

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

**Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (UMR7364)**

**Équipe 4 : Neuropsychologie et Neurophysiologie du vieillissement normal et pathologique**

**THÈSE** présentée par :

**Julia DEVANNE**

soutenue le : **13 décembre 2023**

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

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences**

**Implication de la microcirculation cutanée locale dans les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur associée au vieillissement**

**THÈSE dirigée par :**

**Mr DUFOUR André**

Professeur, université de Strasbourg

**THÈSE co-encadrée par :**

**Mme LITHFOUS Ségolène**

Docteur, université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Mme TORTA Diana**

Professeur, université de Louvain, Belgique

**Mr MAILLARD Louis**

Professeur, université de Lorraine

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Mr POISBEAU Pierrick**

Professeur, université de Strasbourg

## **Remerciements :**

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, le professeur André Dufour, ainsi qu'à ma co-encadrante, Ségolène Lithfous, pour leur encadrement bienveillant tout au long de cette aventure. Leur expertise, leur disponibilité et leur précieux conseils ont été essentiels pour la réalisation de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers les membres de mon jury, le Pr. Diana Torta, le Pr. Louis Maillard et le Pr. Pierrick Poisbeau, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en consacrant leur temps et leur attention à l'étude de mon travail.

Un merci tout particulier à mon collègue Olivier Després, dont l'entraide, la bonne humeur, l'empathie et le soutien sans faille ont été une source d'encouragement et de réconfort durant les moments tant faciles que difficiles.

Je tiens également à exprimer ma sincère gratitude envers Thierry. J'admire sa capacité de travail et son expertise dans de nombreux domaines, ainsi que son énergie et sa gentillesse.

Je souhaite également adresser mes remerciements les plus chaleureux à Louise Trocmet, bien plus qu'une collègue, une véritable amie. Je lui serai éternellement reconnaissante pour sa présence, son aide, ses conseils, son écoute bienveillante et son soutien inconditionnel qui ont été d'une importance capitale, tant dans les moments de doute traversés lors de cette thèse que dans les épreuves personnelles difficiles.

Un immense merci également à Mme Christiane Dange, sans qui notre étude chez les patients diabétiques n'aurait pas été possible. Sa contribution a été d'une valeur inestimable pour l'avancement de mes travaux.

Mes remerciements vont également à tous les participants, sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour, pour leur gentillesse et leur précieuse collaboration. Particulièrement, je tiens à exprimer ma gratitude envers Monsieur Bender pour nos échanges sincères qui resteront gravés dans ma mémoire ainsi que pour sa gentillesse et sa bienveillance.

J'adresse également mes remerciements à Éliisa et lui souhaite le meilleur pour ses deux dernières années de thèse.

Mes amis méritent aussi une mention spéciale pour leur soutien infailible tout au long de cette thèse. Leur présence et leur encouragement ont été des moteurs indispensables pour mener à bien ce doctorat.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à ce projet de recherche.

## Table des matières

<b>Remerciements :</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé :</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des publications:</b> .....	<b>11</b>
<b>Communications affichées à des congrès :</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des abréviations :</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des Figures :</b> .....	<b>14</b>
<b>Liste des tableaux :</b> .....	<b>16</b>
<b>Partie 1 : INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>Chapitre 1 : La douleur</b> .....	<b>17</b>
1. Définitions .....	17
2. Les voies nociceptives ascendantes .....	19
3. Modulation endogène de la douleur : les voies descendantes de la douleur .....	29
4. Modèles expérimentaux d'évaluation de la perception de la douleur .....	33
5. Douleur et vasomotricité .....	37
<b>Chapitre 2 : La microcirculation cutanée</b> .....	<b>39</b>
1. Physiologie de la peau .....	39
2. La microcirculation cutanée .....	41
3. La thermorégulation cutanée .....	45
4. Méthode d'évaluation non invasive de la fonction microvasculaire : technique du laser Doppler... ..	50
<b>Chapitre 3 : Effet du vieillissement sur la microcirculation sanguine et la perception de la douleur</b> .....	<b>52</b>
1. Modification de la sensibilité à la douleur .....	52
2. Altération de la microcirculation sanguine avec l'âge .....	58
3. Pathologie vasculaire associée au vieillissement : le diabète .....	60
<b>Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses</b> .....	<b>70</b>
<b>Partie 2 : MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>73</b>
<b>1. Participants</b> .....	<b>73</b>
<b>2. Dispositifs expérimentaux</b> .....	<b>73</b>
2.1 Questionnaires .....	73
2.2 Les stimulations nociceptives .....	75
2.3 Mesures de la réponse vasodilatatrice cutanée à un réchauffement local .....	75
<b>3. Analyses statistiques</b> .....	<b>76</b>
<b>Partie 3 : EXPÉRIMENTATIONS</b> .....	<b>77</b>
<b>Expérience 1 : Comparaison des méthodologies pour l'étude de la tolérance à la douleur</b> .....	<b>77</b>
1. Objectif .....	77
2. Matériel et méthode .....	79
3. Résultats .....	81
4. Discussion .....	87
<b>Expérience 2 : Étude du lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur prolongée dans le vieillissement</b> .....	<b>89</b>
1. Objectif .....	89
2. Matériel et méthode .....	90
3. Résultats .....	94

4. Discussion .....	103
<b>Expérience 3 : Validation de l'implication de l'altération de la vasodilatation locale dans la réduction de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées. ....</b>	<b>106</b>
1. Objectif .....	106
2. Matériel et méthode.....	107
3. Résultats .....	111
4. Discussion .....	117
<b>Expérience 4 : Implication du flux sanguin dans la tolérance à la douleur prolongée chez des patients souffrant de diabète de type 2 sans neuropathie. ....</b>	<b>121</b>
1. Objectif .....	121
2. Matériel et méthode.....	123
3. Résultats .....	125
4. Discussion .....	132
<b>Partie 4 : DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>138</b>
<b>Conclusion et perspectives :.....</b>	<b>148</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>149</b>

## Résumé :

Le vieillissement normal s'accompagne de modifications fonctionnelles et anatomiques du système somato-sensoriel. Parmi ces modifications, les changements dans la perception de la douleur ont suscité un intérêt croissant durant ces dernières décennies. Une des raisons à cet intérêt est le risque plus élevé de développer des douleurs chroniques avec l'âge. En effet, alors que 30 % des personnes de plus de 18 ans souffrent de douleurs chroniques, il a été rapporté que cette proportion atteint 50 % chez les individus âgés de plus de 60 ans (Patel et al. 2013). Par conséquent, dans un contexte de vieillissement de la population, une meilleure compréhension des changements liés à l'âge dans la perception de la douleur représente un enjeu majeur.

Après plus de 70 ans d'études psychophysiques sur les modifications de la perception de la douleur au cours du vieillissement, il est largement admis que le seuil de douleur augmente avec l'âge. En revanche, l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur a été très peu investigué. Celle-ci semble diminuer au cours du vieillissement, mais les résultats obtenus jusqu'à présent sont relativement contradictoires.

La tolérance à la douleur est souvent évaluée au moyen de stimuli thermiques, qui déclenchent non seulement l'activation des voies nociceptives mais aussi une réponse vasomotrice. Une exposition au froid prolongé entraîne une vasoconstriction tandis qu'un réchauffement cutané provoque une vasodilatation. Or, certaines études ont montré que le système vasomoteur est impliqué dans la nociception (Arndt and Klement, 1991a; Fruhstorfer and Lindblom, 1983; Kreh et al., 1984; Kunkle, 1949). Ces travaux ont en effet montré que l'application de stimuli nociceptifs directement dans les veines, pouvait conduire à une sensation de douleur. De plus, il a également été constaté que la vasodilatation et la vasoconstriction locale lors de l'exposition du corps à une stimulation chaude ou froide pouvaient être à l'origine d'une sensation de douleur. Il a été suggéré que l'implication du système vasomoteur dans la perception de la douleur pouvait s'expliquer par la présence de nocicepteurs polymodaux sur les parois veineuses (Arndt and Klement, 1991a; Fruhstorfer and Lindblom, 1983) qui seraient connectés aux fibres sensorielles A $\delta$  (Arndt and Klement, 1991a). De surcroît, l'oxyde nitrique (NO), une substance impliquée dans la vasodilatation, jouerait également un rôle dans la douleur vasculaire (Holthusen and Arndt, 1994; Kindgen-Milles and Arndt, 1996; Meller and Gebhart, 1993; Moore et al., 1991). Ainsi, ces études mettent en évidence le rôle potentiel de la fonction vasculaire dans la nociception et ouvrent donc une nouvelle voie pour la recherche sur la

douleur chez l'homme. Cette perspective pourrait se révéler particulièrement pertinente dans le contexte du vieillissement, étant donné que l'on sait que le vieillissement est lié à des modifications tant de la perception de la douleur que de la microcirculation locale. Plus précisément, le processus de vieillissement est associé à des altérations de la réponse vasodilatatrice locale, à savoir une réduction de la capacité d'augmentation du flux sanguin en réponse au réchauffement local de la peau (Minson et al., 2002a; Sagawa et al., 1988). Toutefois, à notre connaissance, le rôle de la micro-vascularisation cutanée n'a jamais été exploré dans le contexte d'une tolérance prolongée à la douleur, en particulier chez les personnes âgées.

Ainsi, dans ce travail de thèse nous proposons d'évaluer l'effet du vieillissement normal sur la perception et la tolérance à la douleur. L'objectif de ce travail de thèse était de préciser le lien entre la vasomotricité locale et la tolérance à la douleur. De plus, nous avons cherché à déterminer si une altération de la vasodilatation locale pourrait être à l'origine d'une diminution de la tolérance à la douleur thermique chez les personnes âgées. Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle de tolérance à la douleur prolongée et avons corrélé les mesures de douleur (seuil de perception, durée de tolérance et évaluation de l'intensité de la douleur ressentie) avec les mesures de flux sanguin local obtenues à l'aide de la technique du laser Doppler.

Dans un premier temps, nous avons cherché à préciser les effets de l'âge sur la tolérance à la douleur en comparant différentes méthodologies employées dans la littérature. La première consistait en l'évaluation des seuils de tolérance à la douleur, lesquels correspondent à l'intensité maximale de la stimulation qu'une personne est capable de supporter. La seconde approche méthodologique consistait en l'évaluation de la durée de tolérance à une douleur prolongée thermique (i.e chaude et froide). Les résultats de cette étude ont confirmé une diminution de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées, mais uniquement lorsque celle-ci était évaluée au moyen d'une stimulation chaude nociceptive de longue durée. Cette altération se traduisait par un temps de résistance à la douleur plus court chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes. En revanche, le seuil de tolérance à la douleur (i.e. augmentation progressive de l'intensité de la stimulation jusqu'à ce que le sujet la juge intolérable) ne différait pas entre les sujets jeunes et âgés. La durée de la tolérance à une stimulation froide tonique ne différait pas non plus entre les deux groupes. De plus, alors qu'un effet de la modalité thermique (chaud vs froid) a été observé chez les seniors, aucun effet n'a été observé chez les jeunes.

La diminution de la tolérance à la douleur prolongée chez les seniors, en particulier lorsqu'elle est induite par la chaleur, suggère l'implication d'un mécanisme spécifiquement déclenché par l'exposition à une stimulation chaude dans cette altération. Plus précisément, nous supposons

qu'une détérioration de la vasodilatation locale avec l'âge pourrait être impliquée dans l'altération de la tolérance à la douleur chez les seniors.

Dans un second temps, nous avons procédé à l'exploration de notre hypothèse établissant un lien entre la réponse vasodilatatrice cutanée et la perception ainsi que la capacité à tolérer la douleur. Pour cela, nous avons utilisé le modèle de tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur. Nous avons mesuré les jugements de douleur, la température cutanée ainsi que le débit sanguin local de la zone de peau exposée à la stimulation chaude. Les résultats de cette étude ont montré une corrélation entre le moment où le flux sanguin augmentait et l'apparition de la douleur chez les personnes âgées, tandis que cette relation n'était pas observée chez les jeunes. De plus, la température cutanée au moment de l'apparition de la douleur était inférieure au seuil d'activation des nocicepteurs (i.e 43°C), suggérant qu'un autre facteur pourrait être à l'origine de la sensation de douleur. Nous avons donc supposé que la vasodilatation locale pourrait participer à l'apparition de la sensation de douleur chez les seniors. Cependant, comme les sujets âgés ont toléré la douleur moins longtemps que les sujets jeunes, notre protocole n'a pas permis de mesurer le débit sanguin pendant une période suffisamment longue pour établir un lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur.

Par conséquent, nous avons procédé à une troisième expérience dont l'objectif était de pallier les limites méthodologiques de l'expérience précédente dans le but de valider notre hypothèse selon laquelle il existe une corrélation entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur chez les seniors. Pour cela, nous avons constitué deux groupes de seniors ayant participé à l'étude précédente. Ceux-ci se distinguaient par leurs capacités respectivement élevées et faibles pour tolérer la douleur prolongée. Nous avons mesuré la réponse vasodilatatrice cutanée grâce à un laser Doppler durant un test de réchauffement non nociceptif local de la peau et l'avons comparée entre les groupes de jeunes adultes et de seniors ayant de bonnes et de faibles capacités de tolérance à la douleur. Nous avons également testé si le flux sanguin durant le test de réchauffement cutané local était corrélé aux jugements de douleur durant le test de tolérance réalisé à l'expérience 2. Les résultats ont mis en évidence un lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur chez les personnes âgées. En effet, nous avons observé un flux sanguin cutané plus faible chez les seniors ayant peu toléré la douleur, comparativement aux jeunes et aux seniors ayant de bonnes capacités de tolérance à la douleur. De plus, les résultats ont révélé une corrélation entre les évaluations de douleur et le flux sanguin cutané chez les participants âgés, suggérant que la réponse micro vasculaire joue un rôle dans la tolérance à la douleur et dans l'intensité de douleur perçue chez les personnes âgées.

