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth, 112*(4), 715-721.
- Bowden, J. L., & McNulty, P. A. (2013). Age-related changes in cutaneous sensation in the healthy human hand. *Age (Dordr), 35*(4), 1077-1089.
- Bragard, D., Chen, A. C., & Plaghki, L. (1996). Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett, 209*(2), 81-84.
- Brennum, J., & Jensen, T. S. (1992). Relationship between vertex potentials and magnitude of pre-pain and pain sensations evoked by electrical skin stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 82*(5), 387-390.
- Bromm, B., Neitzel, H., Tecklenburg, A., & Treede, R. D. (1983). Evoked cerebral potential correlates of C-fibre activity in man. *Neurosci Lett, 43*(1), 109-114.

- Bromm, B., & Treede, R. D. (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol*, 3(1), 33-40.
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1987). Human cerebral potentials evoked by CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 67(1), 153-162.
- Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22(3), 970-976.
- Calhoun, K. H., Gibson, B., Hartley, L., Minton, J., & Hokanson, J. A. (1992). Age-related changes in oral sensation. *Laryngoscope*, 102(2), 109-116.
- Carlstedt, T., Cullheim, S., Risling, M. (2004). Spinal cord in relation to the peripheral nervous system. In P. G, JK, Mai (Ed.), *The human nervous system*. (2nd ed., pp. 250-263). Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Carmon, A., Dotan, Y., & Sarne, Y. (1978). Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulations. *Exp Brain Res*, 33(3-4), 445-453.
- Carmon, A., Mor, J., & Goldberg, J. (1976). Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Exp Brain Res*, 25(1), 103-107.
- Casanova-Molla, J., Grau-Junyent, J. M., Morales, M., & Valls-Sole, J. (2011). On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*, 152(2), 410-418.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., & Frey, K. A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol*, 71(2), 802-807.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., & Koeppe, R. A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, 76(1), 571-581.
- Cerimele, D., Celleno, L., & Serri, F. (1990). Physiological changes in ageing skin. *Br J Dermatol*, 122 Suppl 35, 13-20.
- Chakour, M. C., Gibson, S. J., Bradbeer, M., & Helme, R. D. (1996). The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain*, 64(1), 143-152.
- Champion, G., Goodenough, B., von Baeyer, C., & Thomas, W. (1998). Measurement of pain by self-report. . In M. P. (eds) (Ed.), *Measurement of Pain in Infants and Children. Progress in Pain Research and Management*. (pp. 123-160). IASP Press: Seattle: Finley GA.
- Chang, Y. C., Lin, W. M., & Hsieh, S. T. (2004). Effects of aging on human skin innervation. *Neuroreport*, 15(1), 149-153.
- Chao, C. C., Hsieh, S. C., Tseng, M. T., Chang, Y. C., & Hsieh, S. T. (2008). Patterns of contact heat evoked potentials (CHEP) in neuropathy with skin denervation: correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol*, 119(3), 653-661.
- Chao, C. C., Hsieh, S. T., Chiu, M. J., Tseng, M. T., & Chang, Y. C. (2007). Effects of aging on contact heat-evoked potentials: the physiological assessment of thermal perception. *Muscle Nerve*, 36(1), 30-38.
- Chapman, C. R., Casey, K. L., Dubner, R., Foley, K. M., Gracely, R. H., & Reading, A. E. (1985). Pain measurement: an overview. *Pain*, 22(1), 1-31.
- Chapman, C. R., & Feather, B. W. (1973). Effects of diazepam on human pain tolerance and pain sensitivity. *Psychosom Med*, 35(4), 330-340.
- Chapman, W. P. (1944). Measurements of pain sensitivity in normal control subjects and in psychoneurotic patients. *Psychosom Med*, 6, 252-255.
- Charlesworth, G., Soryal, I., Smith, S., & Sisodiya, S. M. (2009). Acute, localised paroxysmal pain as the initial manifestation of focal seizures: a case report and a brief review of the literature. *Pain*, 141(3), 300-305.
- Chatt, A. B., & Kenshalo, D. R., Sr. (1979). The afferent fiber population mediating the thermal evoked response to skin cooling in man. *Exp Neurol*, 64(1), 146-154.
- Chen, A. C. (2001). New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. *Int J Psychophysiol*, 42(2), 147-159.

- Chen, A. C., Niddam, D. M., Crawford, H. J., Oostenveld, R., & Arendt-Nielsen, L. (2002). Spatial summation of pain processing in the human brain as assessed by cerebral event related potentials. *Neurosci Lett*, *328*(2), 190-194.
- Chen, A. C., Rappelsberger, P., & Filz, O. (1998). Topology of EEG coherence changes may reflect differential neural network activation in cold and pain perception. *Brain Topogr*, *11*(2), 125-132.
- Christmann, C., Koeppel, C., Braus, D. F., Ruf, M., & Flor, H. (2007). A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation. *Neuroimage*, *34*(4), 1428-1437.
- Clark, P., Lavielle, P., & Martinez, H. (2003). Learning from pain scales: patient perspective. *J Rheumatol*, *30*(7), 1584-1588.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*, *82*(4), 1934-1943.
- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., et al. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*, *14*(7), 4095-4108.
- Colburn, R. W., Lubin, M. L., Stone, D. J., Jr., Wang, Y., Lawrence, D., D'Andrea, M. R., et al. (2007). Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron*, *54*(3), 379-386.
- Cole, L. J., Farrell, M. J., Gibson, S. J., & Egan, G. F. (2010). Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging*, *31*(3), 494-503.
- Collins, L. G., & Stone, L. A. (1966). Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. *Br J Psychiatry*, *112*, 33-35.
- Conti, A., Schiavi, M. E., & Seidenari, S. (1995). Capacitance, transepidermal water loss and causal level of sebum in healthy subjects in relation to site, sex and age. *Int J Cosmet Sci*, *17*(2), 77-85.
- Corkin, S., & Hebben, N. (1981). Subjective estimates of chronic pain before and after psychosurgery or treatment in a pain unit. *Pain*, *1*, S150.
- Cruccu, G., Pennisi, E., Truini, A., Iannetti, G. D., Romaniello, A., Le Pera, D., et al. (2003). Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain*, *126*(Pt 10), 2246-2256.
- Cruccu, G., Romaniello, A., Amantini, A., Lombardi, M., Innocenti, P., & Manfredi, M. (1999). Assessment of trigeminal small-fiber function: brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve*, *22*(4), 508-516.
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., & Mikulis, D. J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, *77*(6), 3370-3380.
- de C Williams, A., Davies, H. T., & Chadury, Y. (2000). Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain*, *85*(3), 457-463.
- de Neeling, J. N., Beks, P. J., Bertelsmann, F. W., Heine, R. J., & Bouter, L. M. (1994). Sensory thresholds in older adults: reproducibility and reference values. *Muscle Nerve*, *17*(4), 454-461.
- de Tommaso, M., Federici, A., Franco, G., Ricci, K., Lorenzo, M., Delussi, M., et al. (2012). Suggestion and pain in migraine: a study by laser evoked potentials. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *11*(2), 110-126.
- de Tommaso, M., Santostasi, R., Devitofrancesco, V., Franco, G., Vecchio, E., Delussi, M., et al. (2011). A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs CO₂ laser stimulation. *Clin Neurophysiol*, *122*(12), 2482-2487.
- Defrin, R., Givon, R., Raz, N., & Urca, G. (2006). Spatial summation and spatial discrimination of pain sensation. *Pain*, *126*(1-3), 123-131.
- Defrin, R., Pope, G., & Davis, K. D. (2008). Interactions between spatial summation, 2-point discrimination and habituation of heat pain. *Eur J Pain*, *12*(7), 900-909.
- DeLoach, L. J., Higgins, M. S., Caplan, A. B., & Stiff, J. L. (1998). The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*, *86*(1), 102-106.
- Denda, M., Koyama, J., Hori, J., Horii, I., Takahashi, M., Hara, M., et al. (1993). Age- and sex-dependent change in stratum corneum sphingolipids. *Arch Dermatol Res*, *285*(7), 415-417.

- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Devani, P., Friston, K. J., Feinmann, C., Harris, M., et al. (1994). Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *57*(10), 1166-1172.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., & Firestone, L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, *73*(3), 431-445.
- Derbyshire, S. W., Vogt, B. A., & Jones, A. K. (1998). Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res*, *118*(1), 52-60.
- Deshpande, N., Ferrucci, L., Metter, J., Faulkner, K. A., Strotmeyer, E., Satterfield, S., et al. (2008). Association of lower limb cutaneous sensitivity with gait speed in the elderly: the health ABC study. *Am J Phys Med Rehabil*, *87*(11), 921-928.
- Desmedt, J. E., Huy, N. T., & Bourguet, M. (1983). The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of sensory processing in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *56*(4), 272-282.
- Dhaka, A., Murray, A. N., Mathur, J., Earley, T. J., Petrus, M. J., & Patapoutian, A. (2007). TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron*, *54*(3), 371-378.
- Doeland, H. J., Nauta, J. J., van Zandbergen, J. B., van der Eerden, H. A., van Diemen, N. G., Bertelsmann, F. W., et al. (1989). The relationship of cold and warmth cutaneous sensation to age and gender. *Muscle Nerve*, *12*(9), 712-715.
- Donat, H., Ozcan, A., Ozdirenc, M., Aksakoglu, G., & Aydinoglu, S. (2005). Age-related changes in pressure pain threshold, grip strength and touch pressure threshold in upper extremities of older adults. *Aging Clin Exp Res*, *17*(5), 380-384.
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, *11*, 355-372.
- Dong, W. K., Chudler, E. H., Sugiyama, K., Roberts, V. J., & Hayashi, T. (1994). Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol*, *72*(2), 542-564.
- Dorfman, L. J., & Bosley, T. M. (1979). Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology*, *29*(1), 38-44.
- Douglass, D. K., Carstens, E., & Watkins, L. R. (1992). Spatial summation in human thermal pain perception: comparison within and between dermatomes. *Pain*, *50*(2), 197-202.
- Dowman, R. (1991). Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*, *45*(3), 269-281.
- Dowman, R., Rissacher, D., & Schuckers, S. (2008). EEG indices of tonic pain-related activity in the somatosensory cortices. *Clin Neurophysiol*, *119*(5), 1201-1212.
- Drac, H., Babiuch, M., & Wisniewska, W. (1991). Morphological and biochemical changes in peripheral nerves with aging. *Neuropatol Pol*, *29*(1-2), 49-67.
- Duclaux, R., Franzen, O., Chatt, A. B., Kenshalo, D. R., & Stowell, H. (1974). Responses recorded from human scalp evoked by cutaneous thermal stimulation. *Brain Res*, *78*(2), 279-290.
- Duerden, E. G., & Albanese, M. C. (2011). Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*, *34*(1), 109-149.
- Dufour, A., & Candas, V. (2007). Ageing and thermal responses during passive heat exposure: sweating and sensory aspects. *Eur J Appl Physiol*, *100*(1), 19-26.
- Dujardin, K., Derambure, P., Bourriez, J. L., Jacquesson, J. M., & Guieu, J. D. (1993). P300 component of the event-related potentials (ERP) during an attention task: effects of age, stimulus modality and event probability. *Int J Psychophysiol*, *14*(3), 255-267.
- Duncan, G., Morin, C., Coghill, R., Evans, A., Worsley, K., & Bushnell, M. (1994). Using psychophysical ratings to map the human brain: regression of regional blood flow (rCBF) to tonic pain perception. *Society For Neuroscience Abstracts*, *20*, 1672.
- Dyck, P. J., Curtis, D. J., Bushek, W., & Offord, K. (1974). Description of "Minnesota Thermal Disks" and normal values of cutaneous thermal discrimination in man. *Neurology*, *24*(4), 325-330.

- Dyck, P. J., Karnes, J., & O'Brien, P. C. (1984). Detection thresholds of cutaneous sensation in humans. In P. J. Dyck, P. J. Thomas & E. H. Lambert (Eds.), *Peripheral Neuropathy* (pp. 1103-1138). Philadelphia: WB Saunders.
- Edwards, R. R., & Fillingim, R. B. (2001a). Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *56*(3), M180-185.
- Edwards, R. R., & Fillingim, R. B. (2001b). Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain*, *2*(6), 307-317.
- Edwards, R. R., Fillingim, R. B., & Ness, T. J. (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, *101*(1-2), 155-165.
- Eklblom, A., & Hansson, P. (1988). Pain intensity measurements in patients with acute pain receiving afferent stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *51*(4), 481-486.
- Ekenvall, L., Nilsson, B. Y., & Gustavsson, P. (1986). Temperature and vibration thresholds in vibration syndrome. *Br J Ind Med*, *43*(12), 825-829.
- Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clin Exp Res*, *20*(3), 195-200.
- Farrell, M. J. (2012). Age-related changes in the structure and function of brain regions involved in pain processing. *Pain Med*, *13* Suppl 2, S37-43.
- Faurion, A., Cerf, B., Van De Moortele, P. F., Lobel, E., MacLeod, P., & Le Bihan, D. (1999). Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neurosci Lett*, *277*(3), 189-192.
- Fenske, N. A., & Lober, C. W. (1986). Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*, *15*(4 Pt 1), 571-585.
- Flaherty, S. A. (1996). Pain measurement tools for clinical practice and research. *Aana J*, *64*(2), 133-140.
- Foltz, E. L., & White, L. E. (1968). The role of rostral cingulumotomy in "pain" relief. *Int J Neurol*, *6*(3-4), 353-373.
- Foltz, E. L., & White, L. E., Jr. (1962). Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg*, *19*, 89-100.
- Fowler, C. J., Carroll, M. B., Burns, D., Howe, N., & Robinson, K. (1987). A portable system for measuring cutaneous thresholds for warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *50*(9), 1211-1215.
- Friederich, M., Trippe, R. H., Ozcan, M., Weiss, T., Hecht, H., & Miltner, W. H. (2001). Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*, *38*(5), 768-776.
- Frot, M., & Mauguiere, F. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*, *126*(Pt 2), 438-450.
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., & Schmidt, W. C. (1976). Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *39*(11), 1071-1075.
- Fundin, B. T., Bergman, E., & Ulfhake, B. (1997). Alterations in mystacial pad innervation in the aged rat. *Exp Brain Res*, *117*(2), 324-340.
- Garcia-Larrea, L., Bastuji, H., & Mauguiere, F. (1991). Mapping study of somatosensory evoked potentials during selective spatial attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *80*(3), 201-214.
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin*, *33*(6), 279-292.
- Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A. C., & Mauguiere, F. (1995). Somatosensory responses during selective spatial attention: The N120-to-N140 transition. *Psychophysiology*, *32*(6), 526-537.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguiere, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*, *8*(17), 3785-3789.
- Gelber, D. A., Pfeifer, M. A., Broadstone, V. L., Munster, E. W., Peterson, M., Arezzo, J. C., et al. (1995). Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects. *J Diabetes Complications*, *9*(3), 170-176.

- Gerr, F., & Letz, R. (1994). Covariates of human peripheral nerve function: II. Vibrotactile and thermal thresholds. *Neurotoxicol Teratol*, *16*(1), 105-112.
- Gescheider, G. A., Bolanowski, S. J., Hall, K. L., Hoffman, K. E., & Verrillo, R. T. (1994). The effects of aging on information-processing channels in the sense of touch: I. Absolute sensitivity. *Somatosens Mot Res*, *11*(4), 345-357.
- Gescheider, G. A., Edwards, R. R., Lackner, E. A., Bolanowski, S. J., & Verrillo, R. T. (1996). The effects of aging on information-processing channels in the sense of touch: III. Differential sensitivity to changes in stimulus intensity. *Somatosens Mot Res*, *13*(1), 73-80.
- Gibson, S. J., & Farrell, M. (2004). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain*, *20*(4), 227-239.
- Gibson, S. J., Katz, B., Corran, T. M., Farrell, M. J., & Helme, R. D. (1994). Pain in older persons. *Disabil Rehabil*, *16*(3), 127-139.
- Gibson, S. J., LeVasseur, S. A., & Helme, R. D. (1991). Cerebral event-related responses induced by CO₂ laser stimulation in subjects suffering from cervico-brachial syndrome. *Pain*, *47*(2), 173-182.
- Gilcrest, B. A. (1999). Aging of the skin. In W. Hazzard (Ed.), *Principles of geriatric medicine and gerontology*. (pp. 573-590). New-York, NY: McGraw-Hill.
- Goff, G. D., Matsumiya, Y., Allison, T., & Goff, W. R. (1977). The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *42*(1), 57-76.
- Goransson, L. G., Mellgren, S. I., Lindal, S., & Omdal, R. (2004). The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology*, *62*(5), 774-777.
- Gracely, R. H., Lota, L., Walter, D. J., & Dubner, R. (1988). A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. *Pain*, *32*(1), 55-63.
- Green, B. G., & Akirav, C. (2010). Threshold and rate sensitivity of low-threshold thermal nociception. *Eur J Neurosci*, *31*(9), 1637-1645.
- Greenspan, J. D., Lee, R. R., & Lenz, F. A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain*, *81*(3), 273-282.
- Greenspan, J. D., & Winfield, J. A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain*, *50*(1), 29-39.
- Greffrath, W., Pfau, D., Tiede, W., Baumgärtner, U., & Treede, R. (2010). Contact cool- and heat-evoked potentials - CEPs and HEPs - a new method to examine somatosensory pathways. . *Abstracts of the 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada*.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*, *10*(1), 14-23.
- Guergova, S., & Dufour, A. (2011). Thermal sensitivity in the elderly: a review. *Ageing Res Rev*, *10*(1), 80-92.
- Guirimand, F. (2003). [Recent data on the physiology of pain]. *Nephrologie*, *24*(7), 401-407.
- Guirimand, F., & Le Bars, D. (1996). [Physiology of nociception]. *Ann Fr Anesth Reanim*, *15*(7), 1048-1079.
- Hamm, R. J., & Knisely, J. S. (1985). Environmentally induced analgesia: an age-related decline in an endogenous opioid system. *J Gerontol*, *40*(3), 268-274.
- Hamm, R. J., & Knisely, J. S. (1986). Environmentally induced analgesia: age-related decline in a neurally mediated, nonopioid system. *Psychol Aging*, *1*(3), 195-201.
- Hamm, R. J., Knisely, J. S., & Watson, A. (1986). Environmentally-induced analgesia: age-related differences in a hormonally-mediated, nonopioid system. *J Gerontol*, *41*(3), 336-341.
- Handwerker, H. O. (1991). Electrophysiological mechanisms in inflammatory pain. *Agents Actions Suppl*, *32*, 91-99.
- Hansen, N., Obermann, M., Uceyler, N., Zeller, D., Mueller, D., Yoon, M. S., et al. (2012). Clinical application of pain-related evoked potentials. *Schmerz*, *26*(1), 8-15.
- Hansenne, M. (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin*, *30*(4), 191-210.
- Harding, L. M., & Loescher, A. R. (2005). Adaptation to warming but not cooling at slow rates of stimulus change in thermal threshold measurements. *Somatosens Mot Res*, *22*(1-2), 45-48.

- Hari, R., Kaila, K., Katila, T., Tuomisto, T., & Varpula, T. (1982). Interstimulus interval dependence of the auditory vertex response and its magnetic counterpart: implications for their neural generation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 54(5), 561-569.
- Harju, E. L. (2002). Cold and warmth perception mapped for age, gender, and body area. *Somatosens Mot Res*, 19(1), 61-75.
- Harkins, S. W., & Chapman, C. R. (1976). Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men. *Pain*, 2(3), 253-264.
- Harkins, S. W., & Chapman, C. R. (1977a). Age and sex differences in pain perception. In B. Anderson & B. Matthews (Eds.), *Pain in the Trigeminal Region* (pp. 435-441). Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press.
- Harkins, S. W., & Chapman, C. R. (1977b). The perception of induced dental pain in young and elderly women. *J Gerontol*, 32(4), 428-435.
- Harkins, S. W., Price, D. D., & Martelli, M. (1986). Effects of age on pain perception: thermonociception. *J Gerontol*, 41(1), 58-63.
- Harris, G., & Rollman, G. B. (1983). The validity of experimental pain measures. *Pain*, 17(4), 369-376.
- Healey, M. K., Campbell, K. L., & Hasher, L. (2008). Cognitive aging and increased distractibility: costs and potential benefits. *Prog Brain Res*, 169, 353-363.
- Hecaen, H., & de Ajuriaguerra, J. (1950). Asymbolie de la douleur, étude anatomoclinique. *Rev Neurol*, 83, 300-302.
- 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 (Milano)*, 8(1), 35-41.
- Helme, R. D., Farrell, M. J., & Meliala, A. (2002). *Decreasing stimulus duration accentuates ageing differences in pain thresholds. (Abstract)*. Paper presented at the 9th IASP World Congress on Pain, San Diego, CA.
- Helme, R. D., & McKernan, S. (1986). Effects of age on the axon reflex response to noxious chemical stimulation. *Clin Exp Neurol*, 22, 57-61.
- Herr, K., Spratt, K. F., Garand, L., & Li, L. (2007). Evaluation of the Iowa pain thermometer and other selected pain intensity scales in younger and older adult cohorts using controlled clinical pain: a preliminary study. *Pain Med*, 8(7), 585-600.
- Herr, K. A., & Mobily, P. R. (1993). Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nurs Res*, 6(1), 39-46.
- Herr, K. A., Mobily, P. R., Wallace, R. B., & Chung, Y. (1991). Leg pain in the rural Iowa 65+ population. Prevalence, related factors, and association with functional status. *Clin J Pain*, 7(2), 114-121.
- Herr, K. A., Spratt, K., Mobily, P. R., & Richardson, G. (2004). Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain*, 20(4), 207-219.
- Herrero, J. F., Laird, J. M., & Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61(2), 169-203.
- Hiller, J. M., & Fan, L. Q. (1996). Laminar distribution of the multiple opioid receptors in the human cerebral cortex. *Neurochem Res*, 21(11), 1333-1345.
- Hilz, M. J., Axelrod, F. B., Hermann, K., Haertl, U., Duetsch, M., & Neundorfer, B. (1998). Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci*, 159(2), 219-225.
- Hilz, M. J., Stemper, B., Axelrod, F. B., Kolodny, E. H., & Neundorfer, B. (1999). Quantitative thermal perception testing in adults. *J Clin Neurophysiol*, 16(5), 462-471.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Loge, J. H., et al. (2011). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*, 41(6), 1073-1093.
- Hsieh, J. C., Stahle-Backdahl, M., Hagermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., & Ingvar, M. (1996). Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*, 64(2), 303-314.

- Huang, H. W., Wang, W. C., & Lin, C. C. (2010). Influence of age on thermal thresholds, thermal pain thresholds, and reaction time. *J Clin Neurosci*, *17*(6), 722-726.
- Hukkanen, M., Platts, L. A., Corbett, S. A., Santavirta, S., Polak, J. M., & Konttinen, Y. T. (2002). Reciprocal age-related changes in GAP-43/B-50, substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) expression in rat primary sensory neurones and their terminals in the dorsal horn of the spinal cord and subintima of the knee synovium. *Neurosci Res*, *42*(4), 251-260.
- Hurlow, J., & Bliss, D. Z. (2011). Dry skin in older adults. *Geriatr Nurs*, *32*(4), 257-262.
- Hurt, R., & Ballantine, H. J. (1973). Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg*, *21*, 334-351.
- Hutchison, W. D., Davis, K. D., Lozano, A. M., Tasker, R. R., & Dostrovsky, J. O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*, *2*(5), 403-405.
- Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol*, *100*(2), 815-828.
- Iannetti, G. D., Leandri, M., Truini, A., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2004). Delta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. *Clin Neurophysiol*, *115*(11), 2629-2637.
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*, *205*(1), 1-12.
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, *131*(1), 199-208.
- Ilan, A. B., & Polich, J. (1999). P300 and response time from a manual Stroop task. *Clin Neurophysiol*, *110*(2), 367-373.
- Illing, S., Choy, N. L., Nitz, J., & Nolan, M. (2010). Sensory system function and postural stability in men aged 30-80 years. *Aging Male*, *13*(3), 202-210.
- Institut UPSA de la douleur. (2010). *Douleur et personnes âgées*. Rueil-Malmaison: Institut UPSA de la Douleur.
- International Association for the Study of Pain (IASP). (2011). *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised)*. from <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677>.
- Isnard, J., Guenot, M., Sindou, M., & Mauguiere, F. (2004). Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, *45*(9), 1079-1090.
- Isnard, J., Magnin, M., Jung, J., Mauguiere, F., & Garcia-Larrea, L. (2011). Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, *152*(4), 946-951.
- Jacobs, J. M., & Love, S. (1985). Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain*, *108* (Pt 4), 897-924.
- Jaeschke, R., Singer, J., & Guyatt, G. H. (1990). A comparison of seven-point and visual analogue scales. Data from a randomized trial. *Control Clin Trials*, *11*(1), 43-51.
- 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*(4), 354-360.
- Jamal, G. A., Hansen, S., Weir, A. I., & Ballantyne, J. P. (1989). Cerebral cortical potentials to pure non-painful temperature stimulation: an objective technique for the assessment of small fibre pathway in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *52*(1), 99-105.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *10*, 371-375.
- Jensen, M. P., & McFarland, C. A. (1993). Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*, *55*(2), 195-203.
- Jensen, R., Rasmussen, B. K., Pedersen, B., Lous, I., & Olesen, J. (1992). Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain*, *48*(2), 197-203.
- Jones, A. K., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci*, *244*(1309), 39-44.