Une quatrième expérience a été réalisée afin de confirmer le rôle de la vasodilatation locale dans la tolérance à la douleur chez des patients atteints de diabète de type 2. Cette pathologie a été choisie car elle associe des modifications de la perception douloureuse et des altérations de la micro-vascularisation. Nous avons évalué la tolérance à la douleur chez des seniors en bonne santé et chez des seniors souffrant de diabète de type 2 sans neuropathie. Nous avons également mesuré les jugements de douleur, la température cutanée ainsi que le débit sanguin local cutané de la zone exposée à la stimulation chaude. Les résultats ont révélé une altération significative de la tolérance à la douleur chez les seniors souffrant de diabète de type 2 par rapport aux seniors en bonne santé. Cette altération s'est exprimée par des temps de tolérance plus courts et des jugements de douleur plus élevés chez les patients diabétiques que les seniors en bonne santé. De plus, alors que 39% des sujets âgés sains n'ont pas toléré la douleur jusqu'à la fin du test, cette proportion était de 93% chez les patients diabétiques.

Dans les deux groupes, les sujets ont rapporté la première sensation de douleur avant même que leur température de peau n'ait atteint le seuil d'activation des nocicepteurs. Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le début de l'augmentation du flux sanguin et l'apparition de la douleur chez les sujets diabétiques, contrairement aux seniors en bonne santé. Les résultats de cette dernière expérience n'ont pas permis de valider ni de réfuter l'existence d'une relation entre les changements dans la perception de la douleur et la détérioration de la vasodilatation locale chez les seniors souffrant de diabète de type 2. Cependant, il est à noter que cette étude est, à notre connaissance, la première à montrer une altération significative de la tolérance à la douleur thermique prolongée et de l'intensité perçue de la douleur chez les individus diabétiques sans neuropathie.

En conclusion, ces travaux ont permis de confirmer le lien entre l'altération de la réponse vasodilatatrice chez les seniors et leur plus grande difficulté à résister à la douleur prolongée. Ce défaut de vasodilatation était également associé à des niveaux plus élevés de douleur. Par conséquent, il peut être supposé que l'altération de la microcirculation pourrait contribuer aux modifications de la perception thermique observées avec l'âge (Heft et al., 1996; Lautenbacher et al., 2005; Lin et al., 2005; Meh and Denislic, 1994). Ainsi, ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche sur la douleur chez l'Homme. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette relation entre les défauts de vasodilatation et les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées. Ces connaissances pourraient contribuer à une meilleure compréhension des altérations vasculaires liées à l'âge et de leurs liens avec le développement

de la douleur chronique. De plus, elles pourraient être utiles pour développer de nouvelles approches dans la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées ainsi que chez les patients présentant des altérations vasculaires.

## **Liste des publications:**

Lithfous S, Després O, Devanne J, Pebayle T, Dufour A. Preserved distraction analgesia but greater impact of pain on task performance in older adults compared with younger subjects. *Pain Med.* 2023 Jul 5;24(7):818-828. doi: 10.1093/pm/pnac207. PMID: 36571502.

Devanne J, Dufour A, Després O, Pebayle T, Lithfous S. Interaction between local blood flow and tolerance to prolonged pain in the elderly. *European Journal of Applied Physiology*, in press. DOI : 10.1007/s00421-023-05294-1.

## **Communications affichées à des congrès :**

J.Devanne, O.Despres, T.Pebayle; A.Dufour; S.Lithfous "Quelle est la part attribuable à la saillance, et non à la douleur, dans l'amplitude du potentiel évoqué N2P2 ?" 21ème Congrès annuel de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), Montpellier, France.

J.Devanne, O.Despres, T.Pebayle; A.Dufour; S.Lithfous. Implication of local skin blood flow in pain tolerance in elderly. European Pain Federation (EFIC) Congress - Pain in Europe XII, Dublin, Irlande.

J.Devanne, O.Despres, T.Pebayle; A.Dufour; S.Lithfous. Impaired pain tolerance in aging: What role for local skin blood flow? FENS Forum 2022, Paris, France.

## Liste des abréviations :

ASIC : *Acid-Sensing Ion Channel*  
ATP : *adénosine triphosphate*  
CCA : *cortex cingulaire antérieur*  
CDME : *corne dorsale de la moelle épinière*  
CGRP : *calcitonin gene-related peptide*  
CIDN : *contrôle diffus inhibiteur nociceptif*  
CPF : *cortex préfrontal*  
CPM : *modulation de la douleur conditionnée*  
CPT : *cold pressor test*  
CVC : *conductance vasculaire cutanée*  
DT2 : *diabète de type 2*  
EDHF : *facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium*  
EN : *échelle numérique*  
EV : *échelle verbale*  
EVA : *échelle visuelle analogique*  
FPQ : *Fear of Pain Questionnaire*  
GDS : *Geriatric Depression Scale*  
GRD : *ganglion de la racine dorsale*  
HTA : *hypertension artérielle*  
LASER : *Light Activation by Stimulated Emission of Radiation*  
LC : *locus coeruleus*  
LDF : *Fluxmétrie par laser Doppler*  
ME : *moelle épinière*  
NE : *norépinéphrine*  
NO : *oxyde nitrique*  
NOS : *oxyde nitrique synthase*  
PAM : *pression artérielle moyenne*  
PAG : *substance grise périaqueducule du mésencéphale*  
UP : *unité de perfusion*  
RBRV : *région bulbaire rostroventrale*  
ROCK : *Rho kinase*

RVM : *moelle allongée ventro-médiane*

S1 : *cortex somatosensoriel primaire*

S2 : *cortex somatosensoriel secondaire*

FSL : *Flux sanguin cutané local*

SRD : *subnucleus reticularis dorsalis*

TRP : *transient receptor potential*

## Liste des Figures :

- ❖ Figure 1. Représentation de la voie ascendante de la douleur.
- ❖ Figure 2. Canaux TRP thermosensibles. Ca<sup>2+</sup> : ions calcium ; Na<sup>+</sup> : ions sodium
- ❖ Figure 3. Représentation de la pain matrix
- ❖ Figure 4. Théorie initiale du portillon à gauche. Théorie revisitée à droite
- ❖ Figure 5. Illustration schématique du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN)
- ❖ Figure 6. Ultrastructure de la peau
- ❖ Figure 7. Représentation schématique de la microcirculation cutanée
- ❖ Figure 8. A. représentation des lits capillaires connectant le réseau artériel au réseau veineux. B. structure des vaisseaux sanguins
- ❖ Figure 9. Tracé représentatif du flux sanguin cutané durant le protocole d'hyperhémie par chauffage local
- ❖ Figure 10. Physiopathologie de l'hyperglycémie dans le DT2
- ❖ Figure 11. Réponse vasodilatatrice locale réduite lors d'un réchauffement cutané local chez des sujets souffrant de diabète de type 2 par rapport à des sujets sains
- ❖ Figure 12. Durée de tolérance à la douleur prolongée chaude (en minutes) (A) et apparition de la première douleur (en minutes) (B) entre les deux groupes d'âge
- ❖ Figure 13. Durée de tolérance à la douleur prolongée froide (en minutes) (A) et apparition de la première douleur (en minutes) (B) entre les deux groupes d'âge
- ❖ Figure 14. Illustration du protocole de l'expérience 2
- ❖ Figure 15. Effet du groupe sur la tolérance à la douleur. A. Durée de tolérance (en minutes) chez les sujets jeunes (en bleu) et âgés (en orange). B. Pourcentage de sujets ayant toléré (noir) ou non (gris) la douleur jusqu'à la fin du test dans les deux groupes
- ❖ Figure 16. Apparition de la première douleur (en minutes) chez les participants jeunes (en bleu) et âgés (en orange)
- ❖ Figure 17. Illustration de l'évolution des mesures de la douleur (A), du flux sanguin local (B) et de la température cutanée (C) à la ligne de base et pendant le test de tolérance
- ❖ Figure 18. Corrélation entre l'augmentation du flux sanguin local (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées (A) et les jeunes (B)

- ❖ Figure 19. Corrélation entre le début de l'augmentation de la température locale de la peau (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées (A) et les jeunes (B)
- ❖ Figure 20. Seuil de détection moyen de la chaleur dans les groupes de sujets jeunes (en bleu), séniors « haute tolérance » en vert et séniors « faible tolérance » en orange
- ❖ Figure 21. Seuil moyen de douleur dans les groupes de sujets jeunes (en bleu), séniors « haute tolérance » en vert et séniors « faible tolérance » en orange
- ❖ Figure 22. Illustration des changements progressifs dans les mesures du flux sanguin cutané chez les jeunes (bleu), les séniors “haute tolérance” (vert) et les séniors “faible tolérance” (orange)
- ❖ Figure 23. Corrélation entre la CVC au pic et les seuils de détection de la chaleur chez les séniors
- ❖ Figure 24. A. Corrélation entre la CVC au pic et les jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance de l'expérience 2 chez les personnes âgées. B. Corrélation entre la CVC au plateau et les jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance de l'expérience 2 chez les personnes âgées
- ❖ Figure 25. Effet du groupe sur la durée de tolérance. A. Durée de tolérance (en minutes) chez les séniors sains (orange) et les séniors diabétiques (vert). B. Pourcentage de sujets ayant résisté (noir) et n'ayant pas résisté (gris) jusqu'à la fin du test dans les deux groupes
- ❖ Figure 26. Apparition de la première sensation de douleur (en minutes) chez les participants sains (orange) et les diabétiques (vert). ns, non significatif
- ❖ Figure 27. Corrélation entre l'augmentation du débit sanguin local (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées en bonne santé (A) et les diabétiques (B)
- ❖ Figure 28. Corrélation entre le début de l'augmentation de la température locale de la peau (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées en bonne santé (A) et les diabétiques (B)
- ❖ Figure 29. Corrélation entre la durée du diabète (en années) et l'apparition de la douleur (en secondes) (A). Corrélation entre la durée du diabète (en années) et la durée de tolérance (en secondes) (B)

## Liste des tableaux :

- ❖ Tableau 1. Comparaison des études portant sur les effets de l'âge sur la tolérance à la douleur en fonction de la méthodologie employée.
- ❖ Tableau 2. Effet du groupe d'âge sur les jugements de désagrément et d'intensité de douleur perçus
- ❖ Tableau 3. Effet du groupe d'âge sur les jugements de désagrément et de douleur perçus
- ❖ Tableau 4. Effet du sexe sur les mesures de douleur chez les séniors et les jeunes
- ❖ Tableau 5. Caractéristiques des participants
- ❖ Tableau 6. Comparaison entre les 2 groupes de l'apparition de la première douleur, du temps de tolérance et des jugements d'intensité de douleur moyenne et maximale
- ❖ Tableau 7. Comparaison des mesures de la pression artérielle entre les groupes de personnes âgées selon leur tolérance à la douleur prolongée
- ❖ Tableau 8. Comparaison du débit sanguin cutané local durant la ligne de base, le plateau et au moment de l'augmentation du débit sanguin entre les 2 groupes
- ❖ Tableau 9. Comparaison de la température cutanée entre les deux groupes au repos, à la première douleur, à la sensation de douleur maximale et à la fin du test
- ❖ Tableau 10. Caractéristiques des participants
- ❖ Tableau 11. Comparaison du débit sanguin cutané local entre les 3 groupes
- ❖ Tableau 12. Comparaison entre les 3 groupes des mesures de température cutanée de la main testée
- ❖ Tableau 13. Caractéristiques des participants
- ❖ Tableau 14. Comparaison des mesures de douleur entre les 2 groupes
- ❖ Tableau 15. Comparaison du débit sanguin cutané local à la ligne de base et au moment de l'augmentation du débit sanguin pendant le test entre les 2 groupes
- ❖ Tableau 16. Comparaison de la température cutanée entre les deux groupes à la ligne de base, à l'apparition de la première douleur et à la sensation de douleur maximale

# Partie 1 : INTRODUCTION

## Chapitre 1 : La douleur

### 1. Définitions

#### *1.1 La nociception*

La nociception fait référence aux processus du système nerveux périphérique et central déclenchés par des stimulations thermiques, mécaniques, électriques ou chimiques pouvant potentiellement endommager le corps (Sherrington, 1906). Ainsi, la nociception se définit comme le traitement des informations sensorielles générées par l'activation de nocicepteurs. Ces derniers sont des récepteurs sensoriels périphériques spécialisés dans le traitement de stimuli nocifs, c'est-à-dire potentiellement dommageables pour l'intégrité physique du corps. Ils détectent les températures extrêmes, la pression ou encore des substances chimiques et traduisent ces stimuli en signaux électriques qui sont acheminés via des fibres sensorielles spécifiques vers des centres supérieurs du cerveau. Le système nociceptif permet également de déclencher des réflexes (somatiques, végétatifs, etc.) dont la finalité est de supprimer les stimuli ou d'en limiter les conséquences.

Les termes de nociception et de douleur sont souvent utilisés à tort comme des synonymes. Pourtant, l'activation du système nociceptif ne résulte pas nécessairement en une expérience douloureuse.

#### *1.2 L'expérience de la douleur*

La douleur est une expérience universelle définie selon L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». La douleur, autrefois décrite comme une expérience purement sensorielle, est désormais reconnue comme une sensation complexe et multidimensionnelle issue d'un traitement conscient par le système nerveux central (Melzack and Casey, 2014). Melzack et Casey (1968) ont ainsi proposé un modèle de la douleur qui inclut trois dimensions : une dimension sensori-discriminative, une dimension affectivo-émotionnelle et une dimension cognitive. La dimension sensori-discriminative se réfère à la qualité de la sensation, son intensité, sa localisation, sa nature (e.g. brûlure, piqûre, écrasement) et sa durée. La composante affectivo-émotionnelle est impliquée

dans l'attribution du caractère aversif et désagréable d'une stimulation nociceptive (Bushnell et al., 2013; Rainville et al., 1997). La dimension cognitive regroupe quant à elle l'ensemble des processus mentaux qui accompagnent et donnent du sens à une perception douloureuse et qui peuvent l'influencer au moyen de différents processus (e.g. l'attention portée à la douleur, l'adaptation, l'anticipation, la diversion ou encore la mémorisation) (Beecher, 1959; Hill et al., 1952; Melzack and Scott, 1957). Ces trois dimensions sous-tendent les comportements verbaux ou non verbaux par lesquels une personne exprime sa douleur (Melzack and Casey, 1968).