- Jones, A. K., Qi, L. Y., Fujirawa, T., Luthra, S. K., Ashburner, J., Bloomfield, P., et al. (1991). In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci Lett*, *126*(1), 25-28.
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, *413*(6852), 203-210.
- Kakigi, R. (1994). Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J Neurol Sci*, *125*(2), 198-205.
- Kakigi, R., Inui, K., & Tamura, Y. (2005). Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol*, *116*(4), 743-763.
- Kanda, T., Tsukagoshi, H., Oda, M., Miyamoto, K., & Tanabe, H. (1991). Morphological changes in unmyelinated nerve fibres in the sural nerve with age. *Brain*, *114* (Pt 1B), 585-599.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: limits on long-term memory retrieval. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *26*(2), 336-358.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Els, T., Spreer, J., Herpers, M., Krause, T., et al. (2003). Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H₂O PET study. *J Neurol Sci*, *212*(1-2), 85-91.
- Katsarava, Z., Ayzenberg, I., Sack, F., Limmroth, V., Diener, H. C., & Kaube, H. (2006). A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*, *46*(10), 1511-1517.
- Keefe, F. J., Lumley, M., Anderson, T., Lynch, T., Studts, J. L., & Carson, K. L. (2001). Pain and emotion: new research directions. *J Clin Psychol*, *57*(4), 587-607.
- Kelly, K. G., Cook, T., & Backonja, M. M. (2005). Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*, *32*(2), 179-184.
- Kemp, J., Despres, O., Pebayle, T., & Dufour, A. (2014). Age-related decline in thermal adaptation capacities: an evoked potentials study. *Psychophysiology*, *51*(6), 539-545.
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M. J., Muhlberger, A., & Pauli, P. (2008). Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biol Psychol*, *78*(1), 114-122.
- Kenntner-Mabiala, R., Gorges, S., Alpers, G. W., Lehmann, A. C., & Pauli, P. (2007). Musically induced arousal affects pain perception in females but not in males: a psychophysiological examination. *Biol Psychol*, *75*(1), 19-23.
- Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, *42*(5), 559-567.
- Kenshalo, D. R., Sr. (1986). Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol*, *41*(6), 732-742.
- Koltzenburg, M., & Scadding, J. (2001). Neuropathic pain. *Curr Opin Neurol*, *14*(5), 641-647.
- Kosek, E., Ekholm, J., & Hansson, P. (1999). Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. *Scand J Rehabil Med*, *31*(2), 89-93.
- Kugler, C. F., Taghavy, A., & Platt, D. (1993). The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology*, *39*(5), 280-303.
- Kunde, V., & Treede, R. D. (1993). Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *88*(4), 280-289.
- Kutscher, A. H., & Kutscher, H. W. (1957). Evaluation of the Hardy-Wolff-Goodell pain threshold apparatus and technique: review of the literature. *Int Rec Med Gen Pract Clin*, *170*(4), 202-212; passim.
- La Cesa, S., Tinelli, E., Toschi, N., Di Stefano, G., Collorone, S., Aceti, A., et al. (2014). fMRI pain activation in the periaqueductal gray in healthy volunteers during the cold pressor test. *Magn Reson Imaging*, *32*(3), 236-240.
- Landfield, P. W., & Pitler, T. A. (1984). Prolonged Ca²⁺-dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science*, *226*(4678), 1089-1092.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S., & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*, *23*(6), 506-510.
- Lauria, G., Holland, N., Hauer, P., Cornblath, D. R., Griffin, J. W., & McArthur, J. C. (1999). Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. *J Neurol Sci*, *164*(2), 172-178.

- 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*(3), 410-418.
- Lautenbacher, S., & Strian, F. (1991). Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Funct Neurol, 6*(2), 129-135.
- Le Bars, D., Dickenson, A., & Besson, J. (1982). *Opiate analgesia and descending control systems*. New York: Raven Press.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain, 6*(3), 305-327.
- Le Bars, D., Willer JC. (2004). Physiology of pain. *Anesthésie et Réanimation, 1*, 227-266.
- Lee, C. H., Sugiyama, T., Kataoka, A., Kudo, A., Fujino, F., Chen, Y. W., et al. (2013). Analysis for distinctive activation patterns of pain and itchy in the human brain cortex measured using near infrared spectroscopy (NIRS). *PLoS One, 8*(10), e75360.
- Lee, M. C., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. *J Neurosci, 29*(24), 7909-7916.
- Legrain, V., Bruyer, R., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2005). Involuntary orientation of attention to unattended deviant nociceptive stimuli is modulated by concomitant visual task difficulty. Evidence from laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol, 116*(9), 2165-2174.
- Legrain, V., Guerit, J. M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain, 99*(1-2), 21-39.
- Legrain, V., Guerit, J. M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2003). Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. *Neurosci Lett, 339*(2), 107-110.
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol, 93*(1), 111-124.
- Lehmann, J. (1986). [Age-related changes in peripheral nerves]. *Zentralbl Allg Pathol, 131*(3), 219-227.
- Lewin, J. S., Friedman, L., Wu, D., Miller, D. A., Thompson, L. A., Klein, S. K., et al. (1996). Cortical localization of human sustained attention: detection with functional MR using a visual vigilance paradigm. *J Comput Assist Tomogr, 20*(5), 695-701.
- 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*(3), 269-281.
- Liou, J. T., Lui, P. W., Lo, Y. L., Liou, L., Wang, S. S., Yuan, H. B., et al. (1999). Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 62*(7), 431-437.
- Long, R. R. (1977). Sensitivity of cutaneous cold fibers to noxious heat: paradoxical cold discharge. *J Neurophysiol, 40*(3), 489-502.
- Lucantoni, C., Marinelli, S., Refe, A., Tomassini, F., & Gaetti, R. (1997). Course of pain sensitivity in aging: pathogenetical aspects of silent cardiopathy. *Arch Gerontol Geriatr, 24*(3), 281-286.
- Lundeberg, T., Lund, I., Dahlin, L., Borg, E., Gustafsson, C., Sandin, L., et al. (2001). Reliability and responsiveness of three different pain assessments. *J Rehabil Med, 33*(6), 279-283.
- Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R. A., & Treede, R. D. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain, 82*(2), 127-137.
- Maihofner, C., Kaltenhauser, M., Neundorfer, B., & Lang, E. (2002). Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli--a magnetoencephalographic study. *Pain, 100*(3), 281-290.
- Makeig, S. (1993). Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 86*(4), 283-293.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T. P., Covington, J., Townsend, J., Sejnowski, T. J., et al. (1999). Functionally independent components of the late positive event-related potential during visual spatial attention. *J Neurosci, 19*(7), 2665-2680.

- Marini, I., Bortolotti, F., Bartolucci, M. L., Inelmen, E. M., Gatto, M. R., & Bonetti, G. A. (2012). Aging effect on pressure pain thresholds of head and neck muscles. *Aging Clin Exp Res*, *24*(3), 239-244.
- Martina, I. S., van Koningsveld, R., Schmitz, P. I., van der Meche, F. G., & van Doorn, P. A. (1998). Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *65*(5), 743-747.
- May, A. (2006). A review of diagnostic and functional imaging in headache. *J Headache Pain*, *7*(4), 174-184.
- McArthur, J. C., Stocks, E. A., Hauer, P., Cornblath, D. R., & Griffin, J. W. (1998). Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*, *55*(12), 1513-1520.
- McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol*, *77*(3), 1630-1634.
- Meagher, M. W., Arnau, R. C., & Rhudy, J. L. (2001). Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosom Med*, *63*(1), 79-90.
- Meh, D., & Denislic, M. (1994). Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci*, *127*(2), 164-169.
- Meliala, A., Gibson, S. J., & Helme, R. D. (1999). *The effect of stimulation site on the detection and pain thresholds in young and older adults*. Paper presented at the 9th IASP World Congress on Pain.
- Melzack, R., Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In D. Kenshalo (Ed.), *The Skin Senses* (pp. 423-443). Thomas, Springfield, IL.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, *150*(3699), 971-979.
- Mense, S. (1993). [Neurobiological mechanisms of muscle pain referral.]. *Schmerz*, *7*(4), 241-249.
- Mense, S. (2008). Anatomy of nociceptors. In S. D. Bushnell MC, Beauchamp GK, Firestein SJ. (Ed.), *The Senses: A Comprehensive Reference*. (pp. 11-41). New York, USA: Academic Press.
- Merchut, M. P., & Toleikis, S. C. (1990). Aging and quantitative sensory thresholds. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, *30*(5), 293-297.
- Messlinger, K. (1996). Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Prog Brain Res*, *113*, 273-298.
- Meyer, R. A., Davis, K. D., Cohen, R. H., Treede, R. D., & Campbell, J. N. (1991). Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res*, *561*(2), 252-261.
- Miltner, W., Johnson, R., Jr., Braun, C., & Larbig, W. (1989). Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain*, *38*(3), 303-312.
- Mima, T., Nagamine, T., Nakamura, K., & Shibasaki, H. (1998). Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol*, *80*(4), 2215-2221.
- Minoshima, S., Morrow, T., Koeppe, R., & Casey, K. (1995). Involvement of the insular cortex in central autonomic regulation during painful thermal stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, *15*, 859.
- Miron, D., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (1989). Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*, *39*(3), 345-352.
- Montagna, W., & Carlisle, K. (1979). Structural changes in aging human skin. *J Invest Dermatol*, *73*(1), 47-53.
- Mor, J., & Carmon, A. (1975). Laser emitted radiant heat for pain research. *Pain*, *1*(3), 233-237.
- Moriyama, H., Amano, K., Itoh, M., Shimada, K., & Otsuka, N. (2007). Morphometric aspects of peripheral nerves in adults and the elderly. *J Peripher Nerv Syst*, *12*(3), 205-209.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, *54*(3), 2237-2249.
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO2 laser skin stimulations may reflect central interactions between A partial partial differential- and C-fibre afferent volleys. *Clin Neurophysiol*, *114*(4), 710-722.
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2004). Refractoriness cannot explain why C-fiber laser-evoked brain potentials are recorded only if concomitant A-delta-fiber activation is avoided. *Pain*, *112*(1-2), 16-26.

- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2008). A review of the evidence against the "first come first served" hypothesis. Comment on Truini et al. [Pain 2007;131:43-7]. *Pain*, 136(1-2), 219-221; author reply 222-213.
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol*, 101(6), 3258-3269.
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2006). Are the processes reflected by late and ultra-late laser evoked potentials specific of nociception? *Suppl Clin Neurophysiol*, 59, 197-204.
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2007). Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience*, 150(1), 72-81.
- Mumford, J. M. (1965). Pain perception threshold and adaptation of normal human teeth. *Arch Oral Biol*, 10(6), 957-968.
- Mylius, V., Kunz, M., Hennighausen, E., Lautenbacher, S., & Schepelmann, K. (2008). Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neurosci Lett*, 446(2-3), 129-132.
- Naatanen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24(4), 375-425.
- Nakamura, Y., Paur, R., Zimmermann, R., & Bromm, B. (2002). Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. *Neurosci Lett*, 328(1), 29-32.
- Namer, B. (2010). Age related changes in human C-fiber function. *Neurosci Lett*, 470(3), 185-187.
- Namer, B., Barta, B., Orstavik, K., Schmidt, R., Carr, R., Schmelz, M., et al. (2009). Microneurographic assessment of C-fibre function in aged healthy subjects. *J Physiol*, 587(Pt 2), 419-428.
- National Research Council. (2009). *Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Neri, M., & Agazzani, E. (1984). Aging and right-left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain*, 19(1), 43-48.
- Niddam, D. M., Arendt-Nielsen, L., & Chen, A. C. (2000). Cerebral dynamics of SEPS to non-painful and painful cutaneous electrical stimulation of the thenar and hypothenar. *Brain Topogr*, 13(2), 105-114.
- Niddam, D. M., Graven-Nielsen, T., Arendt-Nielsen, L., & Chen, A. C. (2001). Non-painful and painful surface and intramuscular electrical stimulation at the thenar and hypothenar sites: differential cerebral dynamics of early to late latency SEPs. *Brain Topogr*, 13(4), 283-292.
- Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (1997). Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. *Somatosens Mot Res*, 14(2), 119-125.
- Nir, R. R., Sinai, A., Raz, E., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2010). Pain assessment by continuous EEG: association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Res*, 1344, 77-86.
- Ochoa, J., & Mair, W. G. (1969). The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing. *Acta Neuropathol*, 13(3), 217-239.
- Oertel, B. G., Preibisch, C., Martin, T., Walter, C., Gamer, M., Deichmann, R., et al. (2012). Separating brain processing of pain from that of stimulus intensity. *Hum Brain Mapp*, 33(4), 883-894.
- Ohara, S., Crone, N. E., Weiss, N., Treede, R. D., & Lenz, F. A. (2004). Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasyllian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain*, 110(1-2), 318-328.
- Omeroglu, H., Gunel, U., Bicimoglu, A., Tabak, A. Y., Ucaner, A., & Guney, O. (1997). The relationship between the use of tourniquet and the intensity of postoperative pain in surgically treated malleolar fractures. *Foot Ankle Int*, 18(12), 798-802.
- Opsommer, E., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Exogenous and endogenous components of ultralate (C-fibre) evoked potentials following CO2 laser stimuli to tiny skin surface areas in healthy subjects. *Neurophysiol Clin*, 33(2), 78-85.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Rylvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex*, 12(4), 376-385.

- Panoutsopoulou, I. G., Wendelschafer-Crabb, G., Hodges, J. S., & Kennedy, W. R. (2009). Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology*, *72*(14), 1205-1210.
- Perchet, C., Frot, M., Charmarty, A., Flores, C., Mazza, S., Magnin, M., et al. (2012). Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain*, *153*(6), 1244-1252.
- Perret, E., & Regli, F. (1970). Age and the perceptual threshold for vibratory stimuli. *Eur Neurol*, *4*(2), 65-76.
- Perry, S. D. (2006). Evaluation of age-related plantar-surface insensitivity and onset age of advanced insensitivity in older adults using vibratory and touch sensation tests. *Neurosci Lett*, *392*(1-2), 62-67.
- Peters, M. L., Patijn, J., & Lame, I. (2007). Pain assessment in younger and older pain patients: psychometric properties and patient preference of five commonly used measures of pain intensity. *Pain Med*, *8*(7), 601-610.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., et al. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, *122* (Pt 9), 1765-1780.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, *30*(5), 263-288.
- Phillips, L. H., MacLean, R. D., & Allen, R. (2002). Age and the understanding of emotions: neuropsychological and sociocognitive perspectives. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *57*(6), P526-530.
- Pickering, G., Jourdan, D., Eschaliere, A., & Dubray, C. (2002). Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology*, *48*(2), 112-118.
- Picton, T. W., Alain, C., Woods, D. L., John, M. S., Scherg, M., Valdes-Sosa, P., et al. (1999). Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiol Neurootol*, *4*(2), 64-79.
- Plaghki, L., Delisle, D., & Godfraind, J. M. (1994). Heterotopic nociceptive conditioning stimuli and mental task modulate differently the perception and physiological correlates of short CO₂ laser stimuli. *Pain*, *57*(2), 181-192.
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2005). EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Curr Opin Investig Drugs*, *6*(1), 58-64.
- Porro, C. A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P., Maieron, M., et al. (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci*, *22*(8), 3206-3214.
- Porro, C. A., Cettolo, V., Francescato, M. P., & Baraldi, P. (1998). Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*, *80*(6), 3312-3320.
- Price, D. D. (1996). Selective activation of A-delta and C nociceptive afferents by different parameters of nociceptive heat stimulation: a tool for analysis of central mechanisms of pain. *Pain*, *68*(1), 1-3.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, *3*(1), 57-68.
- Price, D. D., & McHaffie, J. G. (1988). Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*, *34*(3), 245-252.
- Price, D. D., McHaffie, J. G., & Larson, M. A. (1989). Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness. *J Neurophysiol*, *62*(6), 1270-1279.
- Procacci, P. (1979). Methods for the study of pain thresholds in man. In J. J. Bonica, J. C. Liebeskind & D. G. Albe-Fessard (Eds.), *Advances in Pain Research and Therapy*. (pp. 781-790). New-York: Raven Press.
- Procacci, P., Bozza, G., Buzzelli, G., & Della Corte, M. (1970). The cutaneous pricking pain threshold in old age. *Gerontol Clin (Basel)*, *12*(4), 213-218.
- Purves, D., Augustine, GJ, Fitzpatrick, D, Hall, WC, Lamanta, AS, McNamara, JO, Williams, SM. (2004). *Neuroscience* (3rd Edition ed.). Sunderland, Massachusetts: De Boeck.
- Quiton, R. L., Roys, S. R., Zhuo, J., Keaser, M. L., Gullapalli, R. P., & Greenspan, J. D. (2007). Age-related changes in nociceptive processing in the human brain. *Ann N Y Acad Sci*, *1097*, 175-178.
- Raij, T. T., Vartiainen, N. V., Jousmaki, V., & Hari, R. (2003). Effects of interstimulus interval on cortical responses to painful laser stimulation. *J Clin Neurophysiol*, *20*(1), 73-79.

- Rainville, P. (2010). *L'imagerie cérébrale fonctionnelle de la douleur aiguë : du stimulus nociceptif à l'expression de la douleur*. Paper presented at the Conférence Internationale François Boureau de l'Institut UPSA de la Douleur dans le cadre du Congrès annuel de la SFETD.
- Rainville, P., Hofbauer, R. K., Paus, T., Duncan, G. H., Bushnell, M. C., & Price, D. D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci*, *11*(1), 110-125.
- Ranger, M., Johnston, C. C., Limperopoulos, C., Rennick, J. E., & du Plessis, A. J. (2011). Cerebral near-infrared spectroscopy as a measure of nociceptive evoked activity in critically ill infants. *Pain Res Manag*, *16*(5), 331-336.
- Ranson, S. (1913). The course within the spinal cord of the non-myelinated fibers of the dorsal roots: a study of Lissauer's tract in the cat. *J Comp Neurol*, *23*, 259-281.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, *15*(11), 1676-1689.
- Ribeiro-Dasilva, M. C., Goodin, B. R., & Fillingim, R. B. (2012). Differences in suprathreshold heat pain responses and self-reported sleep quality between patients with temporomandibular joint disorder and healthy controls. *Eur J Pain*, *16*(7), 983-993.
- Richard, D., Camps, J., Eugène, D., Gauthier, M., Gioanni, Y., & Morcillo, A. (2013). *Neurosciences - Tout le cours en fiches: 190 fiches de cours, QCM corrigés et focus biomédicaux*.
- Riley, J. L., 3rd, Cruz-Almeida, Y., Glover, T. L., King, C. D., Goodin, B. R., Sibille, K. T., et al. (2014). Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain*, *15*(3), 272-282.
- Riley, J. L., 3rd, King, C. D., Wong, F., Fillingim, R. B., & Mauderli, A. P. (2010). Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain*, *150*(1), 153-160.
- Rossel, P., Arendt-Nielsen, L., Niddam, D., Chen, A. C., & Drewes, A. M. (2003). Short latency cerebral response evoked by painful electrical stimulation applied to the human sigmoid colon and to the convergent referred somatic pain area. *Exp Brain Res*, *151*(1), 115-122.
- Rossiter, H. E., Worthen, S. F., Witton, C., Hall, S. D., & Furlong, P. L. (2013). Gamma oscillatory amplitude encodes stimulus intensity in primary somatosensory cortex. *Front Hum Neurosci*, *7*, 362.
- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(4), 863-881.
- Sable, J. J., Low, K. A., Maclin, E. L., Fabiani, M., & Gratton, G. (2004). Latent inhibition mediates N1 attenuation to repeating sounds. *Psychophysiology*, *41*(4), 636-642.
- Salvendy, G. (2012). *Handbook of human factors and ergonomics* (4th ed.).
- Sato, A., Sato, Y., & Suzuki, H. (1985). Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves. *Neurosci Lett*, *53*(1), 15-20.
- Schaible, H. G., & Schmidt, R. F. (1985). Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol*, *54*(5), 1109-1122.
- Schilder, P., & Stengel, E. (1931). Schmerzasympolie (Pain asymbolia). *EZ Neurol Psychiatr*, *132*, 367-370.
- Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Viertmann, A., Landvogt, C., Buchholz, H. G., Rolke, R., et al. (2005). The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology*, *64*(7), 1175-1183.
- Schuldermann, E., & Zubek, J. P. (1962). Effect of age on pain sensitivity. *Percept Mot Skills*, *14*, 295-301.
- Schwark, H., Tennison, G., & Ilynsky, O. (1997). Influence of skin Temperature on cuneate neuron activity. *Society For Neuroscience Abstracts.*, *23*(1-2).
- Scott, B., Leu, J., & Cinader, B. (1988). Effects of aging on neuronal electrical membrane properties. *Mech Ageing Dev*, *44*(3), 203-214.
- Scudds, R. J., & Scudds, R. A. (1999). *A comparison of hot and cold pain thresholds between young subjects and young-elderly, middle-elderly and old-elderly subjects. (Abstract)*. Paper presented at the 9th IASP World Congress on Pain, Vienna, Austria.
- Seah, S. A., & Griffin, M. J. (2008). Normal values for thermotactile and vibrotactile thresholds in males and females. *Int Arch Occup Environ Health*, *81*(5), 535-543.

- Senkowski, D., Talsma, D., Herrmann, C. S., & Woldorff, M. G. (2005). Multisensory processing and oscillatory gamma responses: effects of spatial selective attention. *Exp Brain Res*, 166(3-4), 411-426.
- Sharma, A. K., & Thomas, P. K. (1975). Peripheral nerve regeneration in experimental diabetes. *J Neurol Sci*, 24(4), 417-424.
- Sherman, E. D., & Robillard, E. (1960). Sensitivity to Pain in the Aged. *Can Med Assoc J*, 83(18), 944-947.
- Sherman, E. D., & Robillard, E. (1964). Sensitivity to Pain in Relationship to Age. *J Am Geriatr Soc*, 12, 1037-1044.
- Siedenberg, R., & Treede, R. D. (1996). Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(3), 240-249.
- 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(4), 356-363; quiz 364.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303(5661), 1157-1162.
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychol Aging*, 22(3), 639-643.
- Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., et al. (1999). Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*, 10(1), 7-14.
- Smith, D. R., Atkinson, R., Tang, S., & Yamagata, Z. (2002). A survey of skin disease among patients in an Australian nursing home. *J Epidemiol*, 12(4), 336-340.
- Smith, D. R., Sheu, H. M., Hsieh, F. S., Lee, Y. L., Chang, S. J., & Guo, Y. L. (2002). Prevalence of skin disease among nursing home patients in southern Taiwan. *Int J Dermatol*, 41(11), 754-759.
- Smith, L. (1989). Histopathologic characteristics and ultrastructure of aging skin. *Cutis*, 43(5), 414-424.
- Sosenko, J. M., Kato, M., Soto, R., & Ayyar, D. R. (1989). Determinants of quantitative sensory testing in non-neuropathic individuals. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 29(7-8), 459-463.
- Stancak, A., Alghamdi, J., & Nurmikko, T. J. (2011). Cortical activation changes during repeated laser stimulation: a magnetoencephalographic study. *PLoS One*, 6(5), e19744.
- Stancak, A., Polacek, H., Vrana, J., Rachmanova, R., Hoehstetter, K., Tintra, J., et al. (2005). EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage*, 25(1), 8-20.
- Starr, C. J., Sawaki, L., Wittenberg, G. F., Burdette, J. H., Oshiro, Y., Quevedo, A. S., et al. (2009). Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *J Neurosci*, 29(9), 2684-2694.
- Stevens, J. C., & Choo, K. K. (1998). Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res*, 15(1), 13-28.
- Stuart, M., Turman, A. B., Shaw, J., Walsh, N., & Nguyen, V. (2003). Effects of aging on vibration detection thresholds at various body regions. *BMC Geriatr*, 3, 1.
- Taylor, P. K. (1984). Non-linear effects of age on nerve conduction in adults. *J Neurol Sci*, 66(2-3), 223-234.
- Teranaka, S., Shibaji, T., Minakuchi, S., & Uematsu, H. (2008). Age-related changes in oral mechanosensitivity of symptom-free subjects. *J Med Dent Sci*, 55(1), 61-69.
- Thomas, P. E., & Korr, I. M. (1957). Relationship between sweat gland activity and electrical resistance of the skin. *J Appl Physiol*, 10(3), 505-510.
- Tiitinen, H., May, P., & Naatanen, R. (1997). The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21(5), 751-771.
- Tiitinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J., & Naatanen, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*, 364(6432), 59-60.
- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., & Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 86(3), 1499-1503.
- Tolle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., et al. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol*, 45(1), 40-47.

- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391.
- Treede, R. D., Kief, S., Holzer, T., & Bromm, B. (1988). Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70(5), 429-441.
- Treister, R., Klinger, M., Zuckerman, G., Goor Aryeh, I., & Eisenberg, E. (2012). Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. *Pain*, 153(9), 1807-1814.
- Tremblay, N., Allard, N., & Veillette, Y. (1993). *Effect of age on pain perception: preliminary results*. Paper presented at the 7th IASP World Congress on Pain.
- Truini, A., Galeotti, F., Pennisi, E., Casa, F., Biasiotta, A., & Cruccu, G. (2007). Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans. *Pain*, 132(1-2), 102-107.
- Truini, A., Galeotti, F., Romaniello, A., Virtuoso, M., Iannetti, G. D., & Cruccu, G. (2005). Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol*, 116(4), 821-826.
- Tsang, A., Von Korff, M., Lee, S., Alonso, J., Karam, E., Angermeyer, M. C., et al. (2008). Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*, 9(10), 883-891.
- Tucker, M. A., Andrew, M. F., Ogle, S. J., & Davison, J. G. (1989). Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. *Age Ageing*, 18(4), 241-246.
- Usunoff, K., Popratiloff, A., Schmitt, O., Wree, A. (2006). *Functional Neuroanatomy of Pain*. Berlin: Springer Verlag.
- Valenstein, E. (1980). *The Psychosurgery Debate*. San Francisco, CA: Freeman.
- Valentini, E., Hu, L., Chakrabarti, B., Hu, Y., Aglioti, S. M., & Iannetti, G. D. (2012). The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *Neuroimage*, 59(2), 1571-1581.
- Valeriani, M., Ranghi, F., & Giaquinto, S. (2003). The effects of aging on selective attention to touch: a reduced inhibitory control in elderly subjects? *Int J Psychophysiol*, 49(1), 75-87.
- Valeriani, M., Restuccia, D., Le Pera, D., De Armas, L., Maiese, T., & Tonali, P. (2002). Attention-related modifications of ultra-late CO₂ laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation. *Neurosci Lett*, 329(3), 329-333.
- Verdu, E., Ceballos, D., Vilches, J. J., & Navarro, X. (2000). Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst*, 5(4), 191-208.
- Verrillo, R. T. (1980). Age related changes in the sensitivity to vibration. *J Gerontol*, 35(2), 185-193.
- Verrillo, R. T., Bolanowski, S. J., & Gescheider, G. A. (2002). Effect of aging on the subjective magnitude of vibration. *Somatosens Mot Res*, 19(3), 238-244.
- Villanueva, L., Dallel, R. (2002). Aspects neurobiologiques des douleurs oro-faciales *Douleur et Analgésie*, 15(3), 125-129.
- Villarreal, E. A., Brattico, E., Vase, L., Ostergaard, L., & Vuust, P. (2012). Superior analgesic effect of an active distraction versus pleasant unfamiliar sounds and music: the influence of emotion and cognitive style. *PLoS One*, 7(1), e29397.
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 95(3), 195-199.
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190-203.
- von Banchet, G. S., Petrow, P. K., Brauer, R., & Schaible, H. G. (2000). Monoarticular antigen-induced arthritis leads to pronounced bilateral upregulation of the expression of neurokinin 1 and bradykinin 2 receptors in dorsal root ganglion neurons of rats. *Arthritis Res*, 2(5), 424-427.
- Wagner, G., Koschke, M., Leuf, T., Schlosser, R., & Bar, K. J. (2009). Reduced heat pain thresholds after sad-mood induction are associated with changes in thalamic activity. *Neuropsychologia*, 47(4), 980-987.
- Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2011). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging*, 32(5), 916-932.

- Wall, P. D., & Woolf, C. J. (1984). Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol*, *356*, 443-458.
- Walsh, N. E., Schoenfeld, L., Ramamurthy, S., & Hoffman, J. (1989). Normative model for cold pressor test. *Am J Phys Med Rehabil*, *68*(1), 6-11.
- Wang, A. L., Mouraux, A., Liang, M., & Iannetti, G. D. (2010). Stimulus novelty, and not neural refractoriness, explains the repetition suppression of laser-evoked potentials. *J Neurophysiol*, *104*(4), 2116-2124.
- Wang, S., Davis, B. M., Zwick, M., Waxman, S. G., & Albers, K. M. (2006). Reduced thermal sensitivity and Nav1.8 and TRPV1 channel expression in sensory neurons of aged mice. *Neurobiol Aging*, *27*(6), 895-903.
- Wang, X., Inui, K., Qiu, Y., & Kakigi, R. (2004). Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience*, *128*(1), 177-186.
- 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*(1), 89-96.
- Watanabe, S., Kakigi, R., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Koyama, S., & Shimojo, M. (1996). Effects of noxious cooling of the skin on pain perception in man. *J Neurol Sci*, *135*(1), 68-73.
- Weissman-Fogel, I., Brayer-Zwi, N., & Defrin, R. (2012). Spatial resolution of the pain system: a proximal-to-distal gradient of sensitivity revealed with psychophysical testing. *Exp Brain Res*, *216*(2), 181-190.
- Wells, C., Ward, L. M., Chua, R., & Inglis, J. T. (2003). Regional variation and changes with ageing in vibrotactile sensitivity in the human footsole. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *58*(8), 680-686.
- Wild, P., Massin, N., Lasfargues, G., Baudin, V., Unlu, D., & Donati, P. (2001). Vibrotactile perception thresholds in four non-exposed populations of working age. *Ergonomics*, *44*(6), 649-657.
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, *3*(1), 69-80.
- Willer, J. C., Boureau, F., & Berny, J. (1979). Nociceptive flexion reflexes elicited by noxious laser radiant heat in man. *Pain*, *7*(1), 15-20.
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, *14*(7), 798-804.
- Woodrow, K. M., Friedman, G. D., Siegelau, A. B., & Collen, M. F. (1972). Pain tolerance: differences according to age, sex and race. *Psychosom Med*, *34*(6), 548-556.
- Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., et al. (1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport*, *8*(2), 555-559.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Hoshiyama, M. (2000). Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*, *9*(2), 165-175.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Naka, D. (1999). Effects of distraction on pain perception: magneto- and electro-encephalographic studies. *Brain Res Cogn Brain Res*, *8*(1), 73-76.
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., & Hemli, J. A. (1995). Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, *60*(3), 329-332.
- Yu, X. M., & Mense, S. (1990). Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. *Neuroscience*, *39*(3), 823-831.
- Zachariae, R., & Bjerring, P. (1994). Laser-induced pain-related brain potentials and sensory pain ratings in high and low hypnotizable subjects during hypnotic suggestions of relaxation, dissociated imagery, focused analgesia, and placebo. *Int J Clin Exp Hypn*, *42*(1), 56-80.
- Zanatta, P., Messerotti Benvenuti, S., Baldanzi, F., & Bosco, E. (2012). Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anestesiol*, *78*(7), 749-756.
- Zarahn, E., Aguirre, G. K., & D'Esposito, M. (1999). Temporal isolation of the neural correlates of spatial mnemonic processing with fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, *7*(3), 255-268.
- Zaslansky, R., Sprecher, E., Katz, Y., Rozenberg, B., Hemli, J. A., & Yarnitsky, D. (1996). Pain-evoked potentials: what do they really measure? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *100*(5), 384-391.
- Zheng, Z., Gibson, S. J., Khalil, Z., Helme, R. D., & McMeeken, J. M. (2000). Age-related differences in the time course of capsaicin-induced hyperalgesia. *Pain*, *85*(1-2), 51-58.

Zubieta, J. K., Dannals, R. F., & Frost, J. J. (1999). Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 842-848.

PUBLICATIONS ISSUES DES EXPÉRIMENTATIONS

Kemp, J., Després, O. & Dufour, A. (2012). Unreliability of the Visual Analog Scale in Experimental Pain Assessment: A Sensitivity and Evoked Potentials Study. *Pain Physician*.

Kemp, J., Després, O. & Dufour, A. (2014). Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibers: a pain sensitivity and evoked potentials study. *European Journal of Pain*.

Kemp, J., Després, O. & Dufour, A. (2014). Age-related decrease in electrical somatosensitivity is unrelated to skin resistance: a sensitivity and evoked potentials study. *Clinical Neurophysiology*.

Kemp, J., Després, O., Pebayle, T. & Dufour, A. (2014). Age-related decline in thermal adaptation capacities: an evoked potentials study. *Psychophysiology*.

Prospective Trial

 **Unreliability of the Visual Analog Scale in Experimental Pain Assessment: A Sensitivity and Evoked Potentials Study**

Jennifer Kemp, MD, Olivier Despres, PhD, and Andre Dufour, Pr

From: Laboratoire
d'Imagerie &
Neurosciences Cognitives,
Strasbourg, France

Address correspondence:
Jennifer Kemp, MD
Laboratoire d'Imagerie &
Neurosciences Cognitives
UMR 7237 Université de
Strasbourg - CNRS
21 rue Becquerel
67087 Strasbourg - France
E-mail: j.kemp@unistra.fr

Disclaimer: There was
no external funding in
the preparation of this
manuscript.
Conflict of interest: None.

Manuscript received:
05/09/2012
Revised manuscript
received: 06/14/2012
Accepted for publication:
06/22/2012

Free full manuscript:
www.painphysicianjournal.
com

Background: Pain is a universal but subjective experience, making it difficult to obtain objective information about the experiential dimensions of pain. Although the visual analog scale (VAS) is ubiquitously used in pain assessment, its reliability has been questioned. The properties of this rating scale, especially its anchor points likely to be reinterpreted by subjects, may bias the results.

Objective: To determine whether the VAS commonly used to assess experimental pain is a reliable tool for obtaining objective information about the experiential dimensions of pain and to assess whether subjects may erroneously interpret anchor points of the classical pain-VAS, ranging from "no pain" to "unbearable/worst pain."

Study Design: A randomized, controlled prospective trial.

Setting: Laboratory of cognitive neurosciences in France.

Methods: Forty healthy volunteers were enrolled. We analyzed subjects' ratings of the same high-intensity (painful) and low-intensity (non-painful) thermal laser stimulations on 2 computerized VAS during 2 successive sessions: the classical pain-VAS ("no pain" – "unbearable pain") and a pleasantness-VAS ("very unpleasant" – "very pleasant"). Concomitantly, somatosensory evoked potentials (SEPs) were recorded. We investigated the correspondence between these psychophysical measures and specific somatosensory evoked potential (SEP) components elicited by thermal stimulation as a function of its intensity.

Results: Low-intensity thermal laser stimulations rated as painful on the pain-VAS were labeled pleasant on the pleasantness-VAS. The cerebral responses following these low-intensity thermal stimulations reflected activation of C-fibers, known to convey non-painful warm sensations, and not activation of Aδ-fibers, which transmit painful heat stimulations. SEP results therefore agreed with subjects' ratings on the pleasantness-VAS rather than on the pain-VAS.

Limitations: Study limitations include the lack of SEP and psychophysical measures of thermal stimulation intensities eliciting a neutral sensation / corresponding to subjects' pain threshold.

Conclusions: Taken together, our psychophysical and SEP results suggest that healthy individuals reinterpret the "no pain" anchor on the classical pain-VAS commonly used in the experimental assessment of pain, by rating the intensity of the stimulation rather than pain perception.

Key words: Visual analog scale, experimental pain assessment, pain, pleasantness, misuse, anchor points, reinterpretation, evoked potentials

Pain Physician 2012; 15:-E693-E699

Pain is a universal but subjective experience, making it difficult to obtain adequately objective information about the experiential dimensions of pain. Many studies have compared pain rating scales in different populations (see (1) for a review), but few have clearly recommended the use of one scale over another.

Visual analog scales (VAS) are unidimensional pain rating scales used ubiquitously to measure the sensory component of pain. The most commonly used VAS consists of a horizontal line ranging from "no pain" to "unbearable/worst pain," on which subjects are asked to make a mark representing their level of perceived pain intensity. The scale is scored by measuring the distance from the "no pain" end to the patient's mark. Despite its being the most difficult of the commonly used pain rating scales to apply in clinical practice, the VAS is often recommended in applied research (2,3) because of its greater sensitivity and its statistical robustness (4). Although several studies suggested that this scale would be a valid and reliable tool for assessing chronic and acute pain (5-9), others have been more critical regarding the reliability, validity, and interpretation of its results (10,11), in particular regarding the frequently observed inter- and intra-individual variability in subjects' responses to the stimulations. Indeed, a subject's rating of the same physical stimulus can vary during multiple sequential assessments of pain (5,11).

Several factors may account for this variability, including combinations of physical, physiological, and/or psychosocial factors (12,13). This variability, however, may also be due to variations in scale usage resulting from the properties of the rating scale itself. Such variations may include a variety of response biases common to magnitude scaling procedures, such as changes in the response criteria or in the interpretation of scale magnitude (14). In fact, the anchor points, "no pain" and "unbearable pain," of the VAS may be particularly subject to such response biases. For example, when a group of patients with chronic pain were asked to use their own terms to indicate the meanings of the anchor points on a pain scale, these patients redefined the "no pain" endpoint as "normal pain" (15). Similarly, in a study focusing on the psychometric properties of different pain rating scales, healthy subjects had to rate the perceived pain of 7 different stimulation intensities on a VAS ranging from "no pain" to "the most intense pain imaginable" (16). Although 3 stimulation intensities were up to 4°C below their pain threshold, subjects (healthy younger and older adults) rated these stimula-

tions as painful on the VAS, with mean numerical ratings 5-15% from the "no pain" anchor, indicating a re-interpretation of this endpoint. These findings suggest that healthy individuals may also mis- or re-interpret the "no pain" anchor, although differently than patients with chronic pain (15), and rate the intensity of the stimulation rather than the pain itself.

We sought to determine whether the VAS commonly used to assess experimental pain (17-19) is a reliable tool for obtaining objective information about the experiential dimensions of pain. Healthy volunteers were asked to rate, during 2 distinct sessions, thermal laser stimulations on the classical pain-VAS ("no pain" – "unbearable pain") and a pleasantness-VAS ("very unpleasant" – "very pleasant") commonly used in sensory assessment (20,21), while somatosensory evoked potentials (SEPs) were recorded. SEPs induced by noxious laser stimulation (heat) consist of a negative-positive biphasic wave (N2P2) in the 160-390 ms latency range (22), indicating A δ -fiber activation. In contrast, non-painful laser stimulations resulting only in a sensation of warmth elicit ultra-late evoked potentials (approximately 750-1100 ms) (23) associated with C-fibers (24). We therefore investigated the consistency of subjects' ratings of the same physical stimuli on both VASs and the correspondence between these psychophysical measures and specific SEP components elicited by thermal stimulation as a function of its intensity.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Subjects

We enrolled 40 healthy volunteers (23 females, 17 males, mean age 35.5 \pm 17.6 years). All participants were paid and provided informed consent prior to participation, in accordance with the guidelines of the local Ethics Committee, which approved the study. All subjects were right-handed. Subjects completed the French version (25) of the Dallas Pain Questionnaire (26) to exclude any individuals with chronic pain.

Test Stimuli

Thermal stimulations were performed using an infrared (1450 nm) light-emitting diode (LED, power: 40 W). The surface of the LED beam was adjusted to 300 mm², and the stimulation was delivered to the dorsum of the non-dominant (left) hand. Subjects held the stimulator probe themselves and were asked to move the beam to a neighboring cutaneous region after each stimulation to avoid heating injuries and increases in

receptor activation thresholds. Four stimulus intensities were delivered by adjusting the duration of the stimulation while maintaining the power and the diameter of the beam constant. The intensities of the thermal stimulation were 5.3 mJ/mm² (I1), 7.3 mJ/mm² (I2), 11.3 mJ/mm² (I3), and 13.2 mJ/mm² (I4). These thermal stimulation intensities were based on pain thresholds determined in subjects not enrolled in this study: I1 and I2 stimuli have been shown to yield only low thermal and non-painful warm sensations, while I3 and I4 stimuli induce painful "pricking" sensations.

Experimental Design

Tests were performed on subjects sitting comfortably in a quiet room. Each subject participated in 2 experimental sessions. During one session, subjects rated the intensity of pain induced by the thermal stimulations, whereas, during the other session, they rated the pleasantness of the same thermal stimulations. Subjects were clearly instructed to rate pain intensity as 0 when the stimulus felt only warm but not painful. The order of experimental sessions was counterbalanced across subjects. Forty trials (10 stimulations per intensity) were presented in a random order, with inter-stimulus intervals varying randomly from 10 to 20 seconds, with steps of 2 seconds. After each stimulation, the subjects were asked to rate the perceived pain or pleasantness by moving, with their dominant (non-stimulated) hand, a cursor on a computerized VAS. The lowest values (left end) of the pain and pleasantness scales represented "no pain" and "very unpleasant," respectively, whereas the highest values (right end) represented "unbearable pain" and "very pleasant," respectively (Fig. 1). At the beginning of each trial, the cursor was placed at the median position of the VAS. Each VAS was digitized into

100 units for statistical analysis. Each VAS subtended 18.2° of visual angle at a 70 cm distance from the computer screen. The duration of the entire experiment did not exceed one hour.

EEG Recording

Electroencephalographs (EEG) were recorded using Ag/AgCl active electrodes (BioSemi® Amsterdam) mounted in an elastic cap. One electrode was placed at the Cz site according to the 10/20 system (27), with ear lobes as references (averaged offline), and sampled at a rate of 512 Hz (bandpass 0.02–500 Hz). To monitor ocular artifacts, vertical and horizontal electrooculographic potentials (EOG) were recorded from bipolar derivations using Ag/AgCl electrodes. Ocular artifact rejection and the duration of the averaging epoch ranged from 100 ms before to 2000 ms after stimulus onset. These artifacts, based on amplitude threshold, were excluded from the analysis of any segment containing eye movements or eye blinks. After rejecting invalid trial data, analyses were performed on a mean of 29 trials. Ultra-late positivity following low-intensity (i.e., I1 and I2) thermal stimulations was obtained in 13 subjects. N2P2 component following high-intensity (i.e., I3 and I4) thermal stimulations was obtained in 21 subjects. EP peak latencies were calculated from the onset of the stimuli. Subjects were asked to concentrate on the stimulated cutaneous region and to refrain from moving to avoid muscular artifacts in the EEG recordings.

RESULTS

All subjects were asked to rate thermal stimulations successively on 2 different VASs, a pain- and a pleasantness-VAS. Low-intensity thermal stimulations

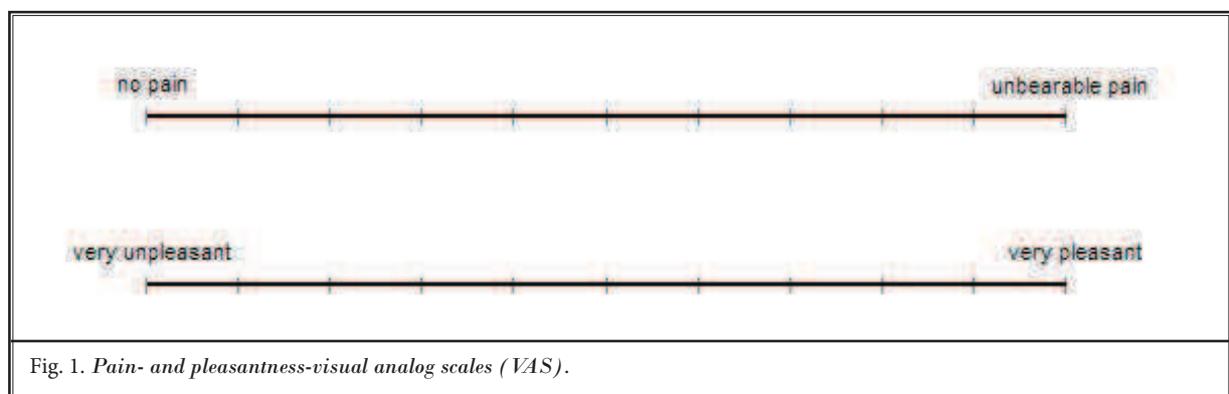


Fig. 1. Pain- and pleasantness-visual analog scales (VAS).

were rated as painful on the pain-VAS, with mean numerical ratings for I1 and I2 of 9.35 and 12.55, respectively (Fig. 2A), making them significantly higher than 0 ("no pain"), $t[39] = 4.96$, $P < 0.01$, for I1 and $t[39] = 6.2$, $P < 0.01$, for I2. The mean numerical rating of I1 and I2 did not differ significantly ($P = 0.25$, Newman Keuls post hoc test).

When asked to evaluate the same thermal stimulations (i.e., I1 and I2) on the pleasantness-VAS, subjects rated the stimulations as pleasant, with mean numerical ratings of 6.2 and 4.8, respectively (Fig. 2B), both of which were significantly greater than 0, representing a neutral sensation (i.e., neither pleasant nor unpleasant), $t[39] = 4.31$, $P < 0.01$, for I1, and $t[39] = 3.52$, $P < 0.01$, for I2. The mean numerical ratings of I1 and I2 stimulations on the pleasantness-VAS did not differ significantly ($P = 0.50$, Newman Keuls post hoc test).

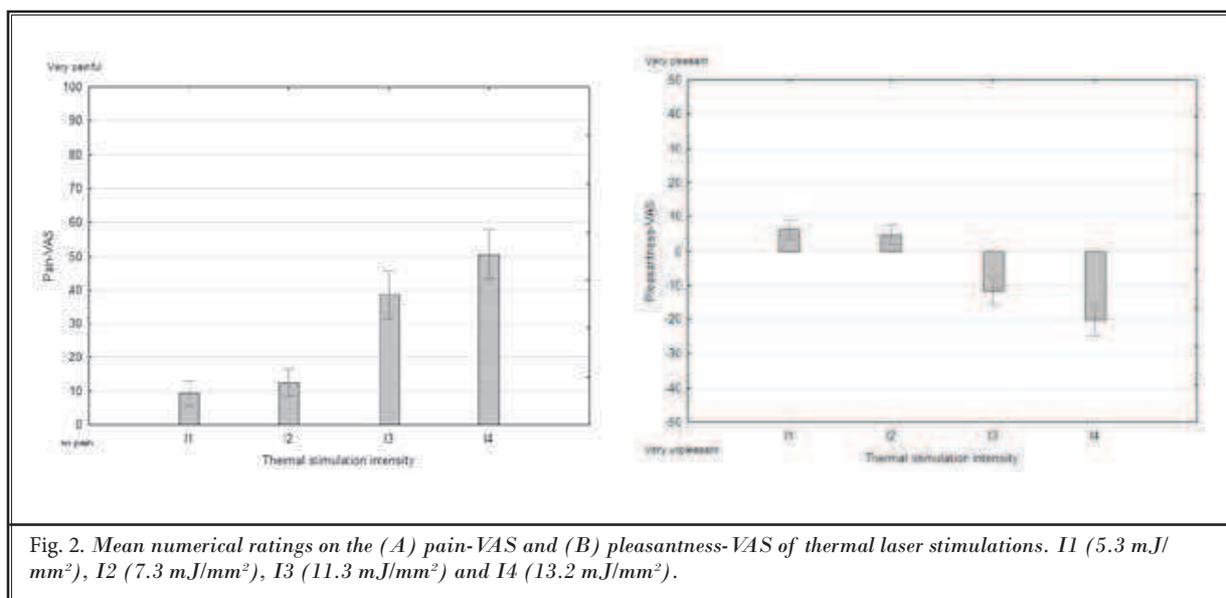
The mean numerical ratings of I3 and I4 on the pain-VAS were 38.57 and 50.48, respectively (Fig. 2A), with both being significantly greater than 0, $t[39] = 10.96$, $P < 0.01$, for I3, and $t[39] = 13.86$, $P < 0.01$, for I4. The mean numerical rating of I3 and I4 differed significantly ($P < 0.01$, Newman Keuls post hoc test).

When asked to evaluate the same thermal stimulations on the pleasantness-VAS, subjects rated I3 and I4 as unpleasant, with mean numerical ratings of -11.67 and -20.25, respectively (Fig. 2B). These mean ratings were significantly below 0, $t[39] = 6.01$, $P <$

0.01, for I3, and $t[39] = 8.96$, $P < 0.01$, for I4. The mean numerical ratings of I3 and I4 on the pleasantness-VAS differed significantly ($P < 0.01$, Newman Keuls post hoc test).

While rating the thermal stimulations, SEPs were recorded. The grand averages of SEPs elicited by the low-intensity stimulations are shown in Fig. 3A. We observed a late positive component with peak latencies in the 750–1200 ms range, suggesting the activation of fibers with low conduction speeds (i.e., unmyelinated C-fibers). The mean latencies of the P2 component for I1 and I2 were 980 ms (sdm = 107.2) and 920 ms (sdm = 138), respectively; the difference between these latencies was not significant, $t[12] = 1.24$; $P = 0.24$. The mean amplitudes of the P2 component were similar for I1 (mean = 30.27 μ V, sdm = 10.5) and I2 (mean = 27.3 μ V, sdm = 8.4) stimulations ($t[12] = 0.84$; $P = 0.42$).