L'expression de la douleur par un individu est fortement influencée par des facteurs cognitifs (Berna and Desmeules, 2009; Moriarty and Finn, 2014), ses expériences passées (Tesarz et al., 2018), les standards sociaux (Miller and Abu-Alhaija, 2019), son âge (Lautenbacher et al., 2017), son sexe (Fillingim and Maixner, 1995), sa personnalité, son niveau d'anxiété (Michaelides and Zis, 2019), etc. La douleur prend donc des formes et des significations différentes d'un individu à l'autre, ce qui la rend difficile à qualifier et à quantifier.

La douleur peut également être classée en deux types selon sa durée : aiguë et chronique.

La douleur aiguë est transitoire et consécutive à une lésion tissulaire. Sa fonction est d'alerter le système nerveux de potentiels dommages physiques dans le but de les minimiser.

La douleur chronique est définie comme une douleur qui dure ou réapparaît pendant plus de trois mois." (Organisation Mondiale de la Santé, 2019). Contrairement à la douleur aiguë, elle ne présente aucune fonction de protection ou d'alarme. Selon L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur, la douleur chronique peut causer une détresse émotionnelle importante, ainsi qu'une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités quotidiennes au domicile, à l'école ou au travail.

Trois mécanismes de développement de la douleur chronique sont distingués : la douleur par excès de nociception (liée à une activation accrue des nocicepteurs pouvant conduire à une sensibilisation de ceux-ci), la douleur neuropathique (liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel) et enfin la douleur nociplastique (liée à une altération de la nociception sans preuve de lésion tissulaire activant les nocicepteurs ou de maladie affectant le système somato-sensoriel).

La sensation de douleur est déclenchée par l'activation de la voie nociceptive incluant des récepteurs et des fibres sensorielles spécifiques.

## 2. Les voies nociceptives ascendantes

Un stimulus nocif pour le corps sera d'abord codé en un message électrique à la suite de l'activation des nocicepteurs qui répondent de manière sélective aux stimuli nocifs grâce à une spécialisation morphologique et moléculaire. Après la transduction du signal nociceptif, on compte trois relais synaptiques dans la voie somato-sensorielle qui achemine les afférences somatiques, dont font partie les signaux nociceptifs.

En premier lieu, le neurone de premier ordre (aussi appelé protoneurone ou neurone afférent primaire), dont le corps cellulaire se situe dans le ganglion de la racine dorsale (GRD). Il achemine les potentiels d'action des récepteurs cutanés jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière (CDME) où il entre en contact synaptique avec un second neurone (ou deutoneurone). Puis, le neurone de second ordre, situé dans l'apex (lame I et II) de la moelle épinière et dont l'axone va croiser la ligne médiane, se projette sur le thalamus où il entre en contact avec un troisième neurone. Ce neurone de troisième ordre situé dans la région ventrale postéro latérale du thalamus achemine ensuite les potentiels d'action vers le cortex somato-sensoriel et vers les aires cérébrales associatives (Figure 1). (Pour revue, (Lee and Neumeister, 2020)

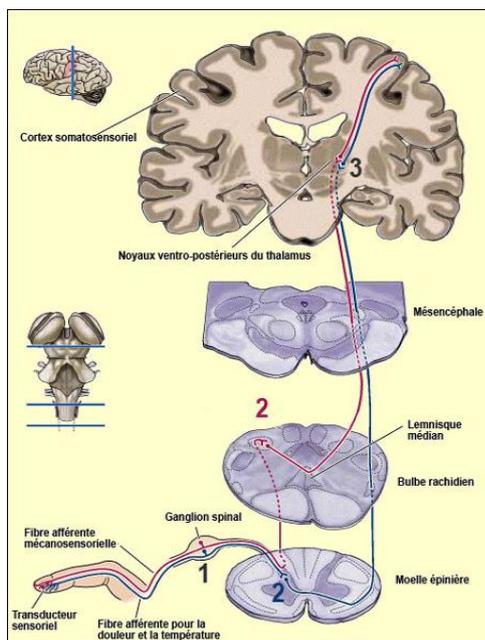


Figure 1. Représentation de la voie ascendante de la douleur.

D'après : Neurosciences, Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara, Williams, De Boeck Éd., 2003.

## 2.1 Les fibres et les récepteurs sensoriels

### 2.1.1 Les fibres sensorielles

Différentes fibres sensorielles ont été identifiées dans les années 1920 et classées selon leur degré de myélinisation, leur vitesse de conduction du signal nerveux, leur seuil d'activation et la modalité sensorielle à laquelle elles répondent (Gasser and Erlanger, 1927). Ainsi, on distingue des fibres de type A, B et C.

Tandis que les fibres  $A\alpha$ ,  $A\beta$  et les fibres B sont spécialisées dans le traitement des informations proprioceptives, kinesthésiques et mécaniques, les fibres sensorielles impliquées dans la nociception sont principalement les fibres  $A\delta$  et les fibres C (COLLINS et al., 1960; Hees and Gybels, 1981; Mackenzie et al., 1975; Yaksh and Hammond, 1982). Ces fibres sont également spécialisées dans le traitement des stimuli thermiques non nociceptifs (pour revue : (Bourne et al., 2014).

Les fibres  $A\delta$  sont activées par des stimulations nociceptives et véhiculent également les sensations de froid non nociceptif. Elles sont relativement fines (1 à 5  $\mu\text{m}$ ) et, contrairement aux fibres C, elles sont pourvues d'une fine couche de myéline et ont une vitesse de conduction rapide (comprise entre 4 et 40 m/s) (Boivie et Perl., 1975).

Les fibres C sont elles aussi activées par des stimulations nociceptives, mais sont également spécialisées dans la transmission des influx thermiques chauds non nociceptifs. Ce sont les fibres sensorielles dont le diamètre est le plus petit (0,3-3  $\mu\text{m}$ ). Elles sont dépourvues de myéline et sont à conduction lente (inférieure à 2 m/s) (Boivie et Perl., 1975). Cela signifie que les influx nerveux issus de l'activation des fibres C seront traités après les potentiels d'actions véhiculés par les fibres  $A\delta$ . Les fibres C sont plus nombreuses que les fibres  $A\delta$  puisqu'elles constituent 60 à 90% des fibres afférentes cutanées.

La différence de vitesse de conduction des fibres  $A\delta$  et C explique que, lorsque nous nous blessons, nous pouvons distinguer deux étapes séquentielles de la perception douloureuse. La première est rapide, aiguë, bien localisée et se traduit par une sensation de piqûre. Cette sensation de douleur aiguë, ou épicrotique, est provoquée par l'activation des fibres  $A\delta$ . La seconde sensation de douleur est plus lente, plus diffuse et plus sourde et s'apparente à une sensation de brûlure. Cette sensation est qualifiée de douleur protopathique et dépend de l'activation des fibres C.

Les fibres C jouent également un rôle dans l'inflammation neurogène (Bruce, 1913; Koltzenburg et al., 1990). En effet, lorsqu'un stimulus nocif active les nocicepteurs des fibres C, deux types d'activité ont lieu. La première, dite orthodromique, permet la transmission du potentiel d'action vers la moelle épinière. La seconde est antidromique et correspond à la propagation du potentiel d'action en direction des terminaisons périphériques de l'axone. Cela permet, notamment dans le cas d'une lésion cutanée, de libérer des médiateurs chimiques comprenant les acides aminés excitateurs comme le glutamate ou l'aspartate, des neuropeptides tels que le calcitonin gene-related peptide (CGRP), la substance P, la galanine et le neuropeptide Y. La prostaglandine, le facteur de croissance, les cytokines ou encore la bradykinine sont également libérés en cas de lésion tissulaire (Benrath et al., 1995; Herbert and Holzer, 2002; Jansen et al., 1986; Lembeck and Holzer, 1979). Ensemble, ces neurotransmetteurs forment ce que l'on appelle la « soupe inflammatoire ». Certaines de ces substances sont susceptibles d'activer et/ou de sensibiliser les nocicepteurs périphériques (Ji et al., 2018; Julius and Basbaum, 2001). Ce phénomène de sensibilisation et d'hyperexcitabilité des nocicepteurs en cas de lésion tissulaire est permise par l'activation d'un ensemble varié de récepteurs canaux, notamment les canaux ioniques (de la famille des « transient receptor potential » (TRP) TRPA1, TRPV1 et TRPV4), les canaux sodiques (Nav1.7, Nav1.8 et Nav1.9) et les canaux ioniques piézo-électriques mécanosensibles (Amaya et al., 2000; Eijkelkamp et al., 2013; Moore et al., 2017; Waxman et al., 1999) (voir ci-après dans la section 2.1.2.2).

### 2.1.2 Les récepteurs sensoriels

L'influx nerveux véhiculé par les fibres sensorielles résulte de la transduction de stimuli divers en potentiels d'action. La transduction des stimuli sensoriels est opérée par des récepteurs spécifiques selon la nature de ces stimuli.

#### 2.1.2.1 Les nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des récepteurs canaux situés sur les terminaisons libres des fibres C et A $\delta$ . Ils se caractérisent par leur seuil d'activation élevé, leur adaptation lente ainsi que leur capacité de sensibilisation (Green, 2004; Woolf and Ma, 2007). Par exemple, dans le cas de stimulation nociceptives répétées, le seuil d'activation des neurones nociceptifs est diminué et l'amplitude de leur réponse est augmentée (Kenshalo et al., 1979).

La répartition des nocicepteurs dépend du tissu innervé : la peau (velue ou glabre), les viscères, les muscles, les petits vaisseaux sanguins ou encore les tendons (Jr and Coggeshall, 2012). Au niveau cutané, la répartition des récepteurs nociceptifs est relativement homogène (environ 200 terminaisons libres par  $\text{cm}^2$ ) (Guirimand and Le Bars, 1996), avec toutefois quelques variations en fonction de la région cutanée. Par exemple, leur densité est la plus importante au niveau des doigts tandis que les pieds ou les jambes présentent les densités les plus faibles de récepteurs (Usunoff et al., 2006). Cela conduit à une grande variabilité de la sensibilité selon les dermatomes. La taille des champs récepteurs varie également selon les zones corporelles et selon le type de fibres. Les fibres A $\delta$  sont dotées de petits champs récepteurs permettant une localisation précise du stimulus nociceptif. À l'inverse, les fibres C quant à elles ont des champs récepteurs plus grands (Peyron et al., 1999).

Les nocicepteurs peuvent être classés en deux catégories : les nocicepteurs unimodaux et les nocicepteurs polymodaux.

Les nocicepteurs unimodaux sont spécialisés dans la détection d'une modalité nociceptive unique, comme une chaleur ou une pression intense. Ce sont par exemple les mécano nocicepteurs qui ne répondent qu'à des stimulations mécaniques de forte intensité (piqûre, coupure, pincement, etc.). Les récepteurs unimodaux sont situés sur les fibres A $\delta$ .

Les récepteurs polymodaux, en revanche, répondent à une variété de stimuli nociceptifs, qu'ils soient thermiques (<12°C et >43°C), mécaniques ou chimiques (agents toxiques externes ou substances algogènes libérées lors d'une lésion tissulaire). Ces récepteurs sont essentiellement retrouvés sur les fibres C (Patapoutian et al., 2003).

#### *2.1.2.2 Les récepteurs thermiques et les thermonocicepteurs*

Les thermorécepteurs, en plus de leur rôle dans la thermorégulation de l'organisme, contribuent à détecter les infimes variations de température et participent à la perception de la sensation de chaud ou de froid. On distingue les thermorécepteurs centraux et périphériques.

Les thermorécepteurs centraux sont localisés au niveau de la paroi des organes intra-abdominaux, de la moelle épinière ainsi que dans l'hypothalamus antérieur. Leur fréquence de décharge varie en fonction de la température. Leur activation provoque également des variations de la production de la température endogène. Ainsi, une variation de 1°C de la

température du sang est suffisante pour entraîner un processus de thermogénèse (c'est-à-dire de production de chaleur) ou de thermolyse (c'est-à-dire de dissipation de chaleur).

Les thermorécepteurs périphériques se situent dans la peau et détectent des variations rapides de la température cutanée (Schepers and Ringkamp, 2010). Ces variations émergent de la différence entre la température externe et la température cutanée, qui se situe généralement entre 30°C et 34°C chez l'être humain. Le froid active des récepteurs présents sur les fibres A $\delta$ . Leur pic d'activité se situe entre 20°C et 30°C, mais leur plage de détection de la température s'étend de 15°C à 35°C (Scherpers and Kingkamp, 2009). La chaleur active quant à elle des récepteurs situés sur les fibres C, qui répondent dans une gamme de température comprise entre 31°C et 45°C, avec une activité maximale entre 40 et 43°C (Wang and Siemens, 2015).

Les températures inférieures à 12°C ou supérieures à 43°C sont considérées comme potentiellement nocives et activent les nocicepteurs, situés sur les mêmes fibres que les thermorécepteurs (A $\delta$  et C).

Parmi ces thermorécepteurs et thermonocicepteurs, l'implication des récepteurs de la famille des TRP a largement été observée dans la perception du chaud et du froid nociceptif et non nociceptif (pour revue (Lezama-García et al., 2022) (Figure 2). Les canaux TRP ont été identifiés pour la première fois chez la Drosophile (Montell and Rubin, 1989). Par la suite, 28 canaux TRP répartis en six sous-familles ont été identifiés : 7 TRPC (Canonical), 6 TRPV (Vanilloid), 8 TRPM (Melastin), 3 TRPP (Polycystin), 3 TRPML (Mucolipin) et 1 TRPA (Ankyrin) (Nilius et al., 2007). Parmi ceux-ci, les principaux canaux impliqués dans la perception thermique et thermo-algique sont TRPA1, TRPM8, TRPC5, TRPV4, TRPV3, TRPV1 et TRPV2 (Figure 2) (Lezama-García et al., 2022).

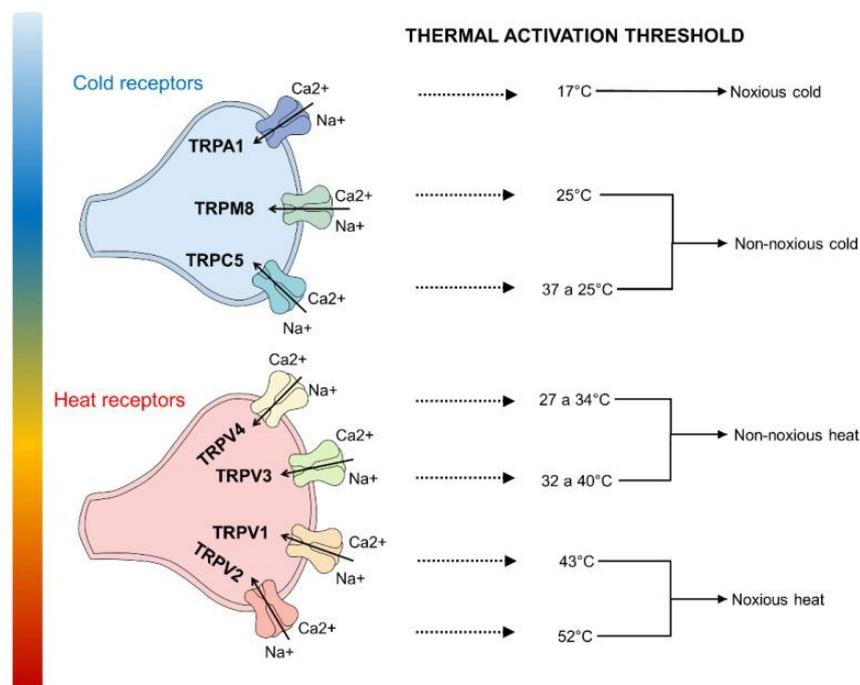


Figure 2. Canaux TRP thermosensibles. Ca<sup>2+</sup> : ions calcium ; Na<sup>+</sup> : ions sodium.

Source : Lezama-García et al. 2022

Toutefois, cette classification des TRP et leur catégorisation est complexe puisque certains de ces récepteurs sont polymodaux et répondent à différents types de stimulations. Par exemple, le récepteur TRPM8 impliqué dans la perception du froid non nociceptif est également un récepteur chimique répondant au menthol. De la même manière, TRPA1 et TRPV1 sont activés respectivement par du wasabi et de la capsaïcine présente dans les piments (Caterina et al., 1999).

### 2.1.2.3 Les autres canaux ioniques impliqués dans la nociception

D'autres récepteurs sont impliqués dans la nociception. Par exemple, les canaux ASIC (Acid-Sensing Ion Channel) sont exprimés dans pratiquement tous les types de neurones sensoriels périphériques, y compris dans les fibres nociceptives (Bässler et al., 2001; Chen et al., 1998; Poirot et al., 2006). Il s'agit des canaux cationiques dépolarisants, majoritairement perméables aux ions sodium et indépendants du voltage (Waldmann et al., 1997). On en distingue différents types tel que ASIC1a et ASIC3 que l'on retrouve dans les nocicepteurs qui innervent les muscles. Ils jouent ainsi un rôle dans la douleur musculaire et articulaire (Ikeuchi et al., 2008; Sluka et al., 2003; Walder et al., 2010). Il a également été montré que les canaux ASIC sont

impliqués dans le traitement des stimuli nocifs mécaniques et chimiques au niveau viscéral où ils sont fortement exprimés (Jones et al., 2005; Sugiura et al., 2005; Wulsch et al., 2008).

Plusieurs types de canaux potassiques ont été décrits comme jouant un rôle dans la nociception. C'est le cas notamment des canaux TREK (TREK1, TREK2 et TRAAK) sensibles à la température et aux contraintes mécaniques et osmotiques. Il a été démontré que les canaux TREK jouent un rôle dans la perception de la douleur en modulant l'excitabilité des nocicepteurs (Alloui et al., 2006; Royal et al., 2019; Yamamoto et al., 2009).

Les canaux sodiques à voltage-dépendant NaV (Waxman and Zamponi, 2014) ont la particularité d'être impliqués dans l'excitabilité des nocicepteurs plutôt que dans la transduction (Cummins et al., 2007). Parmi les 9 types de NaV (Catterall et al., 2005), NaV1.7, NaV1.8 et NaV1.9 sont fortement exprimés dans les neurones du GRD (Cummins et al., 2007).

Enfin, les canaux Piezo, caractérisés comme de grosses protéines, sont exprimés dans les neurones du GRD et sont impliqués dans la perception mécanique nociceptive et non nociceptive (Coste et al., 2010).

Après l'activation des récepteurs et la transduction de l'information sensorielle en signal électrique, celui-ci sera véhiculée jusqu'au cortex cérébral via différents relais synaptiques.

## *2.2 Les relais synaptiques*

### *2.2.1 Le premier relai synaptique*

Le protoneurone (ou neurone de premier ordre) est un neurone unipolaire dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal. Sa branche périphérique est constituée des fibres afférentes primaires, tandis que sa branche centrale pénètre dans la racine dorsale de la moelle épinière par la jonction radiculo-médullaire (Fishman et al., 2010). La substance grise de la moelle épinière est divisée, selon la nomenclature de Rexed, en 10 couches dont les couches I à V correspondent à la corne dorsale, les couches VI à VII correspondent à la zone intermédiaire, les couches VIII et IX forment la zone ventrale et la couche X la zone périépendymaire.

Les fibres s'organisent en fonction de leur type et de leur cible médullaire. Les fibres de gros calibre se terminent principalement dans les couches III et IV de la corne dorsale, tandis que

les fibres A $\delta$  et C rejoignent les couches I, II, V et VI (Traub and Mendell, 1988). Là, elles font synapse avec deux types de neurones de second ordre (ou deutoneurone) : les neurones spécifiques et les neurones non spécifiques (neurone à large gamme dynamique, « wide-dynamic range neurons »). Le corps cellulaire des neurones spécifiques se situe dans les couches I et II de la moelle épinière. Ces neurones sont activés uniquement par des stimuli nociceptifs provenant des fibres C et A $\delta$ . Les neurones non spécifiques se situent quant à eux dans la couche V, mais aussi en plus faible quantité dans les couches superficielles (couches I et II). Ces neurones répondent préférentiellement à des stimuli nociceptifs mais peuvent également être activés par des stimuli non nocifs (e.g. stimuli mécaniques cutanés légers) (Jr and Coggeshall, 2012).

Au niveau médullaire, s'organisent des circuits réflexes végétatifs et spinaux par l'intermédiaire de collatérales des petites fibres A $\delta$  et C qui interagissent avec d'autres types de neurones : les interneurons et des motoneurons des muscles fléchisseurs des membres permettant notamment le réflexe de retrait en flexion.

### 2.2.2 Le second relai synaptique

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques projettent leurs axones vers les neurones supra-spinaux du tronc cérébral et du cortex. Plusieurs voies ascendantes ont été décrites et peuvent être regroupées en deux systèmes de projections selon leur afférence médullaire.

Le premier système repose sur les projections des neurones de la couche I médullaire qui croisent la ligne médiane pour atteindre le tronc cérébral. Ces neurones peuvent emprunter trois voies différentes : spino-thalamique, spino-mésencéphalique, spino-parabrachio-amygdalienne. Dans la voie spino-thalamique, formée par des axones des neurones nociceptifs spécifiques, l'influx nerveux est acheminé jusqu'aux noyaux ventropostérolateral, controlatéral et médiodorsal du thalamus (Mehler et al., 1962). La voie spino-mésencéphalique est constituée par les neurones qui projettent sur la substance grise périaqueducule, qui projette à son tour sur la région bulbaire rostro-ventrale (Menétrey et al., 1982). La voie spino-parabrachio-amygdalienne comporte les neurones projetant sur l'aire parabrachiale, d'où l'influx nerveux sera transmis à l'amygdale et au noyau ventromédian de l'hypothalamus. Ces structures sont impliqués respectivement dans la peur et l'anxiété (Kalin et al., 2004; Phelps and LeDoux, 2005).

Le second système concerne les projections des neurones nociceptifs non spécifiques de la couche V formant la voie paléo-spino-réticulo-thalamique. Les afférences médullaires projettent sur un relai supplémentaire au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral incluant la moelle allongée ventro-médiane (RVM) (Jr and Coggeshall, 2012) et le noyau réticulaire dorsal (Lima, 1990; McMahon and Wall, 1985). Ces derniers projettent sur les noyaux infralimaires du thalamus (Blomqvist and Berkley, 1992).

### 2.2.3 Le troisième relai synaptique

Le thalamus est un noyau gris crucial dans le traitement de l'information sensorielle, agissant comme un centre de triage qui joue un rôle majeur dans les voies de la nociception. Il possède en effet de nombreuses projections nucléaires (e.g. vers l'hypothalamus, le striatum) et projette également vers le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'insula et le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF) (Apkarian et al., 2005a; Bushnell et al., 2013). Ensemble, ces régions corticales forment la « pain matrix » (Figure 3). Il est considéré que lorsque l'influx nerveux nociceptif est transmis et intégré au sein de la pain matrix, la sensation de douleur peut être générée.

Au sein de ce réseau, chaque structure jouerait un rôle spécifique dans le traitement du stimulus nociceptif. Les S1 et S2 seraient impliqués dans la dimension sensori-discriminative, notamment dans le traitement de l'intensité du stimulus (Bushnell et al., 1999; Chen et al., 2002; Coghill et al., 1999; Forss et al., 2005; Hofbauer et al., 2001; Kakigi et al., 2004; Ploner et al., 1999). L'insula serait impliquée à la fois dans les dimensions sensori-discriminatives (e.g. localisation spatiale, codage de l'intensité) (Baumgärtner et al., 2006; Berthier et al., 1988; Brooks et al., 2005) et cognitivo-affective de la douleur. Par exemple, l'insula antérieure est activée non seulement par un stimulus douloureux, mais aussi lorsqu'une personne regarde des images de situations douloureuses ou lorsqu'elle observe autrui recevant une stimulation nociceptive (Singer et al., 2004).

Le CCA serait impliqué dans l'aspect cognitivo-attentionnel de la douleur (Rainville et al., 1997; Tölle et al., 1999). En effet, il fait partie d'un réseau attentionnel sous-tendant le déplacement de l'attention vers le stimulus nociceptif (Peyron et al., 1999). Le CCA serait également impliqué dans les réactions affectives associées à la douleur et plus précisément dans la perception du désagrément (Price, 2000). En effet, des données de tomographie par émission de positons (TEP) ont montré que durant une stimulation douloureuse, le débit sanguin dans le CCA était positivement corrélé au désagrément rapporté par les participants (Rainville et al.,

1997). Le CPF joue lui aussi un rôle dans les aspects cognitifs et émotionnels de la douleur (Price, 2000). Par exemple, il a été montré que la capacité à ressentir le désagrément associé à la douleur était altérée chez des personnes présentant une lésion du CPF, tandis que les aspects perceptifs (localisation, intensité) restaient préservés (Baciu et al., 1999; Casey et al., 1996). Le CPF serait également impliqué dans l'anticipation ou la planification des réponses comportementales à un événement potentiellement nocif, comme l'évitement.

Les arguments généralement avancés pour soutenir l'idée que ce réseau cérébral est spécifiquement impliqué dans la perception de la douleur sont, d'une part, que l'intensité perçue de la douleur est fortement corrélée à l'étendue et l'intensité des activations observées dans les régions cérébrales de la pain matrix (Iannetti et al., 2004; Tölle et al., 1999). D'autre part, les facteurs modulant la douleur influencent également l'amplitude des réponses neuronales dans la pain matrix (Hofbauer et al., 2001).

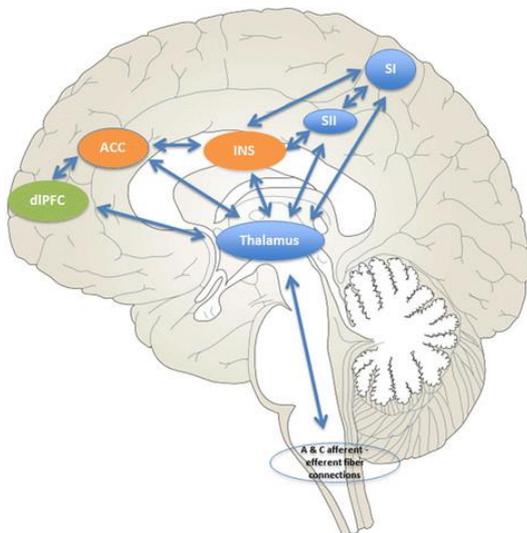


Figure 3. Représentation de la pain matrix. Les zones bleues représentent les structures communes à la voie sensorielle/discriminative (latérale) de la douleur (thalamus, S1, S2). Les zones orange représentent les structures communes identifiées dans la voie affective/motivationnelle (médiane) de la douleur (CCA, insula). La région verte représente une composante du système cognitif/évaluatif de la douleur (CPF dorsolatéral).

(Source : (Monroe et al., 2015))

Pour résumer, l'ensemble des relais synaptiques forme la voie ascendante de la douleur. Ces relais permettent le transfert de l'information sensorielle nociceptive codée en périphérie jusqu'au cortex cérébral, impliqué dans l'expérience subjective et consciente de la douleur. Toutefois, l'information nociceptive peut être modulée par différents mécanismes médullaires ou supramédullaires, résultant en une augmentation ou une diminution de la douleur.

L'ensemble des structures impliquées dans ces mécanismes de modulation forment les voies descendantes de la douleur.

### 3. Modulation endogène de la douleur : les voies descendantes de la douleur

Le système de modulation endogène de la douleur régule le traitement des stimuli nociceptifs, permettant soit une facilitation, soit une inhibition de la perception de la douleur (pour revue : (Millan, 2002)). Ces mécanismes de modulation s'opèrent principalement par le biais de voies descendantes. Ils peuvent agir à différents niveaux, notamment au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral ou de régions cérébrales spécifiques.