SEPs elicited by high-intensity stimulations (i.e., I3 and I4) resulted in an NP complex with N2 peak latencies suggesting the activation of myelinated A δ -fibers (Fig. 3B). The mean latencies of the N2 component for I3 and I4 stimulations were 154.3 ms (sdm = 30.3) and 157.3 (sdm = 25.6), respectively, a difference that was not statistically significant, $t[20] = 0.57$; $P = 0.6$. The mean N2/P2 peak-to-peak amplitude was significantly higher for I4 (mean = 55.9 μ V, sdm = 21.4) than for I3 (mean = 45.1 μ V, sdm = 22.2) stimulations, $t[20] = 3.24$; $P = 0.004$.



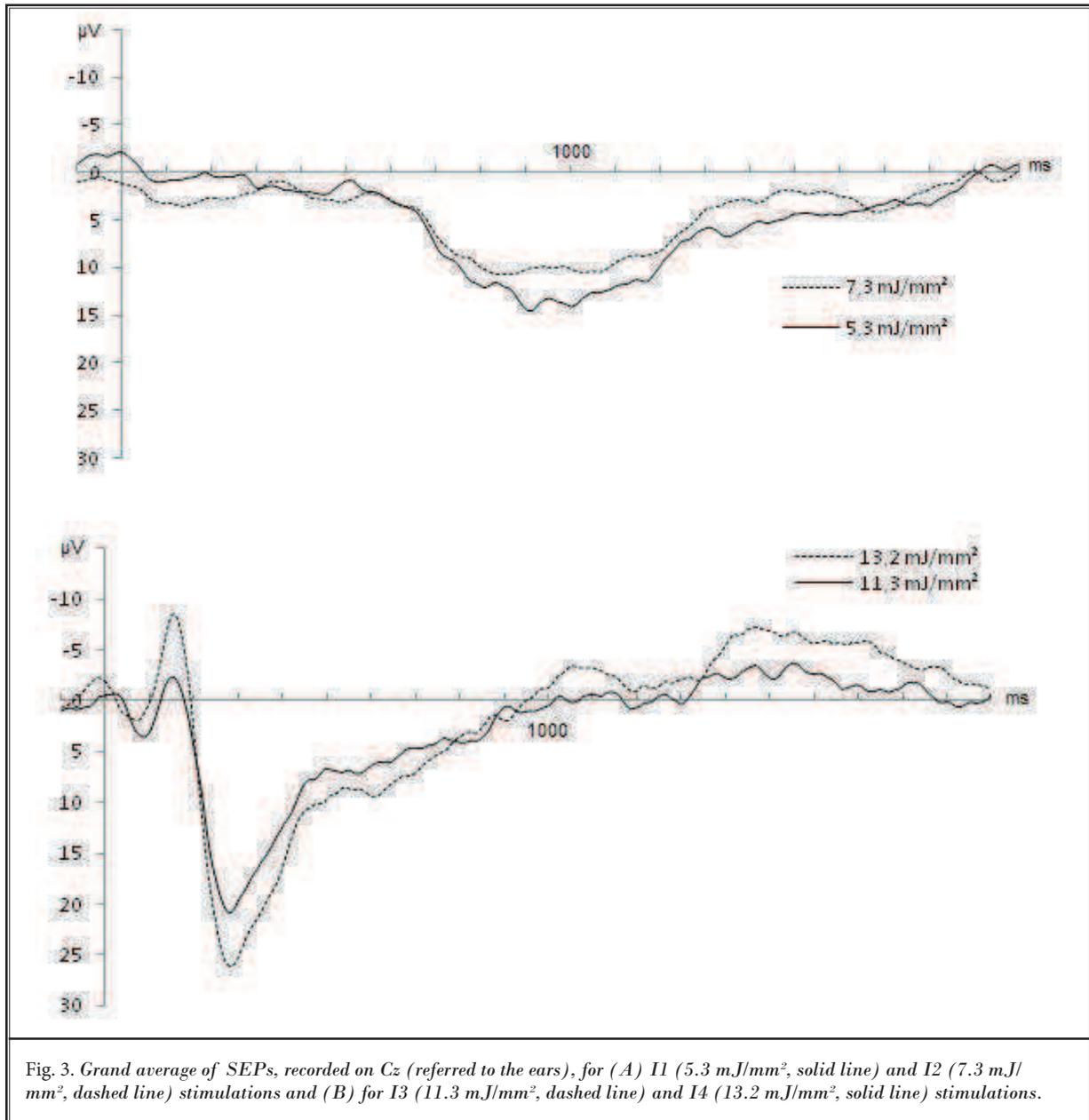


Fig. 3. Grand average of SEPs, recorded on Cz (referred to the ears), for (A) I1 (5.3 mJ/mm², solid line) and I2 (7.3 mJ/mm², dashed line) stimulations and (B) for I3 (11.3 mJ/mm², dashed line) and I4 (13.2 mJ/mm², solid line) stimulations.

DISCUSSION

Using psychophysical measures combined with SEPs, we investigated whether the VAS commonly used in assessment of experimental pain (i.e., ranging from "no pain" to "unbearable pain") is a reliable tool for obtaining objective information about the experiential dimension of pain. Healthy adults may reinterpret

the scale endpoints during assessments of experimental pain, considerably distorting the interpretation of the results. To assess whether subjects erroneously interpret the anchor points on the classical pain-VAS, we analyzed, during 2 successive experimental sessions, subjects' ratings of the same painful and non-painful

thermal stimulations on the classical pain-VAS and on a pleasantness-VAS. If the anchor points on the pain-VAS were considered adequately, subjects' ratings on both VASs would be consistent: painful stimulations would be rated as unpleasant on the pleasantness-VAS and stimulations rated as pleasant on the pleasantness-VAS would be judged as non-painful on the pain-VAS.

We found, however, that low-intensity thermal stimulations rated as painful on the pain-VAS were rated as pleasant on the pleasantness-VAS. A parallel can be drawn between this astonishing incongruity and the results of other studies. For example, healthy subjects rated stimulations of intensities below the pain threshold as painful on the classical pain-VAS (16). Taken together with these findings, our results suggest that subjects may reinterpret the anchor descriptors, especially for the "no pain" anchor, of the classical pain-VAS. Nevertheless, this conclusion is based on subjective measures (i.e., subjects' ratings on the 2 VASs) and its veracity may therefore be questionable. By concomitantly recording SEPs and investigating the correspondence between the psychophysical measures and the specific SEP components elicited by different thermal stimulations, we were able to obtain objective measures of subjects' somatosensory perception. Indeed, SEPs recorded during psychophysical measurements provided further evidence that subjects misinterpret the "no pain" anchor point of the VAS. SEPs elicited by painful laser heat stimulations were found to result in an NP complex indicating activation of A δ -fibers (22). Hence, painful sensations are expected to result in such NP components in the 160 - 390 ms latency range. We found, however, that low-intensity thermal laser stimulations, despite being rated as significantly painful on the pain-VAS, resulted in an ultra-late positive component with peak latencies in the 750-1200 ms range, suggesting that C-fibers, but not A δ -fibers, were activated. C-fibers are known to convey non-painful warm sensations (28). Furthermore, the fact that ultra-late components related to acute painful stimulations (i.e., secondary diffuse pain) cannot be observed (29-31) strengthens our hypothesis that subjects were not ex-

periencing pain during low intensity stimulations. Thus, SEP measurements support our hypothesis of a misuse of the classical pain-VAS due to a reinterpretation of the anchors. Indeed, the cerebral responses observed following low-intensity thermal stimulations were in agreement with subjects' ratings on the pleasantness-VAS, but not on the pain-VAS. The confirmation of the subjects' real sensation by electrophysiological data appears to be quite reliable since the amplitudes of EP components are highly correlated to rating magnitudes. Indeed, we found that amplitudes of the ultra-late positive wave did not differ between the 2 stimulation intensities (i.e., I1 and I2), and in parallel, pain and pleasantness ratings of both stimulation intensities were also similar. Similar findings were also observed at the higher intensities, which gave rise to significantly higher EP amplitudes and ratings for I4 than for I3.

To summarize, our psychophysical and SEP results indicate that healthy individuals reinterpret the "no pain" anchor on the pain-VAS, in that they rate the intensity of the stimulation rather than pain perception. One plausible explanation may be that subjects asked to rate many non-painful stimuli (i.e., 20 out of 40 in the present study) on a pain-scale, may be reluctant to respond 0 on half of the trials. These findings suggest that measures of experimental pain on pain rating scales anchored by "no pain" should be interpreted with caution. A rating scale ranging from "no sensation" to "unbearable pain", allowing subjects to rate stimulus intensities that are perceived but are not painful, may reduce this bias and be more reliable for experimental pain assessment.

CONCLUSION

The VAS commonly used to assess experimental pain (i.e., ranging from "no pain" to "unbearable pain") appears to be unreliable for obtaining objective information about the experiential dimensions of pain. Indeed, individuals reinterpret the scale endpoints and seem to rate the intensity of the stimulation, not pain perception.

REFERENCES

1. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Sympt Manag* 2011; 41:1073-1093.
2. Champion G, Goodenough B, von Baeyer C, Thomas W. Measurement of pain by self-report. In: (eds) MP (ed) *Measurement of Pain in Infants and Children Progress in Pain Research and Management*. Finley GA, IASP Press: Seattle, 1998, pp 123-160.
3. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA Journal* 1996; 64:133-140.
4. Williamson A, Hoggart B. Pain: A review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 2005; 14:798-804.
5. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001; 8:1153-1157.
6. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1978; 37:378-381.
7. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011; 152:2399-2404.
8. McCromack H, de L Horne D, Seather S. Clinical application of visual analogue scales: A critical review. *Psychological Medicine* 1988; 18:1008-1019.
9. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1979; 38:560.
10. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. A comparison of seven-point and visual analogue scales. Data from a randomized trial. *Controlled Clinical Trials* 1990; 11:43-51.
11. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: Intra-subject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998; 86:102-106.
12. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22:1-31.
13. Price D. *Psychological and Neural Mechanisms of Pain*. Raven Press, New York
14. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* 2002; 98:205-216.
15. de C Williams AC, Davies HT, Chadury Y. Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain* 2000; 85:457-463.
16. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults: Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 2004; 20:207-219.
17. Olsen S, Nolan MF, Kori S. Pain measurement. An overview of two commonly used methods. *Anesthesiology Review* 1992; 19:11-15.
18. Kanda M, Matsushashi M, Sawamoto N, Oga T, Mima T, Nagamine T, Shibasaki H. Cortical potentials related to assessment of pain intensity with visual analogue scale (VAS). *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1013-1024.
19. Gracely RH. Pain measurement. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1999; 43:897-908.
20. Morrison I, Loken LS, Minde J, Wessberg J, Perini I, Nennesmo I, Olausson H. Reduced C-afferent fibre density affects perceived pleasantness and empathy for touch. *Brain* 2011; 134:1116-1126.
21. Yasuoka A, Kubo H, Tsuzuki K, Isoda N. Interindividual differences in thermal comfort and the responses to skin cooling in young women. *Journal of Thermal Biology* 2012; 37:65-71.
22. Mouraux A, Plaghki L. Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience* 2007; 150:72-81.
23. Tran TD, Lam K, Hoshiyama M, Kakigi R. A new method for measuring the conduction velocities of A-beta-, A-delta- and C-fibers following electric and CO(2) laser stimulation in humans. *Neuroscience Letters* 2001; 301:187-190.
24. Granovsky Y, Matre D, Sokolik A, Lorenz J, Casey KL. Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: A contact heat evoked potential analysis. *Pain* 2005; 115:238-247.
25. Marty M, Blotman F, Avouac B, Rozenberg S, Valat JP. Validation of the French version of the Dallas Pain Questionnaire in chronic low back pain patients. *Revue du rhumatisme (English ed)* 1998; 65:126-134.
26. Lawlis GF, Cuencas R, Selby D, McCoy CE. The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine* 1989; 14:511-516.
27. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1999; 52:3-6.
28. Schmelz M. Neuronal sensitivity of the skin. *Eur J Dermatol* 2011; 21 Suppl 2:43-47.
29. Cruccu G, Garcia-Larrea L. Clinical utility of pain-laser evoked potentials. *Supplements to Clin Neurophysiol y* 2004; 57:101-110.
30. Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 33:303-314.
31. Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:743-763.

ORIGINAL ARTICLE

Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibres: A sensitivity and evoked potentials study

J. Kemp¹, O. Després¹, T. Pebayle², A. Dufour^{1,2}

¹ Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UdS-CNRS, Strasbourg, France

² Centre d'Investigations Neurocognitives et Neurophysiologiques, UdS-CNRS, Strasbourg, France

Correspondence

Jennifer Kemp

E-mail: j.kemp@unistra.fr

Funding sources

The study was supported by the funding of the University of Strasbourg.

Conflicts of interest

None declared.

Accepted for publication

22 July 2013

doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00388.x

Abstract

Background: Experimental data regarding age effects on sensitivity and pain thresholds are not always consistent, with the type of stimulus being a major source of variability. This could suggest that some types of peripheral sensory fibres undergo more important modifications with age than others. We investigated whether ageing affects differently myelinated and unmyelinated fibres.

Methods: Somatosensitivity and pain perception and recorded somatosensory evoked potentials (SEPs) were assessed in younger and older adults during the selective activation of either myelinated A δ - or unmyelinated C-fibres.

Results: Somatosensitivity for information transmitted and SEPs elicited by stimulation of C-fibres did not differ between both groups. In contrast, pain perception was lower in older than in younger adults, and older adults showed longer SEP latencies and reduced peak-to-peak amplitude, during selective stimulation of A δ -fibres.

Conclusions: These findings suggest that myelinated A δ -fibres are compromised by the normal ageing process, whereas unmyelinated C-fibres seem to remain unaltered or, at least, less affected.

1. Introduction

Ageing is frequently accompanied by changes in pain perception, including the occurrence of chronic pain and modifications in pain thresholds. Whereas clinical studies consistently document an age-related increase in clinical pain (see Gibson et al., 1994, for a review), experimental data on the effects of age on pain sensitivity are not always consistent. Indeed, several studies show age-related increases in pain thresholds (e.g., Jensen et al., 1992; Chakour et al., 1996) while others found opposite results (e.g., Pickering et al., 2002; Lautenbacher et al., 2005).

These discrepancies between results of studies on experimental pain might be due to differences in stimulus intensity, duration, spatial extent of the stimulation, stimulus site or the psychophysical

method used to assess pain thresholds (see Gibson and Farrell, 2004, for a review). The type of stimulus could also be a major cause of these discrepant observations. Indeed, while pain thresholds to electrical stimuli appear to remain relatively stable with ageing (Harkins and Chapman, 1976; Gibson and Helme, 2001), mechanical pain appears to increase (Pickering et al., 2002; Lautenbacher et al., 2005; Cole et al., 2010) and heat pain, with few exceptions (e.g., Harkins and Chapman, 1976; Kenshalo, 1986), to decrease with advanced age (Chapman and Jones, 1944; Gibson et al., 1991; Chakour et al., 1996; Lariviere et al., 2007). This differentiation of the age-related effects on pain perception as a function of the type of stimulus could suggest that certain types of receptors and/or peripheral sensory fibres undergo more important structural and functional changes

What's already known about this topic?

- Although studies focusing on electrical, pressure and heat pain have brought out a differentiation of age-related effects on pain perception as a function of the type of stimulus, the underlying causes of this differentiation remain unclear.

What does this study add?

- The present study shows a differential age-related change in A δ - versus C-fibre-mediated pain perception, with myelinated fibres being compromised by the normal ageing process, whereas unmyelinated fibres seem to remain less affected.

with ageing than do others, resulting concomitantly in the alteration of sensitivity and pain perception for some types of stimulations while that for others may remain unchanged or less affected.

We therefore investigated whether ageing affects differently myelinated and unmyelinated fibres by the means of psychophysical measures of sensitivity and pain perception and somatosensory evoked potentials (SEPs). These fibres are triggered by different types of stimulations. For instance, among the myelinated fibres, subtypes of thin A δ -fibres (1–5 μ m in diameter) are crucial for detection of fast-rising noxious heat. Unmyelinated C-fibres can also be divided into various subtypes, with some mediating nociceptive sensations induced by mechanical, chemical and thermal stimuli and others underpinning non-nociceptive warm sensations (see Schmelz, 2011, for a review).

SEPs induced by noxious laser stimulation (heat) consist of a negative-positive (NP) biphasic wave in the 160–390 ms latency range (Mouraux and Plaghki, 2007), indicating A δ -fibre activation. Ultra-late evoked potentials (approximately 750–1100 ms; Tran et al., 2001), associated with the activation of C-fibres (Granovsky et al., 2005), can be elicited by the means of non-painful warm laser stimulations. Thus, since each type of fibre conveys specific types of sensory messages (i.e., induced by specific types of stimuli), we would be able to compare the effects of age on myelinated and unmyelinated fibres by comparing young and old adults' somatosensory and pain perception and SEPs as a function of the type of stimulation.

2. Materials and methods

2.1 Subjects

All participants were paid and provided written, informed consent prior to participation. Exclusion criteria included

substance abuse, brain injury, the presence of peripheral neuropathy or multiple sclerosis, signs of a skin disease or a systemic disease with a proven effect on skin and diabetes. The older individuals also completed the French version (Marty et al., 1998) of the Dallas Pain Questionnaire (Lawlis et al., 1989). This self-assessment questionnaire enabled us to exclude subjects suffering from chronic and/or acute pain. After the exclusion of 7 older subjects [1 with fibromyalgia, 3 with at least 1 score among the 16 higher than 1 at the Dallas Pain Questionnaires (i.e., cut-off based on Lawlis et al.'s initial comparison of pain patients and healthy adults), 1 with previous history of transient ischaemic attacks, 2 with diabetes], we enrolled 20 younger (10 women, 10 men, age range = 20–30 years, mean age 24.75 ± 2.8 years) and 20 older (10 women, 10 men, age > 60 years, mean age 65.3 ± 4.3 years) volunteers. Younger adults were recruited on the University of Strasbourg campus, older adults by the means of advertisements. All subjects were right handed. All procedures were in accordance with the guidelines of the local Ethics Committee, which approved the study. The study was in line with the Declaration of Helsinki protocols.

2.2 Experimental design

All tests were performed while the subjects were sitting comfortably in a quiet room. Each subject participated in two sessions: psychophysical measures (experiment 1) and event-related brain potentials (experiment 2), with a resting period of 30 min between sessions and a total time of approximately 2 h. Two experimental conditions were utilized in each session: non-painful thermal stimulation and painful thermal stimulation, with the order counterbalanced across subjects, and the intensities of the stimuli varied randomly.

2.2.1 Experiment 1: psychophysical measures

2.2.1.1 Test stimuli

In order to limit the duration of each experimental session, painful and non-painful stimulus intensities were not set on the basis of individual thresholds but on the basis of thresholds determined previously in 30 older (mean age = 64.65 years) and 30 younger (mean age = 25.63 years) subjects not enrolled in the present study.

The thermal stimulations were performed using an infrared (1450 nm) light-emitting diode (LED, power: 40 W). The surface of the LED beam was adjusted to 300 mm², and the stimulation delivered to the dorsum of the non-dominant (left) hand. Subjects held the stimulator probe themselves and were asked to move the beam to a neighbouring cutaneous region after each stimulation to avoid heating injuries and an increase in receptor activation thresholds. Four stimulus intensities were delivered for the non-painful conditions and three for painful conditions by adjusting the duration of the stimulation while maintaining the power and the diameter of the beam constant. The durations for the

non-painful condition were 10 ms (1.3 mJ/mm²), 25 ms (3.3 mJ/mm²), 40 ms (5.3 mJ/mm²) and 55 ms (7.3 mJ/mm²), and the durations for the painful condition were 79 ms (10.5 mJ/mm²), 89 ms (11.8 mJ/mm²) and 99 ms (13.2 mJ/mm²), which correspond to intensities yielding sensations respectively clearly below and clearly above the pain thresholds (i.e., 9.57 ± 0.76 and 8.79 ± 0.83 mJ/mm² for younger and older adults, respectively) determined previously in 60 subjects.

2.2.1.2 Experimental procedure

After each stimulation, the subjects were asked to rate the perceived stimulus intensity by moving, with their dominant (non-stimulated) hand, a cursor on a computerized visual analogue scale (VAS). The lowest value (left end of the scale) represented 'no sensation' or 'no pain' and the highest value (right end of the scale) represented 'pain threshold' or 'unbearable pain' for non-painful and painful conditions, respectively. The VAS was quantified in a range of 0–100 for statistical analysis. Eighteen and 24 trials were recorded for the painful and non-painful stimulations, respectively, with inter-stimulus intervals (ISI) varying randomly from 10 to 20 s in steps of 2 s.

2.2.2 Experiment 2: SEPs

2.2.2.1 Test stimuli

The stimulations were performed using the same infrared LED as in experiment 1. Painful laser stimuli were set at 99 ms (13.2 mJ/mm²), and laser stimuli for the non-painful thermal stimulations were set at 40 ms (5.3 mJ/mm²). For both conditions, the stimulus was delivered to the dorsum of the non-dominant hand, with the location of the laser beam on the skin slightly shifted between two successive stimuli.

2.2.2.2 Experimental procedure

During each condition (i.e., non-painful and painful thermal), 30 trials were recorded with ISIs varying randomly from 20 to 30 s, with steps of 2 s.

2.2.2.3 Electroencephalography (EEG) recording

Electroencephalographs (EEG) were recorded using Ag/AgCl active electrodes (BioSemi®, Amsterdam, The Netherlands) mounted in an elastic cap. An electrode was placed at the Cz site according to the 10/20 system (Klem et al., 1999), with ear lobes as references (averaged offline), and sampled at a rate of 512 Hz (bandpass 0.02–500 Hz). To monitor ocular artefacts, vertical and horizontal electrooculographic potentials were recorded from bipolar derivations using Ag/AgCl electrodes. Ocular artefact rejection and the duration of the averaging epoch ranged from 100 ms before stimulus onset to 1000 and 2000 ms after stimulus onset for A δ - and

C-fibres, respectively. These artefacts, based on amplitude threshold, were excluded from the analysis of any segment containing eye movements or eye blinks. After rejecting invalid trial data, analyses were performed on a mean of 22 trials. We obtained N2P2 components for painful thermal stimulations in 37 (20 younger and 17 older) subjects. Ultra-late positivity following non-painful thermal stimulations was obtained in 22 subjects (11 younger and 11 older). SEP peak latencies were calculated from the onset of the stimuli. Subjects were asked to concentrate on the stimulated cutaneous region and to refrain from moving to avoid muscular artefacts in the EEG recordings.

3. Results

3.1 Assessment of myelinated A δ -fibres

Since myelinated A δ -fibres have been shown to be involved in the detection of rapidly increasing noxious heat, we hypothesized that we could trigger this subtype of myelinated fibres using painful thermal laser stimulations. This was observed by measuring the laser evoked potential (LEP) latencies [160–390 ms when stimulating the hand dorsum (Mouraux and Plaghki, 2007)], which were in the range of fast-conducting nerve fibres (5–35 m/s) (see Fig. 1B).

When we measured the mean numerical ratings for the three painful thermal stimulations in younger and older adults, we found that the mean effect of age on painful thermal stimuli was significant ($F_{[1, 38]} = 10.3$, $p = 0.003$), with the older subjects showing significantly lower intensity ratings (Fig. 1A). These findings of an age-related decrease in heat pain are consistent with those of previous studies (e.g., Gibson et al., 1991; Tremblay et al., 1993; Meliala et al., 1999; Lariviere et al., 2007) showing increased thermal pain thresholds in the elderly. There was no significant interaction between age and stimulus intensity ($F_{[2, 76]} = 2.4$, $p = 0.095$).