#### 3.1 Au niveau médullaire

Dans les années 1960, Melzack et Wall ont proposé la théorie du portillon, considérée comme l'une des principales théories de la modulation de la douleur, et décrivant un mécanisme de contrôle endogène qui a lieu dans la moelle épinière (Melzack and Wall, 1965). Ce modèle repose sur l'équilibre entre deux types d'activité des neurones : une activité facilitatrice (dépendante des fibres  $A\delta$  et C) et une activité inhibitrice (dépendante des fibres  $A\alpha$  et  $A\beta$ ). Selon cette théorie, l'activation des fibres sensorielles non nociceptives  $A\beta$  et  $A\alpha$  par le toucher mécanique non douloureux peut entraîner une inhibition de la transmission des informations nociceptives véhiculées par les fibres  $A\delta$  et C au niveau de la moelle épinière par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs. Les signaux tactiles transmis par les fibres  $A\beta$  et  $A\alpha$  ont une vitesse de transmission plus rapide (70m/s et 120m/s respectivement) que les signaux de douleur transmis par les fibres C et  $A\delta$  (jusqu'à 2m/s et 40m/s respectivement). Ainsi, l'arrivée précoce des signaux tactiles à la moelle épinière permet aux interneurones inhibiteurs de bloquer la transmission des potentiels d'action nociceptifs, ce qui résulte, sur le plan perceptif, en une diminution de la douleur. Par conséquent, la vitesse de transmission des signaux tactiles par les fibres  $A\beta$  et  $A\alpha$  est un facteur clé pour « fermer » le portillon de la douleur et inhiber la transmission des signaux nociceptifs (Figure 4).

Cette théorie a permis de développer la technique thérapeutique de neurostimulation électrique périphérique (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation). Cette technique repose sur la stimulation antalgique de faible intensité et de haute fréquence délivrée par des électrodes de contact cutanées disposées au niveau segmentaire correspondant au territoire douloureux.

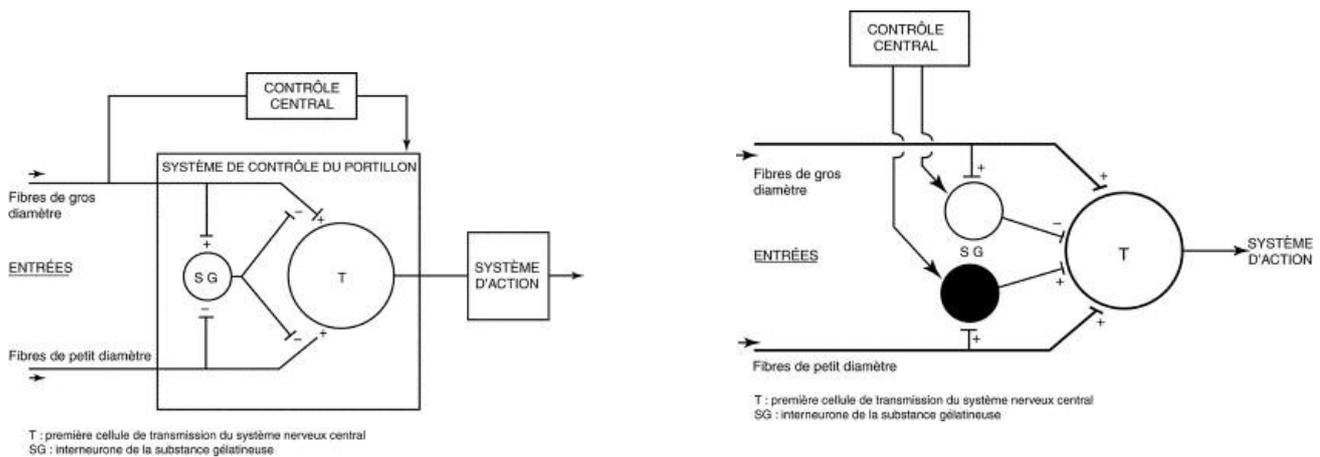


Figure 4. Théorie initiale du portillon à gauche. Théorie revisitée à droite.

Melzack and Wall, 1965. Illustration de Calvino and Grilo, 2006.

Au niveau médullaire, des processus de modulation à l'origine d'une facilitation de la douleur ont également été décrits. En effet, lorsque des stimulations nociceptives sont répétées, prolongées ou entraînent des phénomènes inflammatoires, une quantité substantiellement plus importante de neurotransmetteurs est libérée, comparativement à une stimulation aiguë unique. Ces neurotransmetteurs incluent des acides aminés excitateurs (e.g. le glutamate, l'aspartate) ainsi que des substances proalgiques comme la substance P ou la prostaglandine, qui contribuent à une sensibilisation centrale.

### 3.2 Au niveau du tronc cérébral

L'une des autres voies descendantes les plus étudiées prend naissance dans des structures supraspinales : la substance grise périaqueducal du mésencéphale (PAG), la région bulbaire rostroventrale (RBRV), le locus coeruleus (LC) et le subnucleus reticularis dorsalis (SRD) (Ossipov et al., 2010; Staud, 2013).

Des travaux réalisés chez l'animal ont mis en évidence une inhibition robuste et instantanée de la douleur consécutive à la stimulation de la PAG, ce qui a constitué les prémices de la découverte de cette voie descendante de modulation de la douleur (Reynolds, 1969). Le rôle de la PAG dans l'inhibition de la douleur a par la suite été confirmé chez l'Homme et l'animal (Baskin et al., 1986; Hosobuchi, 1980; Mayer, 1984). Les connexions réciproques que la PAG entretient avec la RBRV et le LC sous-tendent cette modulation de la douleur via la mise en jeu de voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergique. En effet, les noyaux de la RBRV contiennent des neurones sérotoninergiques qui projettent directement dans la corne postérieure

de la moelle épinière (Basbaum and Fields, 1984; Fields et al., 1991). De la même manière, le LC envoie les signaux inhibiteurs à médiation noradrénergique à l'ensemble de la moelle épinière. Cette inhibition du message nociceptif n'est pas limitée à la région stimulée. En effet, lorsqu'un stimulus nociceptif intense est appliqué, il active les neurones nociceptifs non spécifiques du segment médullaire activé et les projections bulbares inhibent l'activité de ce même type de neurones sur l'ensemble des autres segments de la moelle épinière (Dickenson et al., 1981; Le Bars et al., 1979; Talbot et al., 1989, 1987).

Étant donné que la PAG est à la fois impliquée dans la voie nociceptive ascendante et dans le contrôle endogène de la douleur via une inhibition sur la moelle épinière, on parle de boucle de rétroaction négative spino-bulbo-spinale (Basbaum and Fields, 1984). Ce phénomène a été décrit comme un contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) (Villanueva and Le Bars, 1995) (Figure 5).

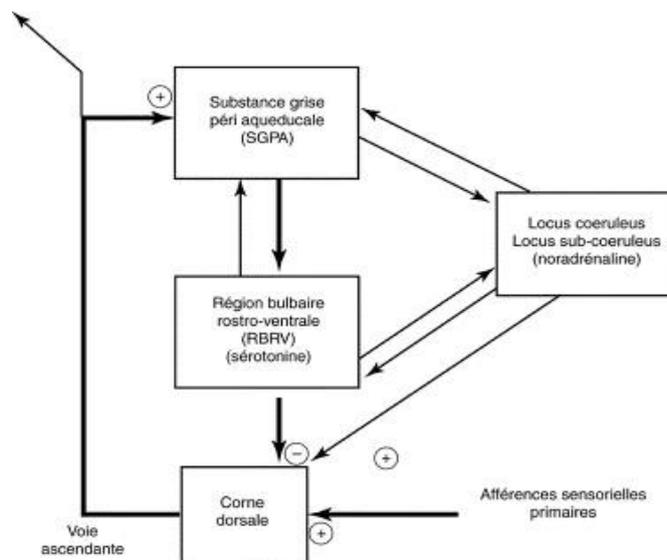


Figure 5. Illustration schématique du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) (Source : Calvino et al. 2004)

### 3.3 Au niveau du cortex cérébral

Les progrès technologiques dans le domaine de l'imagerie cérébrale permettent de préciser l'implication de certaines régions corticales, notamment celles du réseau de la pain matrix, dans la modulation endogène de la douleur (Hadjipavlou et al., 2006; Lee and Neumeister, 2020; Martucci and Mackey, 2018). Trois mécanismes de modulation endogène de la douleur prenant leur origine au niveau cortical ont particulièrement été étudiés. Il s'agit de la modulation par

l'attention (Bantick et al., 2002; Bingel and Tracey, 2008; Buhle and Wager, 2010; Torta et al., 2017), de l'effet placebo (Bingel, 2010; Kong et al., 2006; Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2004) et de la modulation émotionnelle (Beydoun et al., 1993; Loggia et al., 2008; Roy et al., 2008; Villemure and Bushnell, 2002).

**Modulation attentionnelle :** L'attention nous permet de maintenir un comportement cohérent et adéquat à la situation par la sélection d'informations pertinentes au détriment des autres et l'aptitude à réagir rapidement à ces dernières (Allport, 1989). Par sa fonction d'alerte, la douleur a une forte capacité à capturer notre attention mais il reste possible de désengager son attention de cette sensation (Torta et al., 2017). Ainsi, lorsque l'on détourne notre attention d'un stimulus nociceptif, il nous paraît moins douloureux. C'est sur ce phénomène de désengagement de l'attention que repose la modulation attentionnelle de la douleur (González-Roldán et al., 2020; Legrain et al., 2011; Ruscheweyh et al., 2011; Verhoeven et al., 2011). D'un point de vue neuroanatomique, il a été montré que le désengagement de l'attention sur la perception de la douleur implique principalement le cortex frontal (Bantick et al., 2002; Tracey and Mantyh, 2007; Valet et al., 2004), plus précisément le CCA et le cortex orbitofrontal. Le recrutement de la PAG et du thalamus postérieur était également observé durant une modulation attentionnelle de la douleur (Bantick et al., 2002; Lorenz et al., 2003; Valet et al., 2004). Ces données suggèrent que le CCA exerce des influences descendantes sur la PAG et le thalamus postérieur résultant en une modulation de la douleur par la distraction (Valet et al., 2004).

**Modulation émotionnelle :** Tout comme l'attention, les facteurs émotionnels sont susceptibles d'influencer la perception de la douleur aussi bien dans le cas des douleurs cliniques que dans un contexte expérimental (Beydoun et al., 1993; Roy et al., 2008; Villemure and Bushnell, 2002). Il a été mis en évidence que la valence de l'état émotionnel modifie la perception de la douleur. Par exemple, un état émotionnel négatif augmente le désagrément associé à une stimulation nociceptive, alors qu'un état émotionnel positif le diminue sans pour autant modifier l'intensité de la douleur perçue (Loggia et al., 2008; Roy et al., 2008; Villemure and Bushnell, 2002).

**Modulation par effet placebo :** L'effet placebo résulte d'un mécanisme d'attente basé sur la connaissance de l'effet qu'une substance est censée avoir (Shapiro and Shapiro, 1997; Wolf, 1959). Ainsi, l'anticipation d'un soulagement de la douleur conduit à une analgésie. Il a été démontré que l'analgésie placebo active une voie inhibitrice descendante faisant intervenir un

circuit cortico-mésencéphalique : CCA-CPF-PAG (Eippert et al., 2009; Krummenacher et al., 2010; Lui et al., 2010; Petrovic et al., 2002; Vase and Wartolowska, 2019; Wager et al., 2004; Watson et al., 2009; Zubieta et al., 2005). Ainsi, l'activation de cette voie résulte en une diminution de la transmission des influx nociceptifs dans les voies ascendantes (Wager et al., 2004).

Afin d'explorer la perception et la modulation de la douleur, en clinique ou en condition expérimentale, différents modèles et outils ont été développés.

#### 4. Modèles expérimentaux d'évaluation de la perception de la douleur

##### 4.1 Tests sensoriels quantitatifs

Les tests sensoriels quantitatifs (QST) correspondent à des mesures psychophysiques généralement utilisées pour étudier l'état fonctionnel du système somatosensoriel d'un sujet ou d'un patient au moyen de stimuli sensoriels (e.g. douleur thermique, mécanique, électrique). Les QST ont été définis par la Peripheral Neuropathy Association (1993) comme des techniques utilisées pour mesurer l'intensité des stimulations nécessaires pour produire des perceptions sensorielles spécifiques. Ainsi, ces tests permettent d'évaluer le fonctionnement des fibres sensorielles, dont les fibres A $\delta$  et C.

Le développement des QST repose sur les travaux initiaux de Ernest Weber. Il a été l'un des premiers à étudier quantitativement le lien entre un stimulus physique et la sensation qui en découle. Ses travaux ont par la suite été repris par Gustav Fechner donnant lieu à la « loi de Weber-Fechner » selon laquelle la sensation varie comme le logarithme de l'intensité physique du stimulus (Fechner, 1860).

Dans les années 1970, des méthodes de quantification sensorielles s'appuyant sur la loi de Weber-Fechner ont été développées pour étudier la perception thermique, tactile et nociceptive (Dyck et al., 1978). Ces méthodes permettent de déterminer des seuils de perception (e.g thermique, mécanique, douleur)(Mücke et al., 2021). Un seuil de perception fait référence à la plus petite intensité de stimulation provoquant une sensation. Dans le cas des seuils de perception de la douleur, il s'agit de la plus petite intensité de stimulation conduisant à une sensation de douleur. Par ailleurs, il est également possible de mesurer des seuils de tolérance à la douleur qui font référence à l'intensité maximale de la stimulation qu'une personne est capable de supporter.

Il existe plusieurs méthodes de mesure des seuils de perception.

La méthode adaptative repose sur un algorithme en escaliers (Fowler et al., 1987). Elle consiste à administrer une série de stimuli individuels d'une intensité prédéterminée et de courte durée. Pour chaque stimulation, les participants doivent indiquer si la stimulation a été perçue ou non. Avec l'algorithme en escalier, l'intensité de chaque stimulation dépend de la réponse du participant à la stimulation précédente. Ainsi, l'intensité de la stimulation augmente après une non-détection, et diminue en cas de détection du stimulus précédent. Le seuil est basé sur l'intensité du stimulus à laquelle 50 % des stimuli sont détectés. La méthode adaptative présente l'avantage d'être peu sensible au temps de réaction, contrairement à la méthode des limites décrite ci-après (Gracely et al., 1988). Cette méthode présente l'inconvénient d'être légèrement plus longue que la méthode des limites pour déterminer un seuil de perception. En outre, la répétition de nombreuses stimulations pour déterminer le seuil de douleur peuvent conduire au développement de phénomènes de sensibilisation (Mücke et al., 2021).

Dans la méthode des limites, l'intensité de la stimulation augmente progressivement. Les participants doivent répondre le plus rapidement possible lorsqu'ils détectent une sensation. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide pour estimer le seuil de perception. Cependant, elle est susceptible d'être influencée par le temps de réaction des participants, qui correspond à la durée nécessaire pour détecter la sensation et signaler leur perception. Durant ce temps de réaction, l'intensité de la stimulation continue d'augmenter. En conséquence, cela peut conduire à une surestimation du seuil de perception (Defrin et al., 2006).

Enfin, la méthode constante consiste en l'application aléatoire de stimuli dans une large gamme d'intensité, allant de valeurs infraliminaires à des valeurs supraliminaires. Généralement, les intensités sont choisies de façon à ce que les plus basses ne soient jamais perçues et les plus hautes soient toujours détectées. Quatre à sept intensités sont choisies et sont répétées chacune aléatoirement un grand nombre de fois (généralement 10 fois). Le seuil de perception est défini comme l'intensité donnant lieu à 50 % de réponses « perçues » (Fraisse, 1954).

Les méthodes QST décrites ci-dessus, présentent l'avantage de pouvoir quantifier la perception. En conséquence, elles sont largement utilisées dans la recherche clinique et expérimentale (Bouhassira and Attal, 2016; Cruz-Almeida and Fillingim, 2014; Hübscher et al., 2013; Knutti et al., 2014; Kramer et al., 2014; Scott et al., 2003; Yilmaz et al., 2010). Plus spécifiquement dans le contexte de la recherche clinique, ces méthodes permettent par exemple de mettre en évidence des altérations de la fonction sensorielle, qu'il s'agisse de pertes ou de gain de fonction (Rolke et al., 2006).

## 4.2 Évaluations subjectives

Parmi les évaluations subjectives de la douleur, les jugements de désagrément et d'intensité sont fréquemment utilisés, aussi bien dans le cas de douleurs cliniques qu'expérimentales. Ces évaluations fournissent une mesure quantitative, qualitative et subjective de la sensibilité à la douleur et sont généralement recueillies au moyen d'échelles unidimensionnelles : l'échelle visuelle analogique (EVA), numérique (EN) et verbale (EV).

L'EVA est représentée par une ligne horizontale sans graduations dont l'une des extrémités correspond généralement à « aucune sensation de douleur » et l'autre à « sensation de douleur maximale imaginable » (Hjermstad et al., 2011). Les participants/patients positionnent un curseur sur cette ligne à l'endroit qui représente le mieux la douleur ressentie. En pratique clinique, la face présentée aux patients ne contient aucune graduation tandis que sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur permet donc de quantifier l'intensité de douleur ressentie. Dans un contexte expérimental, l'EVA est généralement digitalisée informatiquement.

L'EN est très proche de l'EVA puisqu'il s'agit également d'une ligne horizontale dont les extrémités vont de « aucune sensation de douleur » à « sensation de douleur maximale imaginable ». Dans le cas de l'EN, la ligne horizontale est graduée de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) permettant aux individus de quantifier leur sensation de douleur. L'EN peut également être présentée sous forme orale.

Enfin, l'EV peut être présentée sous sa forme simple ou relative. Dans le cas de la forme simple, les individus évaluent l'intensité de leur douleur au moyen d'adjectifs qui leur sont présentés : absente > faible > modérée > intense > extrêmement intense. L'EV relative consiste à décrire la sensation de douleur par des adjectifs qui leur sont proposés tels que fourmillements, décharges électriques, élancement, coup de poignard, douleur énervante et épuisante (Duncan et al., 1988).

Ces échelles ont toutes une bonne validité, sensibilité et fiabilité test-retest permettant une évaluation adéquate de la douleur (Hjermstad et al., 2011; Williamson and Hoggart, 2005).

### 4.3 Modulation de la douleur

#### 4.3.1 La modulation de la douleur conditionnée

L'utilisation d'un paradigme de modulation de la douleur conditionnée (CPM), aussi appelé contre-stimulation nociceptive hétérotopique permet d'étudier les CIDN. Ce paradigme expérimental consiste à appliquer un stimulus nociceptif prolongé durant 1 à 2 minutes sur une partie du corps (i.e. le stimulus conditionnant ; par exemple, immerger la main gauche dans de l'eau froide). L'exposition au stimulus conditionnant inhibe la perception d'un autre stimulus nociceptif (i.e. le stimulus test ; e.g. thermique, mécanique, électrique) appliqué sur une autre partie du corps (par exemple, l'avant-bras droit) simultanément ou consécutivement au stimulus conditionnant. L'effet CPM se traduit donc par une hypoalgésie au stimulus test (Edwards et al., 2003b; Ge et al., 2004; Goffaux et al., 2007; Serrao et al., 2004; Talbot et al., 1987; Willer et al., 1989). Chez l'animal, cet effet peut être mesuré par des enregistrements de l'activité de population de neurones dans le GRD (Willer et al., 1999). Chez l'homme, la douleur causée par le stimulus test est comparée avant et après (ou pendant) l'exposition au stimulus conditionnant (Edwards et al., 2003b; Ge et al., 2004; Goffaux et al., 2007). Il est également possible de mesurer le réflexe nociceptif spinal (RIII) en réponse au stimulus test avant et après l'application de cette procédure de CPM (de Willer, 1977; Willer et al., 1984).

#### 4.3.2 La tolérance à la douleur

Le test de tolérance à la douleur consiste à exposer les participants à une stimulation nociceptive prolongée (de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes) d'une intensité constante à laquelle les individus doivent résister le plus longtemps possible. Dans ce cas, la tolérance à la douleur n'est pas exprimée dans l'unité de mesure du dispositif de stimulation (e.g. °C), mais en unité de temps. Le plus souvent, cela est évalué au moyen du « cold pressor test » (CPT) qui consiste à immerger un membre (i.e main, avant-bras, pied) dans un bain d'eau froide (Diotaiuti et al., 2022b, 2022a; Kowalczyk et al., 2006; Walsh et al., 1989; Washington et al., 2000). Ce paradigme est généralement considéré comme un modèle expérimental de douleur chronique (Edens and Gil, 1995; Mitchell et al., 2004; Rainville et al., 1992). L'inconvénient de l'exposition prolongée à une stimulation froide est qu'elle peut entraîner une réponse cardiovasculaire associée à une réduction de la sensibilité à la douleur (Randich and Maixner, 1984). Par conséquent, une récente étude a utilisé un caisson d'air chaud hermétique comme

protocole de douleur prolongée (Zhou et al., 2015). Il était demandé aux participants de placer leur main à l'intérieur du caisson et de résister le plus longtemps possible jusqu'à ce que la sensation de douleur devienne insoutenable.

Le paradigme de douleur prolongée permet également de recueillir le seuil de perception de la douleur qui correspond au moment à partir duquel l'individu commence à percevoir de la douleur. Les indicateurs subjectifs de la douleur (désagrément, intensité) ainsi que les réponses hémodynamiques, physiologiques et électromagnétiques peuvent également être mesurés lors de ce test.

Les protocoles permettant d'évaluer la tolérance à une douleur thermique impliquent une réponse vasomotrice locale (Coghill et al., 1999; Ikawa et al., 1998; Kauppila et al., 2002; Koganezawa et al., 2006; Nagasaka et al., 1987). Par conséquent, certains auteurs ont tenté d'explorer s'il existait un lien entre la douleur et la réponse microcirculatoire (Arndt and Klement, 1991b, 1991a; Davenport and Thompson, 1987; Fruhstorfer and Lindblom, 1983; Kawar and Dundee, 1982; Kreh et al., 1984; Kunkle, 1949; Minut-Sorokhtina and Glebova, 1976).

## 5. Douleur et vasomotricité

Bien que les nocicepteurs cutanés impliqués dans la perception de la douleur aient été identifiés, il a été suggéré que les veines peuvent être également impliquées dans la thermo-nociception. En effet, chez l'Homme, il a été montré que la douleur peut être provoquée dans les veines par des stimuli très différents, tels que des substances chimiques qui présentent des osmolarités ou des pH non physiologiques, des irritations mécaniques telles que des ponctions ou des cathéters ou encore des solutions salines froides (Arndt and Klement, 1991a; Davenport and Thompson, 1987; Fruhstorfer and Lindblom, 1983; Kawar and Dundee, 1982; Minut-Sorokhtina and Glebova, 1976). Dans l'étude de Fruhstorfer et al. (1983), l'injection de solution saline froide dans les veines dorsales de la main a provoqué une sensation de froid et de douleur. Cela suggère l'existence de deux types de récepteurs vasculaires, l'un spécifique au froid et l'autre spécifique à la nociception. De plus, les travaux de Arndt et al. (1991) ont montré que différents types de stimuli nociceptifs (électrique, étirement, chaud et froid) appliqués à l'intérieur de segments de veines de la main étaient susceptibles de provoquer une sensation de douleur. Cette sensation disparaissait lorsqu'un anesthésique local était appliqué sur les portions de veine stimulée. Dans ces études, la paroi veineuse étant stimulée directement, les nocicepteurs cutanés

n'ont pas pu être activés. Ces observations renforcent l'idée que la douleur ne résulte pas exclusivement de l'activation des nocicepteurs cutanés. Ces études suggèrent par ailleurs que les veines seraient pourvues de nocicepteurs polymodaux (Arndt and Klement, 1991a; Fruhstorfer and Lindblom, 1983) qui seraient connectés aux fibres sensorielles A $\delta$  (Arndt and Klement, 1991a) et qui participeraient à la perception de la douleur. L'oxyde nitrique (NO), une substance impliquée dans la vasodilatation, serait également impliqué dans la douleur vasculaire (Holthusen and Arndt, 1994; Kindgen-Milles and Arndt, 1996; Meller and Gebhart, 1993; Moore et al., 1991). Des études réalisées chez l'animal ont en effet montré que l'injection dans la ME d'un inhibiteur du NO et de son précurseur diminuait les réponses nociceptives des fibres C et A $\delta$  au niveau de la CDME (Haley et al., 1992) ainsi que les comportements nociceptifs de l'animal (e.g léchage de la patte lors de l'utilisation d'une plaque chauffante) (Moore et al., 1991).

D'autres données suggèrent un lien entre la microvasomotricité consécutive à une stimulation thermique nociceptive et l'intensité de la douleur perçue (Kreh et al., 1984; Kunkle, 1949). Dans l'étude de Kreh et al. (1984), le majeur de la main gauche de volontaires sains était refroidi au moyen d'une thermode de contact à une température constante proche de 0 °C pendant une durée de 45 minutes. Pendant cette période de stimulation, le sujet évaluait régulièrement la douleur au moyen d'une échelle visuelle analogique et le flux sanguin était continuellement mesuré. Les résultats ont révélé que les évaluations de la douleur et le degré de vasoconstriction étaient fortement corrélés. Ces résultats suggèrent que la vasoconstriction peut être à l'origine d'une sensation de douleur. Kunkle et al. (1949), ont quant à eux décrit deux types de douleurs lorsqu'une partie du corps est immergée dans un bain d'eau froide pendant une longue période. La première douleur serait attribuable à la vasoconstriction cutanée elle-même, tandis que la seconde douleur, qui apparaît peu après l'arrêt de la stimulation froide, serait provoquée par la vasodilatation cutanée suivant la phase de récupération de l'ischémie liée à la vasoconstriction (Kunkle, 1949).

Ces résultats soulignent le rôle potentiel du fonctionnement vasculaire et de la microcirculation sanguine dans la nociception, ouvrant ainsi une nouvelle voie pour la recherche sur la douleur chez l'être humain (Arndt and Klement, 1991a).

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons principalement à la microcirculation sanguine cutanée.

## Chapitre 2 : La microcirculation cutanée

En raison de la faible épaisseur de la peau (2 mm en moyenne), les vaisseaux sanguins qui la vascularisent sont de petit calibre et appartiennent au réseau de la microcirculation. Il s'agit d'un réseau sanguin très structuré comportant des artérioles, des capillaires et des veinules. Il est essentiellement retrouvé dans le derme et l'hypoderme.

### 1. Physiologie de la peau

La peau est l'organe le plus lourd (environ 4 kg pour un adulte de taille moyenne) et le plus étendu, représentant une surface d'environ 2m<sup>2</sup>. Elle présente une épaisseur de 0,6 mm en moyenne sur le corps mais varie en fonction des régions corporelles. En effet, elle est plus fine au niveau des lèvres et des paupières (0,3 mm), tandis qu'elle est plus épaisse sur les paumes des mains et de la plante des pieds, où elle peut atteindre de 1,2 à 4,7mm.

La peau revêt diverses fonctions, dont la plus importante est de servir de barrière entre le corps et l'environnement extérieur (Khavkin and Ellis, 2011; Odland and Ross, 1968), garantissant ainsi la protection des organes internes contre les blessures ou les agents pathogènes. Elle assure également la prévention de la perte de liquide (e.g l'eau) et des électrolytes et permet d'évacuer les déchets corporels par les glandes sudoripares. Une fonction métabolique est également attribuée à la peau puisqu'un certain nombre de substances y sont produites, comme la vitamine D essentielle à la fixation du calcium sur les os, ou encore la kératine et la mélanine. Grâce aux nombreux récepteurs thermiques, mécaniques ou chimiques qu'elle contient, la peau sous-tend une fonction sensorielle. Enfin, la peau joue un rôle crucial dans la thermorégulation afin de maintenir une température interne stable.

D'un point de vue structurel, la peau est constituée de trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 6).

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. Son épaisseur varie de 40 µm à 6 mm selon la région corporelle. Il est constitué de quatre types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. La fonction principale de cette couche est d'assurer une protection contre l'environnement externe grâce à la résistance des kératinocytes ainsi qu'à la cohésion de cette protéine avec les cellules épithéliales. Il est important de souligner que l'épiderme n'étant pas vascularisé, les nutriments et l'oxygène provenant du derme y sont transmis par diffusion.

Le derme est environ 5 fois plus épais que l'épiderme. Il est un tissu conjonctif dans lequel se trouvent des fibroblastes (cellules de soutien), des fibres élastiques et des fibres de collagène. On y trouve également des vaisseaux sanguins, les follicules pileux, les glandes sudoripares et glandes sébacées, ainsi que les terminaisons nerveuses des fibres sensorielles. Le derme est composé de deux parties : le derme papillaire et le derme réticulaire.