When we determined the grand average of LEPs for younger and older adults, we found that the LEPs resulted in an NP complex with N2 peak latencies, suggesting the activation of myelinated A δ -fibres (Fig. 1B). The mean latencies of the N2 component in younger and older adults were 151.01 ms (sdm = 22.28) and 186.33 ms (sdm = 28.7), respectively, a difference that was statistically different ($F_{[1, 35]} = 17.7$, $p < 0.001$). The mean N2/P2 peak-to-peak amplitude was significantly higher for the younger (mean = 44.48 μ V, sdm = 17.43) than for the older (mean = 25.48 μ V, sdm = 12.74) adults ($F_{[1, 35]} = 13$, $p < 0.001$). The NP complex indicates A δ -fibre activation in both groups. However, A δ -fibres seem to be affected during normal ageing, as shown by

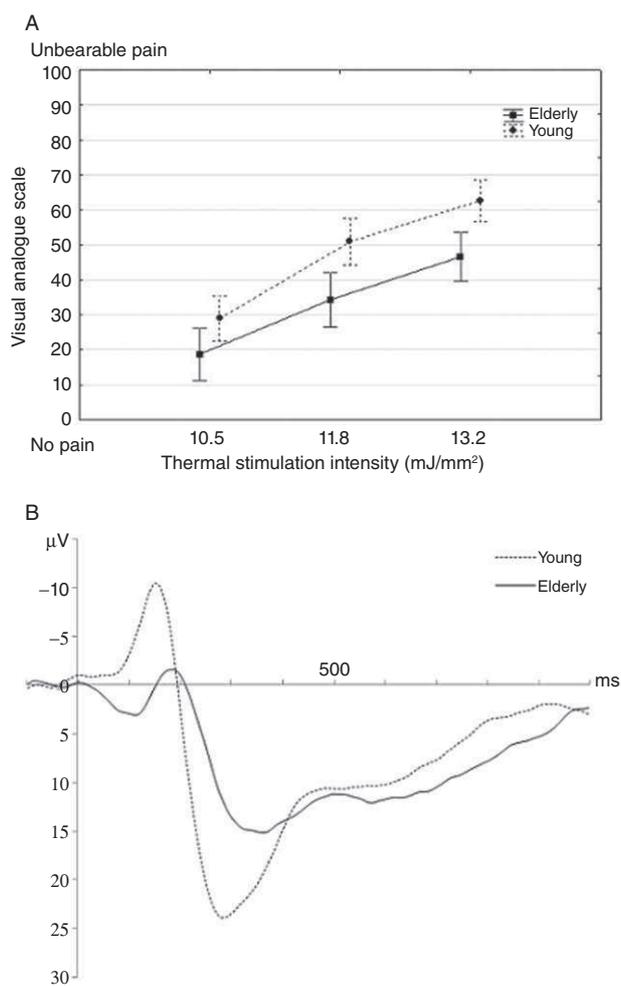


Figure 1 Mean numerical ratings of painful thermal stimulations evoked by three different stimulus intensities (A) and the grand average of laser evoked potentials following painful thermal stimulations, recorded on Cz (referred to the ears) for younger (dashed line) and older (solid line) adults (B). Error bars represent standard errors of the means.

the longer latencies and reduced amplitude of this component in older versus younger adults.

3.2 Assessment of unmyelinated C-fibres

Unmyelinated C-fibres consist of various subtypes of fibres, with some involved in non-nociceptive warm sensations. Thus, by using non-painful warm stimuli, we can assess C-fibre activation. This is attested by the LEP latencies (750–1100 ms; Tran et al., 2001), which were in the range of slow-conducting nerve fibres (0.5–2 m/s) (see Fig. 2B).

When we assessed the mean numerical ratings as a function of four non-painful warm stimulations in younger and older adults (Fig. 2A), we observed no

effect of age on non-painful thermal stimulus ratings ($F_{[1, 38]} = 0.05, p = 0.8$) and no significant interaction between age and stimulus intensity ($F_{[3, 114]} = 0.45, p = 0.7$), indicating that age has no effect on thermal sensitivity.

In determining the grand averages of LEPs in younger and older adults, we found that they resulted in a late positive component with peak latencies suggesting the activation of fibres with low conduction speeds (i.e., unmyelinated C-fibres) (Fig. 2B). The mean latencies of the P2 component in younger and older adults were 959 ms (sdm = 126.6) and 980 ms (sdm = 155.3), respectively, which did not differ significantly ($F_{[1, 20]} = 0.13, p = 0.7$). Moreover, the mean amplitudes of the P2 component were similar in younger (mean = 6.53 μ V, sdm = 2.7) and older (mean = 5.56 μ V, sdm = 2.5) adults ($F_{[1, 20]} = 0.76,$

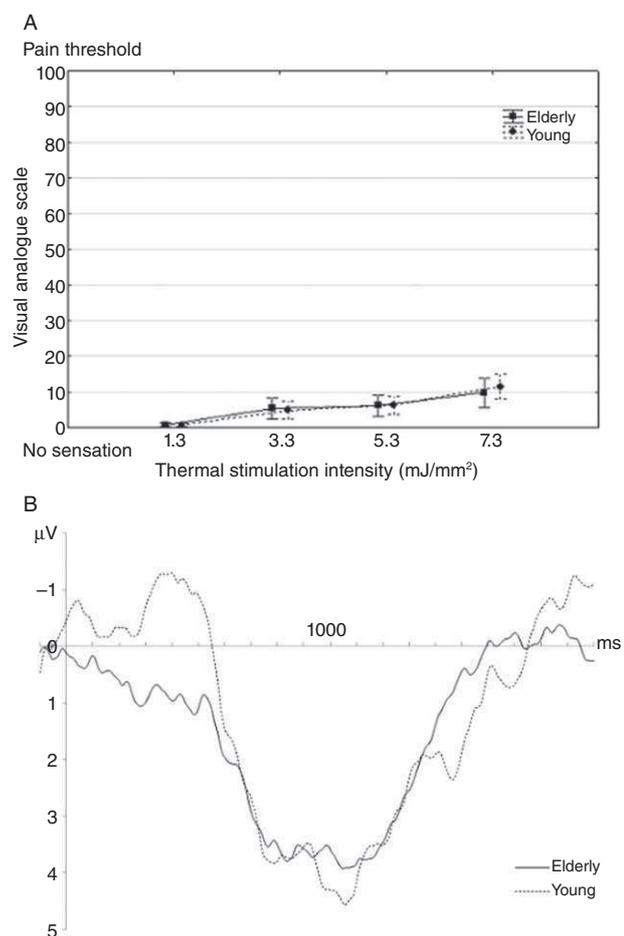


Figure 2 Mean numerical ratings of non-painful thermal stimulations evoked by four different stimulus intensities (A) and the grand average of laser evoked potentials, recorded on Cz (referred to the ears) for younger (dashed line) and older (solid line) adults (B). Error bars represent standard errors of the means.

$p = 0.4$). There is a trend for a higher N2 amplitude in younger compared with older subjects ($F_{[1,20]} = 3.5$, $p = 0.07$).

4. Discussion

Using psychophysical measures of somatosensitivity and pain perception and SEPs, we investigated whether ageing has different effects on myelinated and unmyelinated fibres. To trigger the activation of myelinated A δ -fibres, we used painful thermal stimulations. We found that sensitivity to thermal pain was significantly lower in older than in younger adults. Although some studies found that age did not have a significant effect on thermal pain sensitivity (Pickering et al., 2002; Lautenbacher et al., 2005), our findings are consistent with those of most other studies, which showed that older people tend to have higher pain thresholds than younger people for thermal stimuli (Gibson et al., 1991; Tremblay et al., 1993; Meliala et al., 1999; Lariviere et al., 2007). However, the method of stimulation may also play a role because age differences appear more noticeable for laser heat than for contact thermode application of noxious heat (Gibson and Farrell, 2004). The difference between these two methods may be due to differences in the time required for temperature increases, which are significantly longer for contact thermodes than for laser beams.

To exclusively activate C-fibres, and to thereby assess the effects of ageing on unmyelinated fibres, we used non-painful warm stimulations. We found that ageing had no effect on thermal sensitivity, with stimulus intensity ratings for non-painful warm laser stimulations not differing between younger and older adults. These results are in agreement with previous findings showing no age-related differences in thermal sensitivity (Lautenbacher and Strian, 1991; Kelly et al., 2005), but conflict with those showing that thermal thresholds increase with age (Bertelsmann et al., 1985; Lautenbacher et al., 2005; Dufour and Candas, 2007). These discrepancies might be due, at least partially, to differences in methodology because differences in thermal threshold measurements have been observed between reaction-time-inclusive (e.g., method of levels, two-alternative forced-choice paradigm) and reaction-time-exclusive (e.g., methods of limits) methods (see Guergova and Dufour, 2011, for a review).

We also used SEPs to investigate the effects of ageing on myelinated and unmyelinated fibres by comparing younger and older adults' cerebral responses to different intensities of thermal stimuli

and therefore of the type of fibres conveying the somatosensorial information.

In both younger and older adults, cerebral responses evoked by painful laser stimulations have been found to elicit biphasic NP waves, the latencies of which suggest activation of fast-conducting A δ -fibres (Schmelz, 2011). This specific cerebral response differed significantly between younger and older adults, with longer latencies and reduced peak-to-peak amplitudes for the NP complex in the older group. These findings are in agreement with those of other studies (Cruccu et al., 1999; Truini et al., 2005; Chao et al., 2007). For example, N peak latencies were linearly correlated with age whereas NP amplitudes for contact heat evoked potentials showed an inverse correlation with age (Chao et al., 2007).

We found that non-painful thermal stimulations resulted in ultra-late evoked potentials associated with unmyelinated C-fibres. Unlike the cerebral responses elicited by the painful thermal stimuli, which reflect A δ -fibre activation, the characteristics of this non-painful LEP are similar in both groups. However, there exists a trend for a higher N2 amplitude in younger adults and given the small sample size, a lack of statistical power might be the reason why statistical significance failed to be reached. Nonetheless, this does not prejudice a non-difference in somatosensorial perception between younger and older adults. First, the robustness of the absence of an age effect on subjective intensity ratings appears evident. Second, the N2 component has been shown to reflect also attentional aspects of somatosensorial processing (Beydoun et al., 1993; Garcia-Larrea et al., 1997; Yamasaki et al., 1999) and normal ageing is associated with decline attention abilities (Kane and Engle, 2000; Healey et al., 2008). Hence, the reduced N2 amplitude in older adults is likely to be a sign of lowered attentional processing rather than decreased somatosensorial perception. Moreover, our findings are supported by results of another study using non-painful LEPs (Dufour et al., in press), which found no evidence of any age-related effect on this ultra-late component when subjects were exposed to a thermoneutral environment.

In sum, our findings indicate that ageing has differential effects on somatosensitivity and pain perception, depending on whether the stimuli are conveyed to the central nervous system by myelinated or unmyelinated fibres, with SEP data providing further evidence for this differential effect. Indeed, when the somatosensory information was transmitted by unmyelinated C-fibres (i.e., non-painful thermal stimuli conveyed by thermal C-fibres), age had no effect on

intensity rating (i.e., somatosensitivity) or cerebral responses to these stimuli. In contrast, when somatosensorial information (i.e., painful thermal stimuli) was transmitted by myelinated A δ -fibres, pain perception was lower in older than in younger adults. Furthermore, the older adults showed longer SEP latencies and reduced peak-to-peak amplitude.

Differential age-related change in A δ -versus C-fibre-mediated pain perception was previously assessed using a nerve compressing block likely to preferentially and reversibly block A δ -fibre function (Chakour et al., 1996). Before the block, the elderly showed significantly higher thermal pain thresholds than younger individuals. In contrast, during the A δ -fibre block, there was no significant difference between the groups, with the younger's pain sensitivity being decreased during the block. These results indicate that, when A δ -fibre function was blocked selectively and only C-fibre information was conveyed, the pain thresholds of the two groups were similar. Taken together, these findings provide evidence for a selective alteration in A δ -fibres in the elderly, perhaps due to a preferential loss of myelinated fibre function during ageing.

This would be consistent with other findings showing that the density of myelinated fibres was reduced with age (Ochoa and Mair, 1969; Lehmann, 1986; Drac et al., 1991; Moriyama et al., 2007). In contrast, the occurrence of an age-related decrease in unmyelinated fibre density has not been clearly determined, with some reports observing such a decline (Ochoa and Mair, 1969; Jacobs and Love, 1985), while others did not (Sharma and Thomas, 1975; Kanda et al., 1991). Similarly, although functional studies on the peripheral nervous system have highlighted the presence of atypical C-fibres in aged people [i.e., 13% of all observed C-fibres show atypical sensory and axonal characteristics (Namer, 2009)], the remaining 87% of the C-fibres of the elderly appeared to remain unaltered. Hence, although both types (i.e., myelinated and unmyelinated) of fibres are affected by age, a greater decrease in density (Ochoa and Mair, 1969) and function (Sato et al., 1985; Katzman and Rowe, 1992) has been documented for myelinated fibres, with structural modifications and decreased nerve conduction velocity in the elderly (Dorfman and Bosley, 1979; Drac et al., 1991; Verdu et al., 2000).

In addition to shedding some light on the potential underlying causes of the differences in age effects on somatosensitivity and pain perception across studies, the findings of the present study turn out to be also of high interest for clinical practice. During clinical screening of sensory nerve function, stimuli (thermal

and nociceptive) are applied very lightly and as close to threshold as possible in order to detect even minor abnormalities. However, the present study highlights a decrease in A δ -fibre-mediated pain perception, which occurs during normal ageing. Consequently, clinical screening of sensory fibre function, especially of those mediating nociceptive sensations, in older adults turns out to be tricky, needing conclusions to be drawn with caution. Indeed, a diminished somatosensitivity for barely painful stimuli in older adults might 'merely' reflect a normal age-related decline rather than an abnormality and/or a neuropathy.

To conclude, experimental data on age effects on somatosensory and pain perception have not always been consistent. Depending on the results (i.e., decreased or increased thresholds in older compared with younger adults), several factors have been suggested to explain these modifications in pain perception with advanced age. For instance, skin ageing, ageing of the peripheral nervous system or a decrease in the densities of sensory fibres known to convey nociceptive information (Jacobs and Love, 1985; Verdu et al., 2000) would explain decreases in pain perception in the elderly while an age-related decline in endogenous pain inhibition (Edwards et al., 2003; Washington et al., 2008) is considered to account for an enhanced pain perception, or to interfere with the pain report in chronic pain conditions, in older adults.

The results of the present study emphasize that pain perception should not be considered as an entity either increasing or decreasing with advanced age. Indeed, the effect of age on nociception (and somatosensitivity) depends on the type of sensory fibre triggered to convey the somatosensorial information to the central nervous system. Our results suggest that myelinated A δ -fibres are compromised by the normal ageing process and hence sensations mediated by this type of fibres are lowered, whereas unmyelinated C-fibres, and sensation mediated by the latter, seem to remain unaltered or, at least, less affected.

Author contributions

J.K. contributed to the design, collected the data, performed the analyses, reviewed the literature and wrote the manuscript. O.D. contributed to the design, supervised and performed the statistical analyses. T.P. supervised the implementation of the protocol and provided key technical assistance. A.D. proposed the original idea, asked for funding, designed the protocol, supervised its implementation and reviewed the literature.

All authors discussed the results and commented on the manuscript and take responsibility for the integrity of the work.

References

- Bertelsmann, F.W., Heimans, J.J., Weber, E.J., van der Veen, E.A., Schouten, J.A. (1985). Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48, 686–690.
- 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* 88, 173–181.
- Chakour, M.C., Gibson, S.J., Bradbeer, M., Helme, R.D. (1996). The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 64, 143–152.
- Chao, C.C., Hsieh, S.T., Chiu, M.J., Tseng, M.T., Chang, Y.C. (2007). Effects of aging on contact heat-evoked potentials: The physiological assessment of thermal perception. *Muscle Nerve* 36, 30–38.
- Chapman, W.P., Jones, C.M. (1944). Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *J Clin Invest* 23, 81–91.
- Cole, L.J., Farrell, M.J., Gibson, S.J., Egan, G.F. (2010). Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging* 31, 494–503.
- Cruccu, G., Romaniello, A., Amantini, A., Lombardi, M., Innocenti, P., Manfredi, M. (1999). Assessment of trigeminal small-fiber function: Brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve* 22, 508–516.
- Dorfman, L.J., Bosley, T.M. (1979). Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology* 29, 38–44.
- Drac, H., Babiuch, M., Wisniewska, W. (1991). Morphological and biochemical changes in peripheral nerves with aging. *Neuropatol Pol* 29, 49–67.
- Dufour, A., Candas, V. (2007). Ageing and thermal responses during passive heat exposure: Sweating and sensory aspects. *Eur J Appl Physiol* 100, 19–26.
- Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Ness, T.J. (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 101, 155–165.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., Maugeire, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* 8, 3785–3789.
- Gibson, S.J., Farrell, M. (2004). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 20, 227–239.
- Gibson, S.J., Helme, R.D. (2001). Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 17, 433–456. v-vi.
- Gibson, S.J., Katz, B., Corran, T.M., Farrell, M.J., Helme, R.D. (1994). Pain in older persons. *Disabil Rehabil* 16, 127–139.
- Gibson, S.J., LeVasseur, S.A., Helme, R.D. (1991). Cerebral event-related responses induced by CO₂ laser stimulation in subjects suffering from cervico-brachial syndrome. *Pain* 47, 173–182.
- Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J., Casey, K.L. (2005). Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: A contact heat evoked potential analysis. *Pain* 115, 238–247.
- Guergova, S., Dufour, A. (2011). Thermal sensitivity in the elderly: A review. *Ageing Res Rev* 10, 80–92.
- Harkins, S.W., Chapman, C.R. (1976). Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men. *Pain* 2, 253–264.
- Healey, M.K., Campbell, K.L., Hasher, L. (2008). Cognitive aging and increased distractibility: Costs and potential benefits. *Prog Brain Res* 169, 353–363.
- Jacobs, J.M., Love, S. (1985). Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain* 108(Pt 4), 897–924.
- Jensen, R., Rasmussen, B.K., Pedersen, B., Lous, I., Olesen, J. (1992). Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain* 48, 197–203.
- Kanda, T., Tsukagoshi, H., Oda, M., Miyamoto, K., Tanabe, H. (1991). Morphological changes in unmyelinated nerve fibres in the sural nerve with age. *Brain* 114(Pt 1B), 585–599.
- Kane, M.J., Engle, R.W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: Limits on long-term memory retrieval. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 26, 336–358.
- Katzman, R., Rowe, J.W. (1992). *Principles of Geriatric Neurology* (Philadelphia, PA: Davis).
- Kelly, K.G., Cook, T., Backonja, M.M. (2005). Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 32, 179–184.
- Kenshalo, D.R., Sr. (1986). Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol* 41, 732–742.
- Klem, G.H., Luders, H.O., Jasper, H.H., Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 3–6.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S., Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 23, 506–510.
- Lautenbacher, S., 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.
- Lautenbacher, S., Strian, F. (1991). Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Funct Neurol* 6, 129–135.
- Lawlis, G.F., Cuenca, R., Selby, D., McCoy, C.E. (1989). The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine (Phila Pa 1976)* 14, 511–516.
- Lehmann, J. (1986). [Age-related changes in peripheral nerves]. *Zentralbl Allg Pathol* 131, 219–227.
- Marty, M., Blotman, F., Avouac, B., Rozenberg, S., Valat, J.P. (1998). Validation of the French version of the Dallas Pain Questionnaire in chronic low back pain patients. *Rev Rhum Engl Ed* 65, 126–134.
- Meliala, A., Gibson, S.J., Helme, R.D. The effect of stimulation site on the detection and pain thresholds in young and older adults. 9th IASP World Congress on Pain, Vienna, Austria; 1999.
- Moriyama, H., Amano, K., Itoh, M., Shimada, K., Otsuka, N. (2007). Morphometric aspects of peripheral nerves in adults and the elderly. *J Peripher Nerv Syst* 12, 205–209.
- Mouraux, A., Plaghki, L. (2007). Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience* 150, 72–81.
- Namer, B. (2009). Age related changes in human C-fiber function. *Neurosci Lett* 470, 185–187.
- Ochoa, J., Mair, W.G. (1969). The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 13, 197–216.
- Pickering, G., Jourdan, D., Eschaliere, A., Dubray, C. (2002). Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 48, 112–118.
- Sato, A., Sato, Y., Suzuki, H. (1985). Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves. *Neurosci Lett* 53, 15–20.
- Schmelz, M. (2011). Neuronal sensitivity of the skin. *Eur J Dermatol* 21(Suppl 2), 43–47.
- Sharma, A.K., Thomas, P.K. (1975). Peripheral nerve regeneration in experimental diabetes. *J Neurol Sci* 24, 417–424.
- Tran, T.D., Lam, K., Hoshiyama, M., Kakigi, R. (2001). A new method for measuring the conduction velocities of Abeta-, Adelta- and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Lett* 301, 187–190.
- Tremblay, N., Allard, N., Veillette, Y. Effect of age on pain perception: Preliminary results. 7th IASP World Congress on Pain; 1993.
- Truini, A., Galeotti, F., Romaniello, A., Virtuoso, M., Iannetti, G.D., Cruccu, G. (2005). Laser-evoked potentials: Normative values. *Clin Neurophysiol* 116, 821–826.
- Verdu, 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.
- Washington, J.W., Henderson, W.M., Ellington, J.J., Jenkins, T.M., Evans, J.J. (2008). Analysis of perfluorinated carboxylic acids in soils II: Optimization of chromatography and extraction. *J Chromatogr A* 1181, 21–32.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., Naka, D. (1999). Effects of distraction on pain perception: Magneto- and electro-encephalographic studies. *Brain Res Cogn Brain Res* 8, 73–76.



Age-related decrease in sensitivity to electrical stimulation is unrelated to skin conductance: An evoked potentials study



J. Kemp^{a,*}, O. Després^a, T. Pebayle^b, A. Dufour^{a,b}

^aLaboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR 7364 – Uds – CNRS, 21 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France

^bCentre d'Investigations Neurocognitives et Neurophysiologiques, UMS 3489 – Uds – CNRS, 21 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 15 August 2013

Available online 23 September 2013

Keywords:

Aging

Somatosensitivity

Electrical stimulations

Setpoint intensity

Received intensity

Skin conductance

Evoked potentials

HIGHLIGHTS

- Findings regarding the effect of age on electrical somatosensory thresholds lack consistency.
- Dry skin, common in older adults, may account for these discrepancies.
- Age-related decreases in electrical somatosensory perception cannot be attributed to lowered skin hydration in the elderly.

ABSTRACT

Objective: With aging, skin is likely to become less hydrated, thereby increasing its resistance to electrical current. This, rather than sensorial/perceptual differences *per se*, may be the primary cause of differences between younger and older adults in somatosensory perception in response to electrical stimuli.

Methods: To assess whether aging alters the perception of electrical stimulation, we compared the perceived intensity of electrical stimuli in younger and older subjects, considering both setpoint intensities and the actual intensities of the current passing through subjects' skin. This resulted in reliable information about electrical somatosensory perception in both groups at equivalent received amounts of current. Somatosensory evoked potentials (SEPs) enabled the objective evaluation of somatosensitivity in both groups.

Results: At equivalent received intensities, the mean ratings were significantly lower in older than in younger subjects. SEPs confirmed these results, with older adults having longer latencies and reduced amplitudes.

Conclusions: Our results suggest that age-related decreases in somatosensitivity to electrical stimuli are not due to cutaneous physiological changes.

Significance: Age-related increases in electrical somatosensory and pain thresholds seem to be more attributable to dysfunctions of the peripheral and/or central nervous system, than to non-optimal activation of somatosensory receptors/nerve fibers due to cutaneous physiological changes.

© 2013 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Aging is associated with modifications in somatosensitivity, with overall age-related increases in detection thresholds for mechanical, thermal and electrical stimuli, (e.g., Dufour and Candas, 2007; Lautenbacher et al., 2005; Leong et al., 2010; Lin et al., 2005; Takekuma et al., 2000; Teranaka et al., 2008). Pain perception has also been shown to change during aging, especially in response to thermal and mechanically induced pain, with the

former decreasing (Chakour et al., 1996; Chapman and Jones, 1944; Gibson et al., 1991; Lariviere et al., 2007) and the latter increasing (Lautenbacher et al., 2005; Pickering et al., 2002) with advanced age. Findings regarding electrical pain thresholds, however, are less consistent, since some studies found no age-related changes e.g., (Lucantoni et al., 1997; Meliala et al., 1999; Mylius et al., 2008), whereas others observed reduced (e.g., Helme et al., 2002; Neri and Agazzani, 1984; Tucker et al., 1989) or enhanced (e.g., (Collins and Stone, 1966) electrical pain perception in the elderly.

Among the factors that may account for these inconsistencies is the way in which the electrical current is conducted into and through the human body. The human body is naturally resistant to current flow, with more than 99% of this resistance within the

* Corresponding author. Address: Université de Strasbourg, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, 21 rue Becquerel, Strasbourg, France. Tel.: +33 388106744; fax: +33 388106245.

E-mail address: j.kemp@unistra.fr (J. Kemp).

skin (Fish and Geddes, 2009). With aging, however, the skin undergoes progressive structural and physiological changes, including a reduction in the number of small blood vessels, sweat and sebaceous glands, as well as of lipid production (Denda et al., 1993; Hurlow and Bliss, 2011). These age-related modifications are likely to result in decreased transepidermal water loss, which also occurs in the elderly (Conti et al., 1995). Moreover, dry skin is more common in older than in younger adults, being observed in 29.5–58.3% of older individuals (Gilchrest, 1999; Smith et al., 2002a, b). Skin has also been shown to become thinner with age (Procacci et al., 1970), a finding linked to the diminished skin hydration in the elderly (Boisnic and Branchet, 2005).