Le derme papillaire est situé immédiatement sous la jonction dermo-épidermique. Il est composé de fibres élastiques et de collagène, de terminaisons nerveuses et de capillaires sanguins qui assurent une fonction nutritive.

Le derme réticulaire, ou derme profond, est un tissu conjonctif plus dense que le derme papillaire et représente 80% du derme. Il contient des fibres élastiques et des fibres de collagènes plus denses, qui lui confèrent un rôle de soutien. Le derme réticulaire, situé à la jonction du derme et de l'hypoderme, est également doté d'un réseau vasculaire faisant la connexion avec le plexus superficiel. Entre ces deux plexus, se trouvent les anastomoses artérioveineuses (AVAs) qui permettent au sang de circuler directement entre les vaisseaux artériels et veineux, en contournant le lit capillaire en aval. La répartition des AVAs dans la peau n'est pas homogène. On les trouve principalement au niveau de la peau glabre, avec environ 600 AVAs par centimètre carré dans la peau situées autour des ongles et 100 AVAs par centimètre carré au niveau de l'éminence thénar (sous le pouce) et hypothénar (sous l'auriculaire) de la main (Walløe, 2015). À une température ambiante neutre ou inférieure, les AVAs restent fermées, redirigeant le sang vers les capillaires. Cependant, dans un environnement chaud, les AVAs s'ouvrent pour dévier une partie du sang et dissiper la chaleur dans les tissus environnants, contribuant ainsi à la régulation thermique (Cracowski and Roustit, 2020).

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Composé principalement de cellules adipeuses, il assure l'absorption des graisses du système sanguin et leur stockage sous forme de lipides. Cette réserve lipidique permet d'isoler le corps du milieu externe et de limiter les pertes de chaleur. L'hypoderme est en outre la couche la plus vascularisée de la peau et participe à la formation de nouveaux réseaux micro vasculaires par le processus de néo vascularisation. Il joue également un rôle dans la cicatrisation.

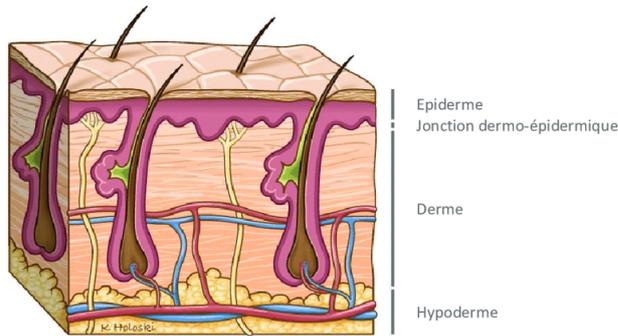


Figure 6 : Ultrastructure de la peau (d'après Cendre, 2021).

## 2. La microcirculation cutanée

### 2.1 Aspects structurels

La circulation sanguine cutanée est composée de deux réseaux (ou plexus) anastomotiques horizontaux se situant dans le derme (Braverman, 1997). Le premier réseau est le plexus supérieur, situé dans le derme papillaire (superficiel) d'où naissent les capillaires. Le second réseau, parallèle au premier, se situe à l'interface dermo-hypodermique (profond) et est relié au plexus supérieur par des artérioles ascendantes et des veinules descendantes (Braverman, 1997).

Dans tous les organes du corps, le réseau microcirculatoire est formé d'unités microcirculatoires localisées dans le plexus supérieur. Ces unités sont composées de micro-vaisseaux sanguins d'un diamètre inférieur à 50  $\mu\text{m}$  que sont les artérioles et les veinules qui communiquent entre elles via des capillaires (Figure 7).

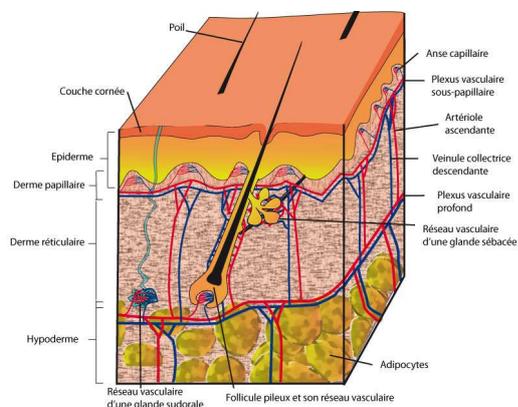


Figure 7 : représentation schématique de la microcirculation cutanée (D'après Démarchez, 2023).

### 2.1.1 Les artérioles

Les artérioles sont les vaisseaux sanguins les plus petits du système artériel, avec un diamètre d'environ 20 à 30  $\mu\text{m}$ . Leur fonction est de relier les artères aux capillaires. La paroi de ces vaisseaux est composée de trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice.

L'intima est la tunique la plus interne des vaisseaux sanguins. Elle comprend une couche de fibres musculaires à disposition annulaire ainsi qu'une fine monocouche cellulaire (i.e. les cellules endothéliales). Les cellules endothéliales, ou endothélium, peuvent être considérées comme un organe à part entière de par ses dimensions (environ 4000 à 7000  $\text{m}^2$ ) (Augustin et al., 1994; Wolinsky et al., 1980) et les différentes fonctions qu'elles assurent (Ait-Oufella et al., 2008). L'une des fonctions de l'endothélium est de maintenir la fluidité du sang en exerçant une action anticoagulante. A l'inverse, il peut également produire des substances pro-coagulantes, lors d'une inflammation par exemple, ce qui lui confère un rôle anti-inflammatoire (Ait-Oufella et al., 2008). En outre, il joue un rôle crucial dans la vasomotricité (Furchgott and Zawadzki, 1980). Plus précisément, il assure le tonus vasculaire via la production et la libération de substances vasopressives (e.g endothéline, prostaglandine) et vasodilatatrices (e.g NO, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium et prostacycline) (Vane et al., 1990). Le NO est la principale substance responsable de la vasodilatation dépendante de l'endothélium. La libération du NO par l'endothélium se produit en réponse aux forces de cisaillement exercées sur celui-ci. Après avoir été sécrété, le NO est diffusé dans les cellules musculaires lisses entraînant l'activation d'une enzyme (guanylate cyclase) qui synthétise une substance (guanosine monophosphate cyclique) qui à son tour provoque une relaxation et une vasodilatation des muscles lisses (Palmer et al., 1988).

La tunique externe, l'adventice, est constituée de fibres collagènes. Les artérioles sont riches en fibres musculaires lisses très épaisses, ce qui leur confère une excellente adaptation vasomotrice permettant une vasoconstriction lorsqu'elles se contractent ou une vasodilatation lorsqu'elles se détendent.

### 2.1.2 Les veinules

Les veinules sont des vaisseaux dont le diamètre est compris entre 2 et 20  $\mu\text{m}$  (Constans et al., 2007). Elles sont composées d'une paroi musculaire et d'une assise conjonctive de l'intima relativement fine ainsi que d'une adventice épaisse. Les veinules collectent le sang à partir des capillaires, chacune d'elles pouvant drainer jusqu'à 5 capillaires. Contrairement aux artérioles,

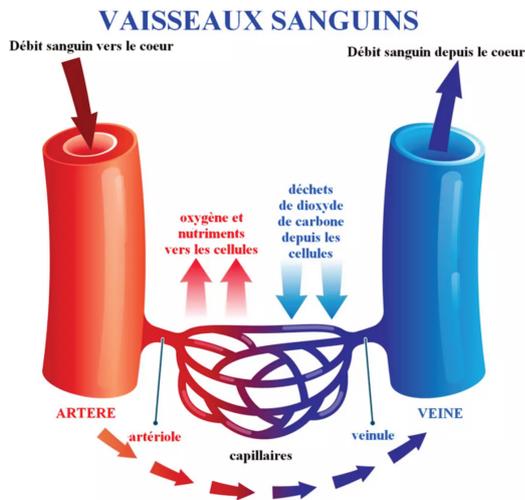
les veinules ont une faible capacité vasomotrice. Leur composition en fibres conjonctives et élastiques leur permet tout de même d'être distensibles et d'ajuster continuellement le volume sanguin microcirculatoire.

### 2.1.3 Les capillaires

Les capillaires sont les vaisseaux sanguins les plus fins avec un diamètre compris entre 5 et 10  $\mu\text{m}$  (Braverman and Yen, 1977). Ils se différencient des artérioles et des veinules par leur structure, puisque la couche de la média devient discontinue avant de disparaître, et l'adventice disparaît totalement. Les capillaires sont donc principalement composés d'une seule couche de cellules endothéliales.

Les capillaires jouent un rôle primordial dans les échanges de nutriments, de dioxyde de carbone et de déchets métaboliques entre le sang et les tissus. Leur paroi fine (1  $\mu\text{m}$ ) permet les échanges par diffusion. Ces vaisseaux sont interconnectés et subdivisés de manière à ce que toutes les cellules du corps se situent à moins de 50  $\mu\text{m}$  d'un capillaire (Braverman, 1997). Les capillaires constituent un réseau complexe reliant artérioles et veinules appelé "lit capillaire" (Figure 8). Ceux-ci peuvent être shuntés par des anastomoses artério-veineuses qui relient directement les artérioles aux veinules sans que le sang emprunte le réseau capillaire. Ceci permet aux échanges de chaleur de se faire plus rapidement (Braverman et al., 1997).

A.



B.

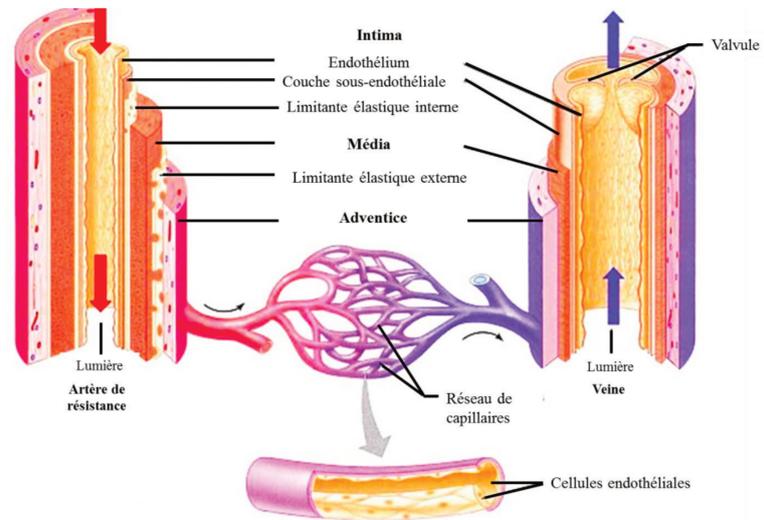


Figure 8. A. représentation des lits capillaires connectant le réseau artériel au réseau veineux. B. structure des vaisseaux sanguins (Illustration de Ragot, 2016).

## 2.2 Aspects fonctionnels

La microcirculation sanguine assure quatre fonctions majeures :

- I. La nutrition des cellules de la peau et des cellules annexes. En effet, la microcirculation assure l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau. Les échanges nutritifs avec les tissus ont lieu au niveau de l'anse capillaire par phénomène de diffusion. Ces échanges sont permis et facilités par l'excellente perméabilité de la membrane capillaire et par la lenteur du flux sanguin. Outre leur rôle d'apport de nutriment et d'oxygène, ils permettent également le drainage du CO<sub>2</sub> et des déchets. En effet, les déchets métaboliques peuvent diffuser dans le sang pour être emportés vers les reins et le foie.
- II. Le maintien de la pression artérielle. Assuré par les artérioles, le maintien de la pression artérielle est fondamental afin de protéger le lit capillaire d'une pression artérielle qu'il ne pourrait pas supporter. Cette protection est permise par le tonus vasoconstricteur dont la suppression conduit notamment au choc anaphylactique et au choc septique.
- III. La tolérance par la peau de longues périodes d'ischémies dues au poids du corps. En effet, tout au long de la journée et de la nuit le corps exerce, sur différents territoires cutanés, une pression bien au-delà de la pression d'occlusion des capillaires (environ 30 mmHg) (Smith, 1995), et ceci pour des durées prolongées

IV. La thermorégulation permet le maintien de la température interne du corps, c'est-à-dire du noyau central constitué des organes thoraciques, des viscères abdominaux, du système nerveux central et des muscles squelettiques. Le noyau central est entouré par une enveloppe (la peau) qui possède une fonction d'isolation afin de maintenir la température interne constante. Par conséquent, la température du noyau central est maintenue à 37°C en moyenne, avec des bornes vitales comprises entre 27°C et 41,6°C. La température de la peau, quant à elle, est généralement comprise entre 30°C et 34°C (Gagge and Gonzalez, 2011) et varie selon les zones corporelles en raison d'une variation régionale du flux sanguin cutané. Ainsi, au niveau des zones corporelles proximales (e.g : visage, tronc) la température cutanée sera plus élevée qu'au niveau des extrémités (e.g : pieds, mains) où la perfusion sanguine est nettement plus faible (Stücker et al., 2001). Les variations de température du noyau et de la peau déterminent le déclenchement des réponses adaptatives qui régulent l'équilibre entre la perte et la production de chaleur du corps vers l'environnement (Boulant, 2006; Frank et al., 1999; Mekjavić et al., 1991). Lorsque la température corporelle augmente, l'homéostasie thermique est d'abord assurée par une vasodilatation des vaisseaux sanguins cutanés permettant l'évacuation de la chaleur interne vers l'environnement extérieur (Gagge et al. 2011). À l'inverse, lorsque la peau ou le noyau central se refroidit, les vaisseaux sanguins se contractent, réduisant de ce fait le flux sanguin afin de retenir davantage de sang chaud au niveau du noyau central (Gagge et al., 2011).

### 3. La thermorégulation cutanée

L'exposition à un environnement froid ou chaud entraîne une réponse thermorégulatrice vasomotrice afin d'assurer le maintien de la température interne. Ces réponses sont régies par des mécanismes réflexes sympathiques (centraux), mais aussi par des mécanismes locaux (périphériques) (Charkoudian, 2003; Holowatz et al., 2010). Ces mécanismes ont pour effet d'augmenter ou de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins montrant ainsi une relation fonctionnelle entre la température de la peau et le débit sanguin cutané (Wenger et al., 1986).