Hydration has been associated with skin conductance (Blank and Finesinger, 1946; Thomas and Korr, 1957), in that wet skin resistance may only be 300–500 Ω , whereas dry skin typically has a resistance to current flow of about 400,000 Ω (Salvendy, 2012), thereby lowering the amount of current flowing at any given voltage through the skin. Thus, at equal setpoint currents, differences in skin hydration and hence in skin conductance may alter the intensity of the received electrical stimulation between subjects or even within one subject at different assessments. Not controlling for skin resistance may prevent reliable information being obtained about the potential effects of age on electrical pain perception, and observed differences in intensity ratings of electrical stimuli may be interpreted erroneously. Thus, since skin hydration is lower in older than in younger adults, decreased electrical pain perception in the elderly may not reflect perceptual differences *per se*. That is, the properties of skin in elderly adults may reduce the amount of current received, making electrical stimulation less intense. To assess whether aging actually alters the perception of electrical stimulation, we investigated psychophysical measures of sensitivity (experiment 1) and somatosensory evoked potentials (SEPs; experiment 2) in younger and older healthy volunteers. Subjects were asked to rate electrical stimulations on a computerized visual analogue scale (VAS). We analyzed intensity ratings relative to setpoint intensities, as well as to the actual amount of current passing through the skin. This resulted in reliable information about electrical somatosensory perception in both groups at equivalent received amounts of current. SEPs elicited by electrical stimulations enabled the objective evaluation of somatosensitivity in both groups.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

We enrolled 30 younger (19 females, 11 males, age range = 20–29 years, mean age, 24.8 ± 2.5 years) and 28 older (11 females, 17 males, age range = 61–73 years, mean age, 65.4 ± 4.5 years) volunteers. Subjects were excluded if they presented conditions that could affect somatosensory and/or pain perception, such as diabetes or neuropathological diseases. All subjects were right-handed. All participants were paid and provided written, informed consent prior to participation, in accordance with the guidelines of the local Ethics Committee, which approved the study. The study was in line with the Declaration of Helsinki protocols.

2.2. Experimental design

All tests were performed while the subjects were sitting comfortably in a quiet room. Each subject participated in two experimental sessions: psychophysical measures (experiment 1) and evoked potentials (experiment 2), with a resting period of 20 min between the sessions. The order of the experiments was counter-balanced across subjects. The entire experiment did not exceed

2 h. The older individuals also completed the French version (Marty et al., 1998) of the Dallas Pain Questionnaire (Lawlis et al., 1989) to exclude subjects suffering from chronic and/or acute pain. This self-report pain questionnaire comprises 16 questions that explore the impact of pain on 4 dimensions: daily activities (7 questions), work and leisure (3 questions), anxiety/depression (3 questions), social activities (3 questions). Each item is rated by the patient using a VAS that has 0% with words such as “no pain” or “not at all” at one end and 100% with words such as “all the time” at the other end. Each scale is divided in five to eight segments which are assigned a value from 0 to 7. Subjects with scores higher than 1 at one of the questions were excluded; this cutoff is based on Lawlis et al.’s initial comparison of pain patients and healthy adults.

2.2.1. Experiment 1: psychophysical measures

2.2.1.1. Test stimuli. Transcutaneous electrical stimulations were administered onto the dorsum of the non-dominant (left) hand using a planar concentric electrode assembly, consisting of a central metal cathode (i.e., acupuncture needle, penetrating the skin by 0, 2 mm) and an external anode ring (diameter = 5 mm) providing a stimulation area of 19.6 mm². This stimulation system was first devised (Katsarava et al., 2006) to activate A δ -fibers alone, but others have reported less activation selectivity of this system (de Tommaso et al., 2011; Perchet et al., 2012). Subjects held the stimulator probe themselves and were asked to move the stimulator to a neighboring cutaneous region after each stimulation. The stimuli consisted of continuous electric current lasting 50 ms and intensities ranging from 200 to 2000 μ A, with 200- μ A increments (“setpoint intensities”). The maximum voltage was 60 V. Given the configuration of our electrodes (cathode needle in the center of a concentric anode), no electrode gel was used to reduce skin resistance in order to avoid creating a conductive bridge between electrodes. Moreover, the use of gel would not have allowed to assume with certainty an equalization of skin conductance, and hence of identical received stimulus intensities across subjects. To circumvent this problem of potential differences in skin conductance (and hence in stimulus intensities) likely to distort the results, the current that actually passed through the skin was sent to a resistor by means of a “current mirror” circuit. The microcontroller of the stimulator thereby measured the voltage of this resistor and calculated the exact current passing through the skin of each subject (“received intensity”) at each setpoint intensity. To analyze pain ratings as a function of the received intensity, ten intensity ranges were defined.

2.2.1.2. Experimental procedure. After each stimulation, the subjects were asked to rate the perceived stimulus intensity by moving, with their dominant (non-stimulated) hand, a cursor on a computerized VAS. Given the observed misuse of the classical pain-VAS (ranging from “no pain” to “unbearable pain” in experimental pain assessment (Kemp et al., 2012), the utilization of a VAS ranging from “no sensation” to “unbearable pain” appeared more appropriate. The lowest value (left end of the scale) represented “no sensation”, the highest (right end of the scale) represented “unbearable pain”, and the median point was labeled “pain threshold”. At the beginning of each trial, the cursor was placed at the “no sensation” anchor point of the VAS. The VAS was digitized into 100 units with 50 corresponding to the “pain threshold” anchor point. Each VAS subtended 18.2° of visual angle at a 70 cm distance from the computer screen.

One hundred trials (10 stimulations per setpoint intensity) were presented in a random order, with inter-stimulus intervals (ISI) varying randomly from 4 to 10 s, with steps of 2 s.

2.2.2. Experiment 2: somatosensory evoked potentials

Transcutaneous electrical stimulations were delivered to the dorsum of the non-dominant hand using the device described above (see Section 2.2.1). The application of the stimuli to the hand rather than to the face (also consisting in a frequent choice of stimulus site) lengthens the latencies of the SEP components, increasing thereby the probability to highlight differences between younger and older adults. Subjects held the stimulator probe themselves and were asked to move the stimulator to a neighboring cutaneous region after each stimulation. The intensity of the electrical stimulations was set at the highest used in experiment 1, 2000 μA . Forty-five trials were recorded, with ISIs varying randomly from 10 to 20 s, with steps of 2 s.

2.2.2.1. EEG recording. Electroencephalographs (EEG) were recorded using Ag/AgCl active electrodes (BioSemi®) mounted in an elastic cap. An electrode was placed at the Cz site according to the 10/20 system (Klem et al., 1999), with ear lobes as references (averaged offline), and sampled at a rate of 512 Hz (bandpass 0.02–500 Hz). To monitor ocular artifacts, vertical and horizontal electrooculographic potentials (EOG) were recorded from bipolar derivations using Ag/AgCl electrodes. Ocular artifact rejection and the duration of the averaging epoch ranged from 100 ms before to 1000 ms after stimulus onset. These artifacts, based on amplitude thresholds, were excluded from the analysis of any segment containing eye movements or eye blinks. After rejecting invalid trial data, analyses were performed on a mean 34 trials. We obtained NP components for electrical stimulations in 56 subjects. EP peak latencies were calculated from the onset of the stimuli. To avoid muscular artifacts in the EEG recordings, subjects were asked to concentrate on the stimulated cutaneous region and to refrain from moving.

2.3. Statistical analyses

Ratings of the perceived stimulus intensities are presented as means of the 10 trials per intensity for each subject. Analyses of variance (ANOVAs) were performed on both behavioral and SEP data. For post hoc analyses, we used the Newman–Keuls test. Statistical analysis was performed using Statistica (version 10, StatSoft, Inc.). The level of probability for statistical significance was fixed at 0.05.

3. Results

Fig. 1 shows the mean received intensity at each setpoint intensity. Analysis showed that the received intensity was lower than the setpoint intensity, with even the smallest difference between received and setpoint intensities (i.e., for the 200 μA setpoint) reaching statistical significance, $t_{[57]} = -8.28$; $p < 0.001$, and differences increasing as function setpoint intensity increased. These disparities were similar in both age groups, as revealed by the absence of an interaction between age and received stimulation intensities, $F_{[9,504]} = 1.66$; $p = 0.2$. In other words, the mean received intensities were similar in both groups.

Among the 100 stimulations, the number of trials in which the maximum voltage has been reached did not differ significantly between younger ($m = 17.17$ times; $\text{sdm} = 15.9$) and older ($m = 16.39$ times; $\text{sdm} = 18.2$) adults, $F_{[1,56]} = 0.03$, $p = 0.86$). Table 1 shows the mean number of trials in which the maximum voltage has been attained for every setpoint intensity; between-group differences were not significant for any of the setpoint intensities (Newman–Keuls post hoc test).

Mean numerical ratings for setpoint intensities differed significantly between younger and older adults, $F_{[1,56]} = 9.26$, $p = 0.003$,

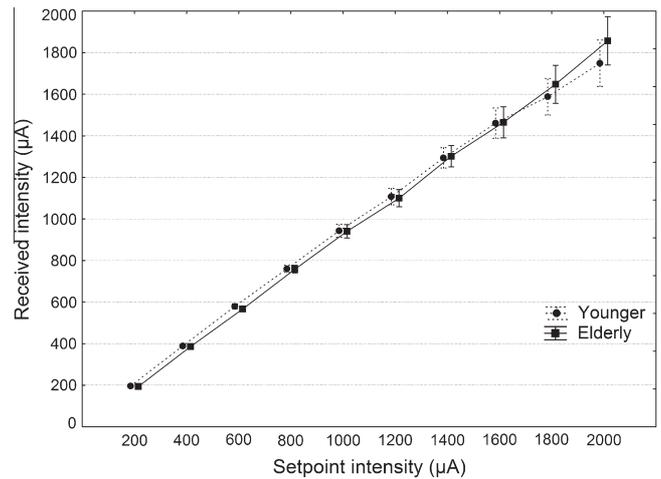


Fig. 1. Received intensities for the ten setpoint intensities (i.e., continuous electric current stimulations with intensities ranging from 200 to 2000 μA , at 200- μA increments) for younger (dashed line) and older (solid line) individuals. Error bars represent standard errors of the means.

Table 1

Mean number of trials per setpoint intensity where the maximum voltage has been attained in younger and older adults, resulting in a decreased stimulation intensity compared to the setpoint intensity.

Setpoint intensity (μA)	Mean number of trials the maximum voltage has been reached	
	Younger	Elderly
200	0.83 \pm 0.21	0.53 \pm 1.43
400	0.73 \pm 1.18	0.95 \pm 1.66
600	1.03 \pm 1.00	1.02 \pm 1.40
800	1.27 \pm 1.25	1.26 \pm 1.68
1000	1.40 \pm 1.46	1.43 \pm 2.03
1200	1.30 \pm 2.04	1.66 \pm 2.24
1400	1.77 \pm 0.36	1.09 \pm 2.16
1600	2.17 \pm 2.18	2.17 \pm 2.58
1800	2.57 \pm 2.79	2.67 \pm 2.89
2000	4.10 \pm 3.93	4.02 \pm 3.62

with lower ratings in the older ($m = 23$; $\text{sdm} = 17$) than in the younger ($m = 35$; $\text{sdm} = 22$) subjects (Fig. 2a). Between-group rating differences were statistically significant at setpoint intensities ≥ 1000 μA (Newman–Keuls posthoc test). There is no effect of gender on intensity ratings, neither in younger ($F_{[1,28]} = 0.04$, $p = 0.8$) nor in older ($F_{[1,26]} = 0.06$, $p = 0.8$) adults.

Mean ratings as a function of received intensities are shown in Fig. 2b. Ratings were significantly lower in older ($m = 24$; $\text{sdm} = 19$) than in younger ($m = 32$; $\text{sdm} = 22$), $F_{[1,44]} = 4.50$, $p = 0.04$ subjects, with between-group differences being significant only in the [1800–2000 μA] range. However, it should be noted that only 46 of the 58 subjects received stimuli at intensities in each of the 10 defined intensity ranges. Indeed, intensity ratings, in particular for the high intensity ranges (i.e., [1600–1800] and [1800–2000] μA), of 12 subjects were missing. Their skin resistance appeared to be too high to be compensated by a voltage increase so that the stimulus could not be delivered. Hence, standard errors were larger with received than with setpoint intensities, reducing statistical power. There is no effect of gender on intensity ratings, neither in younger ($F_{[1,22]} = 0.49$, $p = 0.5$) nor in older ($F_{[1,20]} = 0.14$, $p = 0.7$) adults.

Grand averages of electrical SEPs resulted in an NP complex with N2 peak latencies, suggesting the activation of fibers with high conduction speeds (i.e., myelinated A-fibers). The mean latencies of the N2 component were significantly lower in younger (mean =

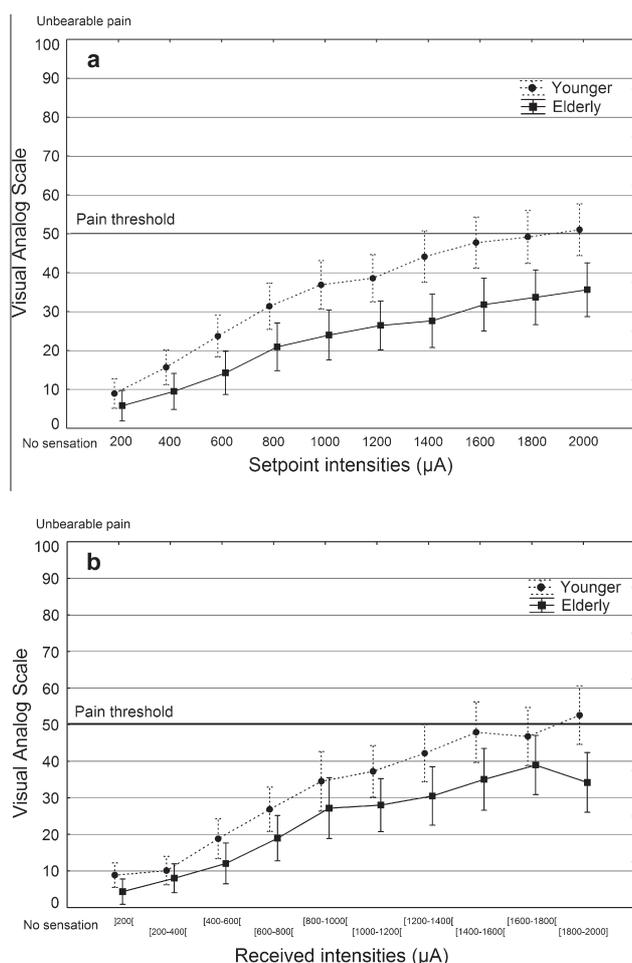


Fig. 2. Mean numerical ratings of electrical stimulations evoked by (a) setpoint intensities and (b) received intensities for younger (dashed line) and older (solid line) individuals. Error bars represent standard errors of the means.

136.5 ms, $sdm = 10.37$) than in older (mean = 155.6 ms, $sdm = 22.2$) adults, $F_{[1,54]} = 10.55$, $p = 0.002$ (Fig. 3). There is no effect of gender on N2 latencies, neither in younger ($F_{[1,28]} = 0.46$, $p = 0.5$) nor in older ($F_{[1,24]} = 0.07$, $p = 0.78$) adults. The mean N2/P2 peak-to-peak amplitude was significantly higher in younger (mean = 55.5 μV , $sdm = 18.1$) than in older (mean = 31.6 μV , $sdm = 9.7$) adults, $F_{[1,54]} = 23.76$, $p < 0.001$. There is no effect of gender on N2/P2 amplitude, neither in younger ($F_{[1,28]} = 0.68$, $p = 0.42$) nor in older ($F_{[1,24]} = 1.1$, $p = 0.3$) adults.

4. Discussion

We assessed potential age-related effects on the perception of electrical transcutaneous stimulation using psychophysical measures and SEPs, while taking inter-individual differences in skin conductance into account. Our study had two major findings.

First, we found that the mean magnitudes of the stimulus actually received by subjects were lower than the setpoint intensity at all stimulus intensities. This observation appears fundamental, especially in studies focusing on experimental assessment of electrical pain perception. Indeed, although studies may use an identical experimental procedure and the same stimulation device and intensities, not considering inter-individual differences in skin conductance may result in considerable differences in stimulus ratings owing to differences in received intensities. Measuring subjects' evaluations of setpoint rather than received intensities

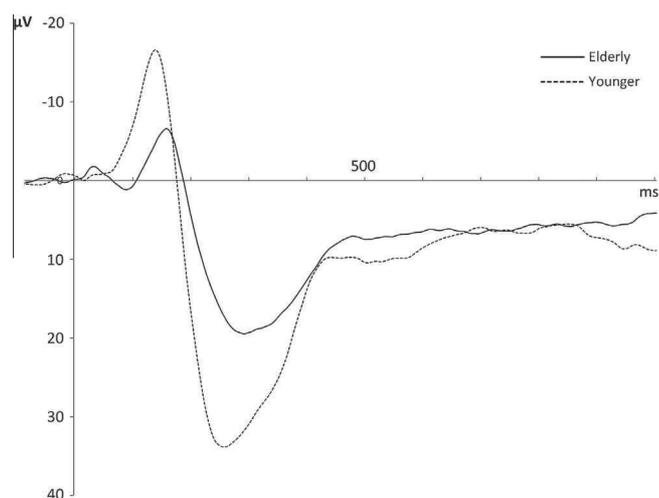


Fig. 3. Grand average of SEPs following electrical stimulations, recorded on Cz (referred to the ears) for younger (dashed line) and older (solid line) adults.

therefore may explain incongruities across experimental studies regarding the perception of electrical stimuli. To circumvent this issue, some stimulation devices can maintain electrical intensity by increasing the voltage in subjects with lower skin conductance. If the maximum voltage is not reached and the stimulation output impedance is infinite, the intensity of the stimulation (i.e., amount of current passing through subjects' skin) is identical for all participants and, consequently, one can expect an absence of differences in pain ratings across subjects. Differences in intensity ratings could hence be undoubtedly attributed to a somatosensory impairment. However, the voltage increase is limited to low skin resistances because high resistances may require adjusting the voltage to a level far beyond the legal limits in human research (i.e., 60 V in the present study). If the maximum voltage is reached, the stimulation intensity is decreased compared to the setpoint intensity, resulting unavoidably in lower pain ratings. Given that the voltage has been attained numerous times, the number of trials the received intensity corresponded to the setpoint intensity was limited. An alternative method was hence utilized for obtaining reliable information about subjects' pain perception, that is analyzing their evaluations with regards to received rather than setpoint stimulus intensities.

The second major result was that, at equivalent received electrical intensities, the observed differences in intensity ratings between the younger and the older group persist, with mean ratings of stimulation intensities being significantly lower in older than in younger subjects. This observation appears to indicate that age-related increases in somatosensory and/or pain thresholds are more attributable to real perceptual and/or sensorial differences than to cutaneous physiological changes (i.e., lowered skin hydration). The finding that skin conductance, and hence skin hydration does not seem to account for differences in intensity ratings of electrical stimulations between older and younger adults is also particularly interesting with regards to the assessment of age-effects on thermal pain perception. Indeed, lowered skin hydration is also likely to result in increased thermal energy dispersion (Procacci et al., 1970) and, in this way, to impede the sensory receptors to be activated properly. Given the often reported lower skin hydration in the elderly, the observed increase in thermal pain thresholds in older compared to younger adults (Chakour et al., 1996; Chapman and Jones, 1944; Gibson et al., 1991; Lariviere et al., 2007) might therefore be attributable to this phenomenon rather than to real perceptual and/or sensorial differences. However, the present study shows that even when controlling

for eventual differences in skin hydration between younger and older adults (due to the properties of the electrical stimulus device) the differences in the perceived stimulus intensity between both groups persist, indicating the existence of real perceptual and/or sensorial differences.

However, the conclusion regarding a real diminished electrical somatosensory and pain perception is based on subjective measures (i.e., subjects' ratings on a VAS) and its veracity may therefore be questionable. By concomitantly recording SEPs and investigating the correspondence between the psychophysical measures and SEP components, we were able to obtain objective measures of younger and older subjects' somatosensory perception. Our SEP findings confirmed our behavioral results. Cerebral responses evoked by electrical stimulations resulted, in both younger and older adults, in NP complexes with peak latencies suggesting fast-conducting A-fiber activation. However, mean latencies of the NP component as well as mean N2/P2 peak-to-peak amplitudes were significantly affected by age, with longer latencies and reduced amplitudes in the older group. This finding is in agreement with those of previous studies showing age-related modifications of N2/P2 latencies and amplitudes following electrical or thermal activation of A-fibers e.g., (Chao et al., 2007; Cruccu et al., 1999; Truini et al., 2005).

The N2P2 component measured reflects, at least partially, cognitive aspects of nociceptive processing. An alternative would have been to compare earlier pain-related evoked potentials (i.e., N20/P25) in younger and older adults. However, these early SEP components are small and need much averaging e.g., (Rossel et al., 2003; Yamasaki et al., 2000; Zanatta et al., 2012) to be reliably detected and there does not exist an experimental paradigm to optimally record both the early and later components (Rossel et al., 2003). Since the aim of the present study was to test whether the age-related increase in electrical pain thresholds is attributable to non-optimal activation of somatosensory receptors/nerve fibers due to lowered skin hydration rather than to a real perceptual decline, and not to determine the origin of this age-related modifications, we opted for the paradigm requiring less painful stimuli to be delivered to participants while obtaining clearly identifiable evoked potentials.

Taken together, our results suggest foremost that somatosensitivity and pain perception to electrical stimuli is affected by age, with older adults becoming less sensitive, and that this decrease is not due to differences in skin conductance. However, the mechanism by which age affects somatosensitivity remains unclear. Functional and structural changes (e.g., Katzman and Rowe, 1992; Sato et al., 1985; Verdu et al., 2000) in nerve fibers can account for the longer latencies and amplitudes of SEPs, as well as for augmented sensorial thresholds, in older subjects. Electrical transcutaneous stimulations, however, cannot determine whether all fiber types are equally affected by age. Indeed, although the latencies of the electrical evoked potentials we observed clearly indicate that fast-conducting A-fibers are activated, it is difficult to determine whether the cerebral responses reflect the activation of A β - and/or A δ -fibers. Indeed, some studies advocated that high-intensity electrical stimulations would not elicit SEPs related to the activation of A δ -fibers (e.g., Brennum and Jensen, 1992; Dowman, 1991; Miltner et al., 1989; Niddam et al., 2000, 2001). Rather, cerebral responses related to the processing of A δ -fiber input may be inhibited by the processing of faster-conducting and thus preceding non-nociceptive A β -fiber input. Yet, more recently, a concentric planar electrode has been designed to activate nociceptive A δ -fibers while avoiding concomitant activation of non-nociceptive A β -fibers (Katsarava et al., 2006). Depolarization would be limited to the superficial layer of the dermis containing the free nerve endings of nociceptive A δ -fibers, but would not reach A β -fibers in the deeper layers. Others have reported, however, that this device

does not selectively activate A δ -fibers, but co-excites A β -fibers (de Tommaso et al., 2011; Perchet et al., 2012). Conflicting electrophysiological results have also been reported, since some studies have suggested that concurrent activation of A β -fibers must be avoided for A δ -fiber nociceptive input to elicit ERPs (Perchet et al., 2012), while others found opposite results (Mouraux and Plaghki, 2007). Our results are consistent with others showing overall electrical perception thresholds to be higher in older than in younger adults (e.g., Katims et al., 1987; Leong et al., 2010; Takekuma et al., 2000), although they did not necessarily control for potential between-group differences in skin resistance.

In summary, our findings appear to indicate that age-related increases in somatosensory and pain thresholds are more attributable to dysfunctions of the peripheral and/or central nervous system, than to non-optimal activation of somatosensory receptors and/or nerve fibers due to cutaneous physiological changes.

5. Disclosure

The authors declare that they do not have any conflict of interest related to the content of this paper.

References

- Blank IH, Finesinger JE. Electrical resistance of the skin; effect of size of electrodes, exercise and cutaneous hydration. *Arch Neurol Psychiatry* 1946;56:544–57.
- Boisnic S, Branchet MC. Vieillessement cutané chronologique cutaneous chronologic aging. *EMC-Dermatologie Cosmétique* 2005;2:232–41.
- Brennum J, Jensen TS. Relationship between vertex potentials and magnitude of pre-pain and pain sensations evoked by electrical skin stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82:387–90.
- Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 1996;64:143–52.
- Chao CC, Hsieh ST, Chiu MJ, Tseng MT, Chang YC. Effects of aging on contact heat-evoked potentials: the physiological assessment of thermal perception. *Muscle Nerve* 2007;36:30–8.
- Chapman WP, Jones CM. Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *J Clin Invest* 1944;23:81–91.
- Collins LG, Stone LA. Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. *Br J Psychiatry* 1966;112:33–5.
- Conti A, Schiavi ME, Seidenari S. Capacitance, transepidermal water loss and causal level of sebum in healthy subjects in relation to site, sex and age. *Int J Cosmetic Sci* 1995;17:77–85.
- Cruccu G, Romaniello A, Amantini A, Lombardi M, Innocenti P, Manfredi M. Assessment of trigeminal small-fiber function: brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve* 1999;22:508–16.
- de Tommaso M, Santostasi R, Devitofrancesco V, Franco G, Vecchio E, Delussi M, et al. A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs. CO₂ laser stimulation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2482–7.
- Denda M, Koyama J, Hori J, Horii I, Takahashi M, Hara M, et al. Age- and sex-dependent change in stratum corneum sphingolipids. *Arch Dermatol Res* 1993;285:415–7.
- Dowman R. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain* 1991;45:269–81.
- Dufour A, Candau V. Ageing and thermal responses during passive heat exposure: sweating and sensory aspects. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:19–26.
- Fish RM, Geddes LA. Conduction of electrical current to and through the human body: a review. *Eplasty* 2009;9:e44.
- Gibson SJ, LeVasseur SA, Helme RD. Cerebral event-related responses induced by CO₂ laser stimulation in subjects suffering from cervico-brachial syndrome. *Pain* 1991;47:173–82.
- Gilchrist BA. Aging of the skin. In: Hazzard W, editor. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York, NY: McGraw-Hill; 1999. p. 573–90.
- Helme RD, Farrell MJ, Meliala A, et al. Decreasing stimulus duration accentuates ageing differences in pain threshold. Abstracts from the 9th IASP World Congress on Pain. San Diego, CA. 2002.
- Hurlow J, Bliss DZ. Dry skin in older adults. *Geriatr Nurs* 2011;32:257–62.
- Katims JJ, Naviasky EH, Rendell MS, Ng LK, Bleecker ML. Constant current sine wave transcutaneous nerve stimulation for the evaluation of peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68:210–3.
- Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 2006;46:1511–7.
- Katzman R, Rowe JW. *Principles of geriatric neurology*. Davis Philadelphia, PA; 1992.
- Kemp J, Despres O, Dufour A. Unreliability of the visual analog scale in experimental pain assessment: a sensitivity and evoked potentials study. *Pain Physician* 2012;15:E693–9.

- Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;52(Suppl):3–6.
- Lariviere M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 2007;23:506–10.
- Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005;115:410–8.
- Lawlis G.F., Cuencas R, Selby D, McCoy C.E. The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14:511–6.
- Leong GW, Lauschke J, Rutowski SB, Waite PM. Age, gender, and side differences of cutaneous electrical perceptual threshold testing in an able-bodied population. *J Spinal Cord Med* 2010;33:249–55.
- Lin YH, Hsieh SC, Chao CC, Chang YC, Hsieh ST. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:269–81.
- Lucantoni C, Marinelli S, Refe A, Tomassini F, Gaetti R. Course of pain sensitivity in aging: pathogenetical aspects of silent cardiopathy. *Arch Gerontol Geriatr* 1997;24:281–6.
- Marty M, Blotman F, Avouac B, Rozenberg S, Valat JP. Validation of the French version of the Dallas Pain Questionnaire in chronic low back pain patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:126–34.
- Meliala A., Gibson S.J., Helme R.D. The effect of stimulation site on the detection and pain thresholds in young and older adults. Abstracts of the 9th IASP World Congress on Pain. Vienna, Austria 1999.
- Miltner W, Johnson Jr R, Braun C, Larbig W. Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain* 1989;38:303–12.
- Mouraux A, Plaghki L. Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience* 2007;150:72–81.
- Mylius V, Kunz M, Hennighausen E, Lautenbacher S, Schepelmann K. Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neurosci Lett* 2008;446:129–32.
- Neri M, Agazzani E. Aging and right–left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain* 1984;19:43–8.
- Niddam DM, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Cerebral dynamics of SEPS to non-painful and painful cutaneous electrical stimulation of the thenar and hypothenar. *Brain Topogr* 2000;13:105–14.
- Niddam DM, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Non-painful and painful surface and intramuscular electrical stimulation at the thenar and hypothenar sites: differential cerebral dynamics of early to late latency SEPs. *Brain Topogr* 2001;13:283–92.
- Perchet C, Frot M, Charmarty A, Flores C, Mazza S, Magnin M, et al. Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain* 2012;153:1244–52.
- Pickering G, Jourdan D, Eschaliier A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002;48:112–8.
- Procacci P, Bozza G, Buzzelli G, Della Corte M. The cutaneous pricking pain threshold in old age. *Gerontol Clin (Basel)* 1970;12:213–8.
- Rossel P, Arendt-Nielsen L, Niddam D, Chen AC, Drewes AM. Short latency cerebral response evoked by painful electrical stimulation applied to the human sigmoid colon and to the convergent referred somatic pain area. *Exp Brain Res* 2003;151:115–22.
- Salvendy G. *Handbook of human factors and ergonomics*. 4th ed. 2012.
- Sato A, Sato Y, Suzuki H. Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves. *Neurosci Lett* 1985;53:15–20.
- Smith DR, Atkinson R, Tang S, Yamagata Z. A survey of skin disease among patients in an Australian nursing home. *J Epidemiol* 2002a;12:336–40.
- Smith DR, Sheu HM, Hsieh FS, Lee YL, Chang SJ, Guo YL. Prevalence of skin disease among nursing home patients in southern Taiwan. *Int J Dermatol* 2002b;41:754–9.
- Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H. Age and gender differences in skin sensory threshold assessed by current perception in community-dwelling Japanese. *J Epidemiol* 2000;10:S33–8.
- Teranaka S, Shibaji T, Minakuchi S, Uematsu H. Age-related changes in oral mechanosensitivity of symptom-free subjects. *J Med Dent Sci* 2008;55:61–9.
- Thomas PE, Korr IM. Relationship between sweat gland activity and electrical resistance of the skin. *J Appl Physiol* 1957;10:505–10.
- Truini A, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, Iannetti GD, Cruccu G. Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol* 2005;116:821–6.
- Tucker MA, Andrew MF, Ogle SJ, Davison JG. Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. *Age Ageing* 1989;18:241–6.
- Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst* 2000;5:191–208.
- Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S, Hoshiyama M. Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Brain Res* 2000;9:165–75.
- Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bendini M, Saccavini M, Tamari W, et al. Pain-related somatosensory evoked potentials and functional brain magnetic resonance in the evaluation of neurologic recovery after cardiac arrest: a case study of three patients. *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med* 2012;20:22.

Age-related decline in thermal adaptation capacities: An evoked potentials study

JENNIFER KEMP,^a OLIVIER DESPRÉS,^a THIERRY PEBAYLE,^b AND ANDRÉ DUFOUR^{a,b}

^aLaboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR 7364, Université de Strasbourg, CNRS, Strasbourg, France

^bCentre d'Investigations Neurocognitives et Neurophysiologiques, UMS 3489, Université de Strasbourg, CNRS, Strasbourg, France

Abstract

Aging is associated with changes in thermosensitivity and decreases in the functionality of the autonomic thermoregulation. The underlying mechanisms are, however, not fully understood. Elderly subjects may undergo functional changes in the integration process of the thermal sensory system, especially in their thermal adaptation capacities. To verify this hypothesis, we compared thermal evoked responses in younger and older subjects exposed to thermoneutral (27°C) and warm (30°C) environments. In the warm environment, the amplitudes of thermal evoked potentials (EPs) were significantly lower in older than in younger subjects, whereas in the thermoneutral environment, the EP amplitudes were similar in both groups. These findings suggest that thermal adaptation capacities are reduced in elderly individuals, due to a dysfunction of C-fibers with aging, particularly expressed by lowered adaptation capacities to temperature variations.

Descriptors: Aging, Thermal sensitivity, Thermal adaptation, Evoked potentials

Aging is associated with a progressive decrease in thermal perception, as shown by increased thermal detection thresholds in elderly individuals (Bertelsmann, Heimans, Weber, van der Veen, & Schouten, 1985; Heft, Cooper, O'Brien, Hemp, & O'Brien, 1996; Lautenbacher & Strian, 1991; Lin, Hsieh, Chao, Chang, & Hsieh, 2005).

Although the underlying etiology of age-related changes in thermal sensitivity is not clearly understood, intrinsic structural changes in aging skin may induce physiological changes that affect the skin's ability to function as an interface between the internal and external environments (Balin & Pratt, 1989; Cerimele, Celleno, & Serri, 1990; Farage, Miller, Elsner, & Maibach, 2008; Smith, 1989). Aging is associated with reductions of up to 50–60% in the principal functions of the skin, including thermoregulation and sensory perception (Cerimele et al., 1990). Furthermore, age-related changes in the density of sensory epidermal nerve fibers may be responsible for the apparent decreases in thermal sensitivity (Besne, Descombes, & Breton, 2002; Chang, Lin, & Hsieh, 2004; Goransson, Mellgren, Lindal, & Omdal, 2004; Panoutsopoulou, Wendelschafer-Crabb, Hodges, & Kennedy, 2009) as well as the decline in transmission properties of the peripheral nervous system (Guergova & Dufour, 2011). These reductions in sensation would reflect neuronal loss as well as changes at the cellular and molecular levels, which alter sensory neuron responses (Wang & Albers, 2009).

While aging has also been reported to have no effect on thermal sensitivity (Gelber et al., 1995; Gerr & Letz, 1994; Kelly, Cook, &

Backonja, 2005), studies of autonomic thermoregulation have provided substantial, if not unequivocal, evidence for age-related decreases in functionality (for reviews, see Kenney & Munce, 2003; Van Someren, Raymann, Scherder, Daanen, & Swaab, 2002). For example, Collins, Exton-Smith, and Dore, 1981, showed that, despite having a similar mean comfort temperature, elderly individuals manipulated ambient temperature much less precisely than young subjects. Moreover, fluctuations in air temperature adjustment were significantly wider in elderly than in young subjects, as was the poor reproducibility of preferred ambient temperature in individual trials in elderly subjects (Natsume, Ogawa, Sugeno, Ohnishi, & Imai, 1992). In addition, elderly individuals showed slower adjustments to ambient temperature, which were related to higher index temperature discrimination thresholds (Collins et al., 1981). Elderly people may require a more intense thermal stimulation to elicit an appropriate behavioral response (Taylor, Allsopp, & Parkes, 1995).

Cutaneous thermal receptors play important roles in experiencing thermal sensations, as well as in autonomic thermoregulation. The respective thermal receptors are activated, and their impulses are integrated, by the thermoregulatory centers, which trigger the necessary effector mechanisms such as vasomotor activity, sweating, or shivering. A deterioration of thermal afferent pathways via cutaneous thermal receptors is likely responsible for the diminished thermoregulatory effector responses of the elderly. The finding of a link between decreased sweating rate and lowered thermal sensitivity of the skin with age suggested a relationship between the aging of thermoregulatory mechanisms and thermal sensitivity (Dufour & Candas, 2007). Similarly, age-related differences in cutaneous warm perception have been observed when subjects were placed in a hypothermic or thermoneutral state (Tochihara, Kumamoto, Lee, & Hashiguchi, 2011). Most

Address correspondence to: Jennifer Kemp, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR 7364, Université de Strasbourg, CNRS, 21 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France. E-mail: j.kemp@unistra.fr

previous studies have focused primarily on the effects of age on absolute thermal sensitivity and its link to thermal regulation. To our knowledge, dynamic aspects, such as adaptation to thermal sensation, have not been investigated to date in elderly subjects. We therefore compared thermal adaptive processes in young and elderly adults. Our objective was to evaluate the effects of aging on the responsiveness of the thermal sensory system when it is operating at higher activities. That is, while in a warm environment, the ambient temperature already triggers the afferent pathways of unmyelinated C-fibers, which will additionally be stimulated by thermal (i.e., warm) stimuli.

Consequently, we measured brain potentials in response to warm stimuli of subjects placed in a warm or thermoneutral environment. Nonpainful warm stimulations result in ultra-late evoked potentials (approximately 750–1,100 ms; (Tran, Lam, Hoshiyama, & Kakigi, 2001) associated with unmyelinated C-fibers (Granovsky, Matre, Sokolik, Lorenz, & Casey, 2005). We hypothesized that, if elderly subjects undergo functional changes in the integration process of the thermal sensory system, especially in their thermal adaptation capacities, their cerebral responses to warm stimuli should be more decreased in a warm than in a thermoneutral environment.

Experiment 1

Method

Subjects. We evaluated 18 young volunteers (9 females, 9 males, mean \pm *SD* age 21.7 ± 1.7 years) and 18 elderly volunteers (9 females, 9 males, mean \pm *SD* age 65.3 ± 3.1 years). Younger adults were recruited on the University of Strasbourg campus, older adults by the means of advertisements. None had neurological disorders or was receiving medication; participants presenting a peripheral neuropathy, signs of a skin disease, or a systemic disease with a proven effect on skin were excluded. The older individuals also completed the French version (Marty, Blotman, Avouac, Rozenberg, & Valat, 1998) of the Dallas Pain Questionnaire (Lawlis, Cuencas, Selby, & McCoy, 1989), which enabled us to exclude subjects suffering from chronic and/or acute pain. All subjects were right-handed.

Ethics Statement. All participants were paid and provided written informed consent prior to participation, in accordance with the guidelines of our local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, Besançon, Est II), which approved the study.

Thermal stimulation. Thermal stimulation was performed using an infrared laser diode (Modulight, 1,470 nm, output power: 1.5 W). The gap between the laser diode and the skin surface was 1.5 mm, resulting, given the parallel and perpendicular beam divergence (8° and 32° , respectively), in a power density of 1 W/mm² and an energy density of 50 mJ/mm² for a 50-ms stimulation. The area of the laser beam was adjusted to 0.4 mm² by means of a cover to selectively activate C-fibers. Indeed, C-fibers can preferentially be activated when very small cutaneous surfaces are stimulated (i.e., less than 1 mm²). Because C-fibers have a higher density than A δ -fibers (Messlinger, 1996; Ochoa & Mair, 1969), stimulating very small cutaneous surfaces increases the probability that only C-fibers are activated during each stimulation (Bragard, Chen, & Plaghki, 1996). With an infrared absorption coefficient (IAC) of the skin of 30 cm⁻¹ at 1,470 nm (very similar to water's IAC, the skin containing approximately 70%

water), the skin temperature increase during the stimulation is theoretically about 30°C; less in practice, due to light diffusion and thermal conduction within the skin. Twenty-five thermal stimulations were performed on the dorsum of the nondominant hand. Subjects were instructed to hold the stimulator probe and to move the beam to a neighboring cutaneous region after each stimulation to avoid heating injuries and increased thresholds of receptor activation. Subjects were asked to use a small cutaneous region for stimulation and to refrain from moving the probe during the stimulation to avoid muscular artifacts in the electroencephalographic (EEG) recordings.

EEG recording. EEGs were recorded using 32Ag/AgCl pin-type active sintered electrodes (BioSemi, Amsterdam, The Netherlands) mounted in an elastic cap, defined by the 10/20 system (Klem, Luders, Jasper, & Elger, 1999). Recorded electrode positions included Fp1, Fp2, AF3, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP9, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, PO3, PO4, O1, Oz, and O2. Digitally linked earlobe electrodes were used as reference (averaged offline). The active recording reference electrodes (common-mode signal-driven right leg [CMS-DRL]) were placed centrally, close to Cz (details of this circuitry can be found on the BioSemi website (www.biosemi.com/faq/cms&drl.htm). Signals were recorded with a BrainAmp DC amplifier (Brain Products) using Brain Vision Recorder software, at a sampling rate of 512 Hz and an online band-pass (0.1 and 100 Hz). To monitor ocular artifacts, vertical and horizontal electrooculographic (EOG) potentials were recorded from bipolar derivations using Ag/AgCl electrodes placed at the outer canthi of the eyes and above and under the left eye, respectively.

EEG data analysis. Ocular artifact rejection and duration of the averaging epoch ranged from 100 ms before to 2,000 ms after stimulus onset. These artifacts, based on amplitude threshold ($\pm 100 \mu$ V), were excluded from the analysis of any segment containing eye movements or eye blinks. After rejecting invalid trial data, analyses were performed on a mean of 22 trials. EEG data was analyzed using BrainVision Analyzer software (Version 1.05, Brain Products). To determine the P2 amplitudes and latencies, Cz was included for analysis. The peak latencies of evoked potentials were calculated from the onset of the thermal stimuli. Peak amplitude of the somatosensory evoked potential (SEP) components was defined by the method of local peak amplitude measurement (Luck, 2005), relative to the prestimulus baseline; it was then determined by the largest voltage deflection within a predetermined latency window of the grand-averaged SEP waveform. For each participant, the peaks of the SEP components were visually inspected after automatic peak detection. Peak amplitude and latency of the P2 component were determined within the 750–1,100 ms latency range (Tran et al., 2001; Truini et al., 2005). After averaging, data was filtered down to 10 Hz.

For analysis of P2 topographies, the distribution of the responses over the scalp was obtained by interpolation by spherical splines. The order of the splines was 4, and the maximal degree of the Legendre polynomials was 10. The lambda used was 10^{-5} .

Thermal measurements. Seven local skin temperatures were recorded using semiconductor sensors (KTY 11-2A, Siemens, Karlsruhe, Germany) placed on the skin surface of the forehead, right chest, right lumbar region, left upper arm, dominant hand dorsum, right external thigh, and right foot dorsum. The sensors were secured using microporous adhesive tape (Transpore, 3M).

Sublingual oral temperature (T_{or}) was measured using a disposable probe (3M Tempa-DOT, 3M Health Care) placed under the tongue while the subject performed exclusively nasal breathing for at least 5 min. These measurements were performed at the end of the 30-min adaptation period. Previous studies that have compared oral (T_{or}) to esophageal (T_{es}) and rectal temperature (T_{re}) demonstrated that, at rest, the $T_{or} - T_{es}$ difference is approximately 0.12°C (Mairiaux, Sagot, & Candas, 1983) with an optimum duration of measurement (mouth closed and only nasal breathing) equal to 7 min in ambient temperatures ranging from 24°C to 30°C (Nichols & Kucha, 1972).

Procedure. All subjects were tested over the same time period (between either 9:00–11:30 or 14:30–17:00) to avoid heat acclimation and to minimize nyctemeral influences on physiological variables. The subjects were asked not to perform strenuous exercise and to refrain from smoking and drinking alcohol the day before each trial. Each subject participated in two experimental conditions (thermoneutral and warm) while wearing only briefs (insulation 0.27 clo) in a dry climatic chamber. The order of the warm and thermoneutral conditions was counterbalanced across subjects. For the thermoneutral condition, the air and wall temperatures were regulated at $27 \pm 1^{\circ}\text{C}$, and for the warm condition, temperatures were regulated at $30 \pm 1^{\circ}\text{C}$, resulting in a thermally neutral or a warm sensation, respectively, given the clothing insulation of 0.27

clo. In both conditions, the dew point temperature was set at 14°C and the wind speed at 0.1 m/s. During the test, the subjects remained seated on a cane chair with low thermal insulation.

To obtain thermal measures, subjects were fitted with temperature sensors. Before the onset of each experimental condition (27°C or 30°C), subjects were exposed to thermoneutral ambient air (27°C) for 30 min to allow all physiological parameters to reach basal steady-state levels. At the completion of this steady-state period ($T = 0$ min), the temperatures were maintained at 27°C or were gradually adjusted over 4 min to 30°C . Subjects remained in each environment for 30 min before the beginning of the stimulation session.

Statistical analyses. We measured the peak latency of the main negative (N) and positive (P) components and their peak-to-peak amplitude. Analyses of variance (ANOVAs) were performed using a mixed design, with age as a between factor and ambient temperature (27°C vs. 30°C). Post hoc comparisons between mean EP latencies and amplitudes were performed using the Newman-Keuls test. Statistical significance was defined as a probability $\leq .05$.

Results

Figure 1 (top panel) shows the grand-average of laser evoked potentials (LEP) recorded at electrode Cz (referenced to offline

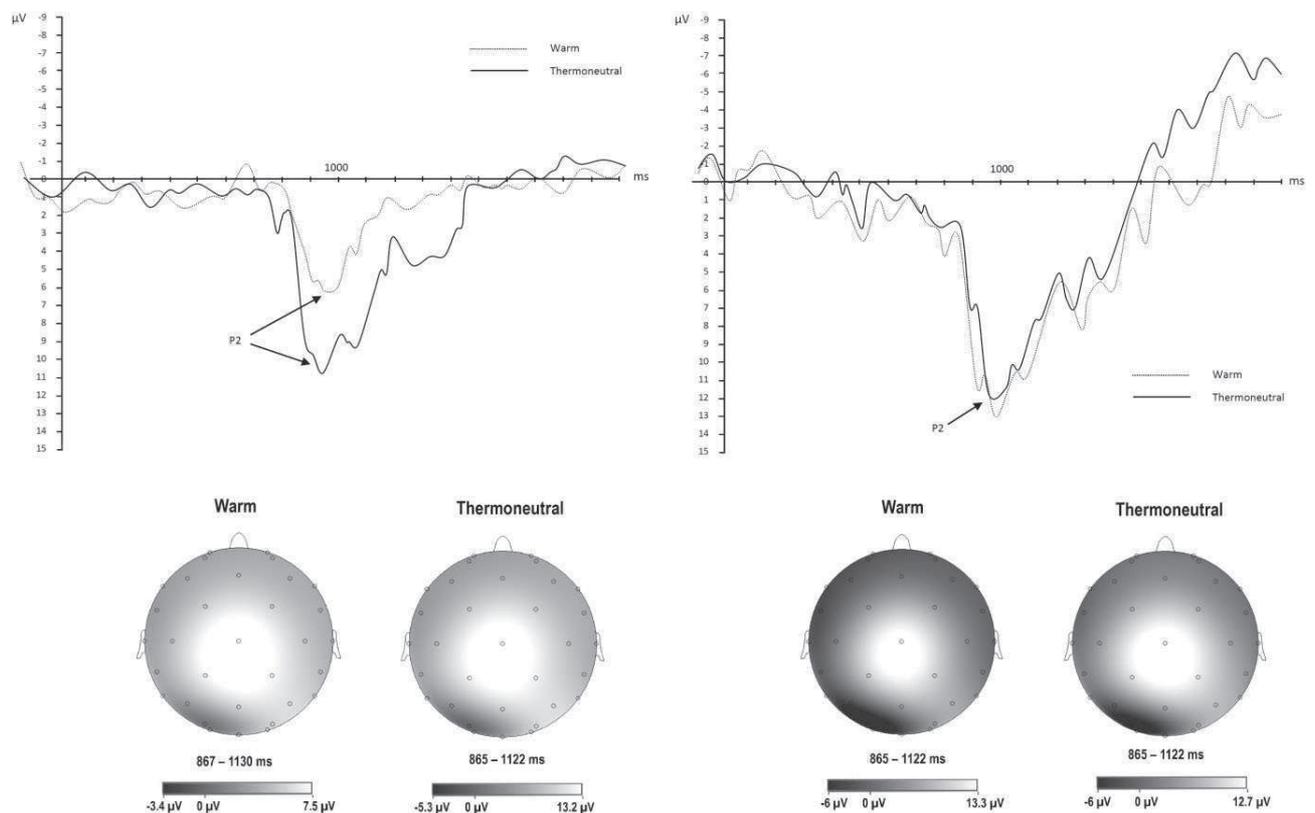


Figure 1. Top: Grand-average of thermal evoked potentials elicited by selective activation of C-fiber afferents using a small stimulated surface area (Experiment 1). LEPs recorded at electrode Cz under thermoneutral (solid line) and warm (dashed line) conditions, for elderly (left) and young (right) subjects. Electrode Cz was referenced offline to the average signal at earlobes. Bottom: Grand mean map after thermal stimulation of the left hand dorsum in a warm and a thermoneutral environment in older (left) and younger (right) participants. P2 responses are recorded with maximal amplitudes at electrode Cz.

Table 1. Mean P2 Latencies and Amplitudes in Older and Younger Adults in a Thermoneutral and a Warm Environment

	Elderly	Younger	<i>p</i>
P2 latency			
Thermoneutral	987,17 ± 177	981,25 ± 163	<i>ns</i>
Warm	979,89 ± 185	997,69 ± 184	<i>ns</i>
<i>p</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	
P2 amplitude			
Thermoneutral	11,48 ± 4,23	13,97 ± 6,21	<i>ns</i>
Warm	6,4 ± 2,15	12,81 ± 5,72	0,021
<i>p</i>	.017	<i>ns</i>	

Note. *ns* = not significant.

linked earlobes). LEPs elicited by the infrared LED stimulation resulted in ultra-late potentials (NP complex) with peak latencies in the 900–1,000 ms range, suggesting the activation of fibers with conduction speeds of around 1 m/s (i.e., C-fibers).

Analysis of the P2 topography revealed that the P2 potential was at its highest amplitude at the vertex (Figure 1, bottom panel), thereby confirming that this positivity reflects a C-fiber evoked P2.

Table 1 shows the mean latencies and amplitudes of the P2 component in older and younger adults in the thermoneutral and warm conditions. The mean latencies of the P2 peak did not differ between elderly and young subjects, $F(1,34) = 0.9$, $p = .35$, or between the warm and thermoneutral conditions in both the young ($p = .39$) and elderly ($p = .27$) groups. There exists a significant Age × Temperature interaction in NP amplitudes, $F(1,34) = 5.96$, $p = .02$. Hence, in the thermoneutral condition, young and elderly subjects showed similar NP amplitudes (13.97 μ V vs. 11.48 μ V, $p = .36$). However, NP amplitude in the elderly group was significantly lower under warm (6.4 μ V) than thermoneutral (11.48 μ V) conditions ($p = .017$) and was significantly lower in elderly than in young subjects under warm conditions ($p = .021$). In contrast, young subjects exhibited similar NP amplitudes in both the thermoneutral and warm conditions (13.97 μ V vs. 12.81 μ V, $p = .45$).

Mean local skin and body temperatures are given in Figure 2. There was no significant difference between younger and older subjects in either skin or body temperatures.

Experiment 2

The results observed in Experiment 1 do not permit the exclusion of age-related differences in cortical responses to the selective thermal activation of C-fibers in a thermoneutral environment. Statistical power has to be increased, and different methodologies must be tested before the absence of an effect can be confirmed. Indeed, before accepting the null hypothesis, certain criteria must be met, and the experimenter, before concluding an absence of an effect, has to make sure that “the experiment was a good effort to find an effect” (Frick, 1995). Consequently, we devised a second experiment, which was a replication of the thermoneutral condition of Experiment 1. A new panel of 44 subjects (22 in each group) was tested, and a different stimulation method to selectively activate C-fibers was used.

Methods

Subjects. We evaluated 22 young volunteers (11 females, 11 males, mean \pm SD age 25.3 \pm 2.3 years) and 22 elderly volunteers (11 females, 11 males, mean \pm SD age 65.1 \pm 4.5 years). None had neurological disorders or were receiving medication. All subjects were right-handed, and none had participated in Experiment 1.

Thermal stimulation. In the thermal stimulation method used in Experiment 1 (i.e., by means of the stimulation of a very small cutaneous area), although the probability of activating C-fibers at each trial was higher than the probability of activating A δ -fibers, it cannot be excluded that in some instances A δ -fibers were also activated. This may have yielded EPs in the 160–390 ms range and may have decreased the signal-to-noise ratio in the epochs averaging. The method used in the present experiment to selectively activate C-fibers takes advantage of the difference in heat threshold between A δ -fibers (being about 46°C) and C-fibers (being about

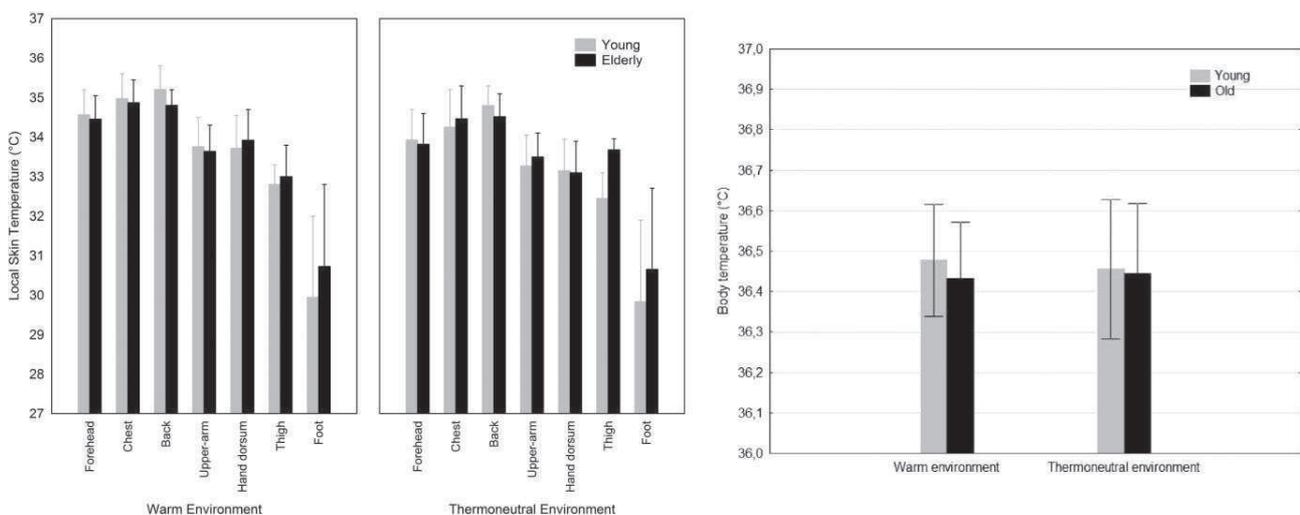


Figure 2. Mean local skin temperature (left) and body temperature (right) in warm and thermoneutral conditions, for elderly and younger subjects. Error bars represent standard errors of the mean.

40°C), with low intensity stimulation of a large surface leading to activation of C-warm receptors (Crucchi et al., 2003; Magerl, Ali, Ellrich, Meyer, & Treede, 1999). The laser beam was adjusted to a low energy density (i.e., 8 mJ/mm²; power density = 0.2 W/mm²), which yielded low thermal and nonpainful sensations. The thermal stimulation was performed using two infrared laser diodes (Modulight, 1,470 nm, output power: 20 W per diode). The gap between the laser diodes and the skin surface was 11 mm, and the area of the laser beam was adjusted to 125 mm² by the means of a cover. The duration of the stimulation was 40 ms, resulting in a skin temperature increase during the stimulation of about 5°C. The stimulation was delivered at the dorsum of the nondominant hand. Subjects themselves held the stimulator probe and were asked to move the beam to a neighboring cutaneous region after each stimulation in order to avoid heating injuries and an increase of receptors' activation thresholds. Subjects were asked to use a small cutaneous region for stimulation and to refrain from moving the probe during the stimulation to avoid muscular artifacts in the EEG recordings.

Procedure. The same EEG recording technique and the same experimental paradigm as described for the thermoneutral condition in Experiment 1 were used in the present experiment. A total of 40 thermal stimulations were delivered to each subject.

Results

Figure 3 (top panel) shows the grand-average of LEPs recorded at electrode Cz (referenced to offline linked earlobes). LEPs elicited by the infrared LED stimulation resulted in ultra-late potentials (NP complex) with peak latencies in the 900–1,000 ms range, suggesting the activation of fibers with conduction speeds of around 1 m/s (i.e., C-fibers). The mean latencies and amplitudes of the P2 peak did not differ between elderly and young subjects, $F(1,42) = 0.424$, $p = .52$ and $F(1,42) = 1.15$, $p = .29$, respectively. This confirms results of Experiment 1 in the thermoneutral condition, showing no difference in cortical responses to C-fibers activations between young and older individuals. The shorter average N2 latency in Experiment 2 compared to that recorded in

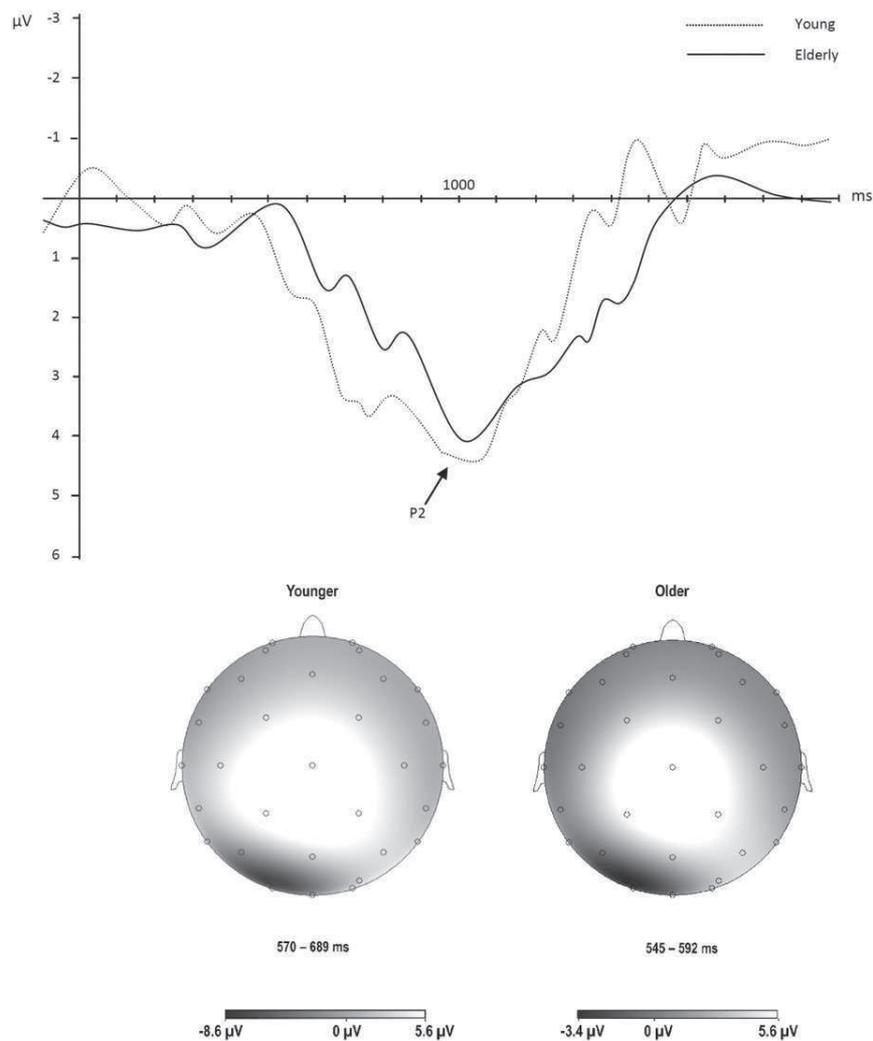


Figure 3. Top: Grand-average of thermal evoked potentials elicited by selective activation of C-fiber afferents using a lower energy density (Experiment 2). LEPs recorded at electrode Cz under the thermoneutral condition, for elderly (solid line) and young (dashed line) subjects. Electrode Cz was referenced offline to the average signal at earlobes. Bottom: Grand mean map after thermal stimulation of the left hand dorsum in younger (left) and older (right) participants. P2 responses are recorded with maximal amplitudes at electrode Cz.

Experiment 1 can be related to the difference of the stimulation surface between both experiments. Indeed, some variables are likely to modulate the composition, dispersion, and magnitude of the afferent volley, which affects central temporal and spatial summation and, therefore, the timing of activity ascending to the cerebral cortex (Granovsky et al., 2005). Laser stimulations of large skin areas must excite more C-fiber receptors than that of smaller areas, resulting consequently in shorter C-fiber-mediated potentials.

Analysis of the P2 topography revealed that the P2 potential was at its highest amplitude at the vertex (Figure 3, bottom panel), thereby confirming that this positivity reflects a C-fiber evoked P2.

Discussion

We have assessed the effects of aging on the responsiveness of the thermal sensory system when subjects are exposed to warm versus thermoneutral environments.

Our study had two major findings. First, in a slightly warm environment, 3°C above neutral ambient temperature, the cortical responses to thermal stimulation of the C-fiber afferent pathway were lower in older than in younger subjects. This may be due to the reduced thermal adaptation capacities of elderly individuals, a reduction that may result from a decrease in the adaptive mechanisms of thermoreceptors. Strigo, Carli, and Bushnell, 2000, showed that, in a warm environment, ambient temperature does not influence thermal cutaneous perception in younger adults. Our results confirm this observation, but they also show that in older adults thermal perception is modified in warm environments. A possible explanation is that the adaptation dynamic of the thermal peripheral nervous system is altered in the elderly. Indeed, the basic functioning of C-fibers in the elderly in an ambient temperature of 30°C would be higher than that in younger adults since a complete adaptation may not have been reached in the elderly. The reduction in thermal adaptation in elderly individuals is supported by findings showing that they react slower than young adults when the temperature is gradually lowered below thermoneutrality (Taylor et al., 1995) and show greater variability and less consistency in ambient temperature adjustments (Collins et al., 1981; Natsume et al., 1992). Moreover, using a quantitative sensory testing method (Tochihara et al., 2011) showed that warm thresholds were 3 to 4°C greater at 22°C than at 28°C in elderly males, whereas they were not significantly different in young participants.

The second major result is that the amplitudes and latencies of thermal evoked potentials did not differ significantly between young and elderly adults in the thermoneutral environment. While several neurophysiological and psychophysical studies of the rela-

tionship between age and small myelinated A δ -fiber function reported age-related impairment (Crucchi et al., 1999; Gibson & Helme, 2001; Truini et al., 2005), no study has shown lowered amplitudes of EPs when unmyelinated C-fibers are selectively activated. Since ultra-late LEPs are not always present in all healthy subjects (Treede, Lorenz, & Baumgartner, 2003), to ensure the reliability of our results, we used two different stimulation methods in the present study. Both experiments confirmed identical cortical responses to the activation of C-fibers between young and older adults in a thermoneutral environment. In contrast, when the thermal system operates at a nonneutral level, as seen in a warm environment (Experiment 1), the differences between young and elderly subjects were salient, accompanied by differences in cerebral responses to thermal stimuli, with elderly individuals showing lower amplitudes of evoked potentials. This suggests that dysfunction of C-fibers with aging is not expressed by modifications in activation thresholds but rather by lowered adaptation capacities to temperature variations. It might be hypothesized that attentional factors such as the level of vigilance are involved in the observed results. For instance, ultra-late LEP amplitudes have been shown to increase or decrease by attentional focus and distraction, respectively (e.g., (Qiu, Inui, Wang, Tran, & Kakigi, 2002; Valeriani et al., 2002). Normal aging is known to be associated with a decline in attention abilities (e.g., Healey, Campbell, & Hasher, 2008; Kane & Engle, 2000). However, while some studies have suggested a decline of attention abilities in a warm environment (Mackie, 1977; O'Hanlon, McGrath, & McCauley, 1974); others, in contrast, did not find an effect of thermal level (Ramsey, 1995) or increased body temperature (Colquhoun & Goldman, 1972; Ramsey, 1995) on cognitive/attentional tasks. Consequently, we don't believe that the observed difference in LEP amplitude between younger and older adults in a warm environment is solely attributable to differences in focus of attention, especially since subjects were notified of the occurrence of thermal stimulations in both conditions.

Finally, our results show that electrophysiological methods, such as evoked potentials, enable the objectification of age-related changes in thermal sensation. However, even if psychophysical and physiological studies provide consistent explanations of these modifications, mainly related to dysfunctions of peripheral receptors and nerves, the observed differences in cerebral responses between young and elderly subjects may be due, at least in part, to altered integration processes at the cerebral level. Nevertheless, although our results cannot distinguish between peripheral and cerebral age-related deficits in thermal sensation, they show that these age-related impairments are more easily revealed by investigating the dynamic (i.e., adaptive) rather than the static properties of the thermosensory system.

References

- Balin, A. K., & Pratt, L. A. (1989). Physiological consequences of human skin aging. *Cutis*, *43*, 431–436.
- Bertelsmann, F. W., Heimans, J. J., Weber, E. J., van der Veen, E. A., & Schouten, J. A. (1985). Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *48*, 686–690.
- Besne, I., Descombes, C., & Breton, L. (2002). Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Archives of Dermatology*, *138*, 1445–1450. doi: 10.1001/archderm.138.11.1445.
- Bragard, D., Chen, A. C., & Plaghki, L. (1996). Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neuroscience Letters*, *209*, 81–84.
- Cerimele, D., Celleno, L., & Serri, F. (1990). Physiological changes in ageing skin [Supplement]. *British Journal of Dermatology*, *122*, 13–20.
- Chang, Y. C., Lin, W. M., & Hsieh, S. T. (2004). Effects of aging on human skin innervation. *NeuroReport*, *15*, 149–153. doi: 10.1097/01.wnr.0000096517.69073.43
- Collins, K. J., Exton-Smith, A. N., & Dore, C. (1981). Urban hypothermia: Preferred temperature and thermal perception in old age. *British Medical Journal*, *282*, 175–177.
- Colquhoun, W. P., & Goldman, R. F. (1972). Vigilance under induced hyperthermia. *Ergonomics*, *15*, 621–632.
- Crucchi, G., Pennisi, E., Truini, A., Iannetti, G. D., Romaniello, A., Le Pera, D., . . . & Valeriani, M. (2003). Unmyelinated trigeminal pathways as

- assessed by laser stimuli in humans. *Brain*, *126*, 2246–2256. doi: 10.1093/brain/awg227
- Cruccu, G., Romaniello, A., Amantini, A., Lombardi, M., Innocenti, P., & Manfredi, M. (1999). Assessment of trigeminal small-fiber function: Brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve*, *22*, 508–516. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199904)22:4<508::AID-MUS13>3.0.CO;2-B
- Dufour, A., & Candas, V. (2007). Ageing and thermal responses during passive heat exposure: Sweating and sensory aspects. *European Journal of Applied Physiology*, *100*, 19–26. doi: 10.1007/s00421-007-0396-9
- Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clinical and Experimental Research*, *20*, 195–200. doi: 10.1007/BF03324769
- Frick, R. W. (1995). Accepting the null hypothesis. *Memory & Cognition*, *23*, 132–138.
- Gelber, D. A., Pfeifer, M. A., Broadstone, V. L., Munster, E. W., Peterson, M., Arezzo, J. C., . . . Bril, V. (1995). Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *9*, 170–176.
- Gerr, F., & Letz, R. (1994). Covariates of human peripheral nerve function: II. Vibrotactile and thermal thresholds. *Neurotoxicology and Teratology*, *16*, 105–112.
- Gibson, S. J., & Helme, R. D. (2001). Age-related differences in pain perception and report. *Clinics in Geriatric Medicine*, *17*, 433–456, v–vi.
- 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. doi: 10.1212/01.WNL.0000113732.41127.8F
- Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J., & Casey, K. L. (2005). Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: A contact heat evoked potential analysis. *Pain*, *115*, 238–247. doi: 10.1016/j.pain.2005.02.017
- Guergova, S., & Dufour, A. (2011). Thermal sensitivity in the elderly: A review. *Ageing Research Reviews*, *10*, 80–92. doi: 10.1016/j.arr.2010.04.009
- Healey, M. K., Campbell, K. L., & Hasher, L. (2008). Cognitive aging and increased distractibility: Costs and potential benefits. *Progress in Brain Research*, *169*, 353–363. doi: 10.1016/S0079-6123(07)00022-2
- 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. *Ageing*, *8*, 35–41.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: Limits on long-term memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *26*, 336–358. doi: 10.1037/0278-7393.26.2.336
- Kelly, K. G., Cook, T., & Backonja, M. M. (2005). Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle and Nerve*, *32*, 179–184. doi: 10.1002/mus.20355
- Kenney, W. L., & Munce, T. A. (2003). Invited review: Aging and human temperature regulation. *Journal of Applied Physiology*, *95*, 2598–2603. doi: 10.1152/jappphysiol.00202.2003
- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology [Supplement]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *52*, 3–6.
- Lautenbacher, S., & Strian, F. (1991). Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Functional Neurology*, *6*, 129–135.
- Lawlis, G. F., Cuencas, R., Selby, D., & McCoy, C. E. (1989). The development of the Dallas Pain Questionnaire. An assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine*, *14*, 511–516.
- 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. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *10*, 269–281. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10305.x
- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Mackie, R. R. (1977). *Vigilance: Theory, operational performance and physiological correlates*. New York, NY: Plenum Press.
- Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R., & Treede, R. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain*, *82*, 127–137.
- Mairiaux, P., Sagot, J. C., & Candas, V. (1983). Oral temperature as an index of core temperature during heat transients. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *50*, 331–341.
- Marty, M., Blotman, F., Avouac, B., Rozenberg, S., & Valat, J. P. (1998). Validation of the French version of the Dallas Pain Questionnaire in chronic low back pain patients [English edition]. *Revue du rhumatisme*, *65*, 126–134.
- Messlinger, K. (1996). Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Progress in Brain Research*, *113*, 273–298.
- Natsume, K., Ogawa, T., Sugeno, J., Ohnishi, N., & Imai, K. (1992). Preferred ambient temperature for old and young men in summer and winter. *International Journal of Biometeorology*, *36*, 1–4.
- Nichols, G. A., & Kucha, D. H. (1972). Taking adult temperatures: Oral measurements. *American Journal of Nursing*, *72*, 1090–1093.
- Ochoa, J., & Mair, W. G. (1969). The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathology*, *13*, 197–216.
- O'Hanlon, J. F., McGrath, J. J., & McCauley, M. E. (1974). Body temperature and temporal acuity. *Journal of Experimental Psychology*, *102*, 788–794.
- Panoutoupoulou, I. G., Wendelschafer-Crabb, G., Hodges, J. S., & Kennedy, W. R. (2009). Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: A comparative study. *Neurology*, *72*, 1205–1210. doi: 10.1212/01.wnl.0000340984.74563.1c
- Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T. D., & Kakigi, R. (2002). Effects of attention, distraction and sleep on CO₂ laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clinical Neurophysiology*, *113*, 1579–1585.
- Ramsey, J. D. (1995). Task performance in heat: A review. *Ergonomics*, *38*, 154–165. doi: 10.1080/00140139508925092
- Smith, L. (1989). Histopathologic characteristics and ultrastructure of aging skin. *Cutis*, *43*, 414–424.
- Strigo, I. A., Carli, F., & Bushnell, M. C. (2000). Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology*, *92*, 699–707.
- Taylor, N. A., Allsopp, N. K., & Parkes, D. G. (1995). Preferred room temperature of young vs aged males: The influence of thermal sensation, thermal comfort, and affect. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *50*, M216–M221. doi: 10.1093/gerona/50A.4.M216
- Tochihara, Y., Kumamoto, T., Lee, J. Y., & Hashiguchi, N. (2011). Age-related differences in cutaneous warm sensation thresholds of human males in thermoneutral and cool environments. *Journal of Thermal Biology*, *36*, 105–111. doi: 10.1016/j.jtherbio.2010.11.007
- Tran, T. D., Lam, K., Hoshiyama, M., & Kakigi, R. (2001). A new method for measuring the conduction velocities of A beta-, A delta- and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neuroscience Letters*, *301*, 187–190.
- Treede, R. D., Lorenz, J., & Baumgartner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, *33*, 303–314. doi: 10.1016/j.neucli.2003.10.009
- Truini, A., Galeotti, F., Romaniello, A., Virtuoso, M., Iannetti, G. D., & Cruccu, G. (2005). Laser-evoked potentials: Normative values. *Clinical Neurophysiology*, *116*, 821–826. doi: 10.1016/j.clinph.2004.10.004
- Valeriani, M., Restuccia, D., Le Pera, D., De Armas, L., Maiese, T., & Tonali, P. (2002). Attention-related modifications of ultra-late CO₂ laser evoked potentials to human trigeminal nerve stimulation. *Neuroscience Letters*, *329*, 329–333.
- Van Someren, E. J., Raymann, R. J., Scherder, E. J., Daanen, H. A., & Swaab, D. F. (2002). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: Mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews*, *1*, 721–778.
- Wang, S., & Albers, K. M. (2009). Behavioral and cellular level changes in the aging somatosensory system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*, 745–749. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04011.x

(RECEIVED April 4, 2013; ACCEPTED January 17, 2014)

DOULEUR ET VIEILLISSEMENT : EXPLORATION ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DES SOUS-JACENTS PÉRIPHÉRIQUES ET CENTRAUX

Résumé

Le vieillissement non-pathologique s'accompagne fréquemment de changements de la perception de la douleur, avec notamment l'occurrence de douleurs chroniques et des modifications des seuils de douleur. L'objectif de ce travail de thèse était de déterminer les mécanismes sous-jacents à ces changements. Nous nous sommes basés sur l'étude de deux indicateurs complémentaires : des données psychophysiques, par l'intermédiaire de jugements perceptifs, et des mesures électrophysiologiques. Nos premiers tests ont confirmé une diminution de douleur perçue chez les séniors par rapport aux jeunes adultes. Une série de 4 expérimentations nous a ensuite permis de montrer que l'augmentation du seuil de douleur chez les séniors avait à la fois une origine périphérique (i.e., atteinte des fibres sensorielles) et centrale (i.e., modification cérébrale). Au niveau périphérique, nous avons montré que seules les fibres myélinisées (fibres A δ) semblent altérées par le vieillissement. Au niveau central, nos résultats vont dans le sens d'un seuil de douleur augmenté en raison d'un déficit d'allocation de l'attention à la stimulation chez les séniors.

Mots clés : vieillissement non-pathologique, perception de la douleur, fibres sensorielles périphériques

Résumé en anglais

Non-pathological ageing is often associated with changes in pain perception and especially with the occurrence of chronic pain and changes in pain thresholds. The aim of this thesis was to determine the underlying mechanisms of these changes. We analyzed two complementary indicators: psychophysical data, by the means of perceptual judgments, and electrophysiological measurements. Our first tests confirmed a decrease of older subjects' perceived pain, compared to that of younger adults. A series of 4 experiments further allowed us to show that the increase in older adults' pain threshold has both a peripheral (i.e., impairment of peripheral sensory fibers) and a central (i.e., modifications at a cerebral level) origin. At the peripheral level, we found that only myelinated fibers (i.e., A δ fibers) seem to be affected by ageing. At a central level, our results indicate that the increase in pain thresholds is due to difficulties in allocating attentional resources to the stimulation in the elderly.

Key words: non-pathological ageing, pain perception, peripheral sensory fibers