### 3.1 La thermorégulation centrale

Le système nerveux autonome joue un rôle crucial dans la thermorégulation centrale, permettant de maintenir la température corporelle en dépit de variations de température interne et/ou externe, même dans des conditions extrêmes. La température corporelle est presque entièrement régulée par des mécanismes de rétroaction nerveuse, qui fonctionnent presque tous par l'intermédiaire de centres de régulation de la température situés dans l'hypothalamus (Gavva et al., 2007; Romanovsky, 2007). La zone hypothalamo-préoptique antérieure reçoit des entrées afférentes de neurones thermosensibles (i.e. des thermorécepteurs) périphériques et/ou centraux. Il en résulte le déclenchement de réponses autonomes et comportementales de régulation de la température corporelle. Ces réponses incluent, en plus des mécanismes de thermogenèse et de thermolyse, une modification du tonus vasculaire afin de moduler la dissipation de chaleur.

#### 3.1.1 La vasoconstriction

La vasoconstriction réflexe en réponse à une exposition au froid du corps entier correspond à une diminution du diamètre des vaisseaux sanguins. Il en résulte une réduction du transfert convectif de chaleur du noyau central vers la peau et une diminution de la dissipation de la chaleur. Ce mécanisme physiologique a lieu généralement lorsque la peau atteint une température inférieure au point thermo-neutre (environ 34°C). Le plus souvent le refroidissement de la peau se produit lorsque l'environnement (e.g. air, vêtements, surfaces, etc.) est plus froid que la température interne. Toutefois, une vasoconstriction réflexe à la suite d'une diminution de la température interne reste possible dans des circonstances médicales telles que l'anesthésie générale (Campos and Paniagua, 2008; Kurz, 2008). Lorsque la diminution du flux sanguin atteint un plateau, une augmentation de l'intensité du stimulus froid n'entraînera pas de vasoconstriction supplémentaire (Holowatz et al., 2010).

Cette réponse thermorégulatrice au froid est permise grâce à l'innervation sympathique du système vasculaire. En effet, les vaisseaux sanguins cutanés sont innervés par des nerfs sympathiques impliqués dans la vasoconstriction cutanée lors du refroidissement de la peau et dans le maintien du tonus vasculaire (Fox and Edholm, 1963; Green, 2004). Le maintien du tonus vasculaire est assuré par les artères de résistance. Il s'agit d'artères de petit diamètre

situées en amont du réseau capillaire. Elles sont appelées artères de résistance car elles régulent la pression artérielle et le débit sanguin en offrant une résistance à l'écoulement du sang afin de ne pas endommager les capillaires (Malpas, 2010).

La réponse vasoconstrictrice sympathique est permise par la libération de différents neurotransmetteurs : la noradrénaline (NA), l'adénosine triphosphate (ATP) et le neuropeptide Y (NPY) (Bradley et al., 2003; Ekblad et al., 1984; Holowatz et al., 2010; Pablo Huidobro-Toro and Verónica Donoso, 2004).

### 3.1.2 La vasodilatation

Le réchauffement du corps entier inhibe l'activité tonique des nerfs vasoconstricteurs et déclenche le système vasodilatateur sympathique cholinergique. La vasodilatation est un mécanisme thermorégulateur qui correspond à l'augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins, engendrant ainsi une augmentation du débit sanguin qui permet d'augmenter la dissipation de la chaleur. Le débit des vaisseaux sanguins cutanés au repos et en condition de thermo neutralité est d'environ 250  $\mu$ L/min. Toutefois, lors du réchauffement du corps et de la peau, les débits cardiaque et sanguin augmentent, permettant au flux sanguin des lits vasculaires rénaux et viscéraux d'être redirigé vers la circulation cutanée. Le système cardiovasculaire possède donc une excellente capacité d'augmenter le débit sanguin pouvant aller jusqu'à 6 à 8 L/min lors d'une hyperthermie sévère (ce qui représente 60% du débit cardiaque) (Charkoudian, 2003). Cette augmentation du débit sanguin assure les échanges thermiques entre le corps et la peau au moyen d'un phénomène de convection.

La vasodilatation cutanée sympathique est sous-tendue par les nerfs cholinergiques sympathiques libérant de l'acétylcholine. Il a d'ailleurs été montré qu'une inhibition présynaptique des nerfs cholinergiques abolit la vasodilatation cutanée lors du réchauffement du corps (Kellogg et al., 1995a). D'autres neurotransmetteurs inconnus co-libérés avec l'acétylcholine participent à la vasodilatation (McGeehin and Mirabelli, 2001). Bien que leur identité ne soit pas encore élucidée, il a été montré que certains neurotransmetteurs telle que la substance P, le peptide intestinal vasoactif ou encore le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) seraient impliqués dans la vasodilatation (Bennett et al., 2003; Savage et al., 1990; Wong and Minson, 2006).

Dans le cas d'un réchauffement ou d'un refroidissement local de la peau, les mécanismes vasomoteurs (vasoconstriction et vasodilatation) sont assurés par des mécanismes locaux.

### 3.2 La thermorégulation locale

La thermorégulation locale repose sur des mécanismes bien distincts et indépendants des mécanismes réflexes sympathiques présentés ci-dessus. Dans les années 1940, Barcroft et Edholm (1943) ont mené des études pionnières sur la régulation thermique locale de la peau. Leurs travaux ont permis de mettre en évidence une relation entre le débit sanguin local de la peau et les variations locales de la température cutanée (Barcroft and Edholm, 1943).

#### 3.2.1 La vasoconstriction

Lors de la phase précoce de refroidissement cutané local (0-10 min), la vasoconstriction dépend de la norépinéphrine (NE) qui agit sur les  $\alpha_2$ -adrénorécepteurs (Ekenvall et al., 1988). En plus de l'implication de la NE, la Rho kinase (ROCK) a été identifiée comme un neuromédiateur clé de la vasoconstriction locale cutanée. En effet, le refroidissement local de la peau accroît l'activité de la voie ROCK, augmentant à son tour la vasoconstriction par sa capacité à multiplier (environ par 5) la quantité d'adrénorécepteurs disponibles lors du refroidissement du tissu cutané (Bailey et al., 2005, 2004; Eid et al., 2007). Il semblerait que l'activité de ROCK provoquée par le refroidissement local diminuerait également la production de NO. En effet, les voies de la vasodilatation sous-tendue par le NO et de la vasoconstriction médiée par Rho kinase (ROCK) interagissent et s'influencent en exerçant une activité inhibitrice mutuelle. Cela assure l'équilibre nécessaire entre l'activité pro-dilatatrice du NO et pro-constrictrice sous-tendue par ROCK dans le système vasculaire (Noma et al., 2006; Somlyo, 2007).

Dans le cas où le refroidissement persiste au-delà de 15 min, la vasoconstriction locale est alors assurée par des mécanismes non noradrénergiques et non neuronaux. Ceci suggère que le refroidissement local de la peau peut modifier les voies de signalisation au sein du muscle lisse vasculaire (Hodges et al., 2006; Johnson et al., 2005; Pèrgola et al., 1993; Yamazaki et al., 2006).

#### 3.2.2 La vasodilatation

Les premières études portant sur la vasodilatation locale cutanée ont montré que l'augmentation du flux sanguin cutané dépend de la température appliquée sur la peau. Ainsi, il est admis que le flux sanguin cutané atteint son maximum pour une température cutanée comprise entre 40°C

et 42°C (Barcroft and Edholm, 1943; Johnson et al., 1986; Kellogg et al., 1999, 1995b; Pèrgola et al., 1993).

Le réchauffement de la peau provoque une réponse vasodilatatrice bi-phasique sous-tendue par deux mécanismes indépendants (Minson et al., 2001). Le premier mécanisme entraîne une augmentation rapide et substantielle du flux sanguin cutané dans la zone chauffée, suivie d'une légère diminution. Cette augmentation est causée par un réflexe axonal dépendant de l'activation des fibres C. Ce réflexe axonal ne peut être attribué qu'à des mécanismes locaux, car seuls des anesthésiques locaux suppriment l'augmentation initiale du flux sanguin (Minson et al., 2001; Pèrgola et al., 1993). L'implication des fibres C dans la phase initiale de la vasodilatation locale est soutenue par des données montrant que certains récepteurs thermiques TRP sensibles à la chaleur, situés sur les fibres C, sont impliqués dans le réflexe axonal (Stephens et al., 2001). Parmi ces récepteurs, le TRPV1, impliqué dans la perception de la chaleur et de la chaleur nocive semble jouer un rôle important dans la réponse vasodilatatrice locale. En effet, le blocage du canal ionique TRPV1 atténue la vasodilatation en réponse à un chauffage local (Minson et al., 2001; Wong and Fieger, 2010). Toutefois, les mécanismes sous-tendant la relation entre l'activation des TRP et la réponse vasomotrice ne sont pas encore clairement élucidés. L'activation des fibres C résultant de l'augmentation de la température cutanée pourrait provoquer la libération de substances vasoactives comme le CGRP, la neurokinine et la substance P (Holzer, 1998). Ces substances pourraient alors modifier l'amplitude et la durée de la vasodilatation locale. Toutefois, ce mécanisme reste incertain et les résultats testant cette hypothèse sont contradictoires (Mack et al., 2016).

Cette augmentation initiale et rapide du flux sanguin a lieu pendant les 10 premières minutes du réchauffement cutané. Elle est suivie d'une seconde phase au cours de laquelle l'augmentation du flux sanguin est plus lente et atteint un plateau environ 20 minutes après le début du réchauffement de la peau. Cette seconde phase, qui assure le maintien de la vasodilatation locale, est principalement dépendante du NO. Ceci est largement étayé par des études montrant que l'administration d'un antagoniste de la NO synthase entraîne une réduction significative (d'environ 50%) du flux sanguin local (Kellogg et al., 1999; Minson et al., 2001; Stewart et al., 2007). Bien que le NO soit un neuromédiateur clé dans la seconde phase de la vasodilatation locale cutanée, d'autres neuromédiateurs pourraient également être impliqués. En effet, l'administration d'un antagoniste du NO synthase n'abolit pas totalement la réponse vasodilatatrice. Ces neuromédiateurs n'ont toutefois pas encore été identifiés.

La microcirculation cutanée peut être évaluée au moyen de différentes méthodologies telles que la thermographie, la méthode de clairance de marqueurs, la photopléthysmographie ou la capillaroscopie. Toutefois, ces méthodes sont invasives et ne permettent pas une mesure en continu du débit sanguin. C'est ainsi que d'autres techniques simples et non invasives ont été développées pour estimer le flux sanguin cutané en continu, comme la débitmétrie par laser doppler, le laser Speckle Contrast Imaging (LSCI) ou encore l'oxymétrie transcutanée. Dans ce travail de thèse, nous nous intéressons particulièrement à la débitmétrie par laser doppler.

#### 4. Méthode d'évaluation non invasive de la fonction microvasculaire : technique du laser Doppler

##### *4.1 Fluxmétrie par laser Doppler*

La fluxmétrie par laser Doppler (LDF) est la première technique de laser Doppler mise au point pour détecter et quantifier de manière non invasive les changements du flux sanguin cutané en réponse à un stimulus sur un petit volume (1 mm<sup>3</sup> ou moins) (Cracowski et al., 2006). Cette technique repose sur le principe de l'effet Doppler, un phénomène physique correspondant au changement de fréquence d'une onde lorsque les sources émettrices et réceptrices sont en mouvement relatif (Doppler, 1846).

Dans le cas de la LDF, une sonde LASER (Light Activation by Stimulated Emission of Radiation) émet, par une fibre optique, un faisceau lumineux monochromatique dont la longueur d'onde est connue. La sonde laser en contact avec la peau émet ainsi un faisceau lumineux qui traverse la peau et atteint les vaisseaux sanguins cutanés. La plupart des appareils actuellement employés pour mesurer le flux sanguin utilisent un laser hélium-néon dont la puissance est comprise entre 1 et 3 mW qui émet un faisceau lumineux rouge d'une longueur d'onde généralement comprise entre 600 et 800 nm. Cette longueur d'onde est particulièrement bien adaptée à la LDF car elle permet une bonne pénétration du faisceau indépendamment de la couleur de peau. De plus, en raison de la couleur rouge de l'hémoglobine des hématies, le choix d'une telle longueur d'onde permet au faisceau lumineux d'être réfléchi au lieu d'être absorbé par les globules rouges. Cette réflexion du faisceau lumineux est captée par la sonde fluxmétrique réceptrice contenant des photorécepteurs qui convertissent le signal lumineux en signal électrique.

Lorsque le faisceau rencontre une structure immobile, sa direction est modifiée mais pas sa longueur d'onde. En revanche, lorsque le faisceau lumineux est réfléchi par les hématies en mouvement, sa longueur d'onde est modifiée. La différence de longueur d'onde entre le faisceau émis et le faisceau rétrodiffusé est proportionnelle à la vitesse des hématies. De cette manière, le laser Doppler fournit un indice de perfusion cutanée correspondant au produit de la vitesse moyenne des globules rouges et de leur concentration, souvent appelé flux ou débit sanguin cutané, à différencier avec le flux volumétrique (Jafarzadeh, 2009). En effet, il est encore impossible de mesurer réellement le flux sanguin car le volume exact de pénétration du laser ainsi que le diamètre des vaisseaux n'est pas connu pour chaque tissu mesuré. Seules des méthodes invasives permettent de standardiser le volume de pénétration du laser .

Outre le fait qu'elle soit non invasive, un autre avantage de la LDF est la précision temporelle avec laquelle les variations du flux sanguin sont détectées. Cette technique présente toutefois l'inconvénient d'une faible reproductibilité (M. Roustit et al. 2010) du fait des variations physiologiques et de la perfusion cutanée selon les tissus mesurés (Braverman 2000). En outre, la composition tissulaire peut influencer les mesures de LDF. En effet, la profondeur de pénétration du faisceau laser d'une longueur d'onde de 780 nm est d'environ 1 à 2 mm au niveau cutané. Or, la présence de graisses, d'une hyperkératose ou d'un œdème modifient la composition de la peau et perturbent la pénétration du faisceau.

L'évaluation de la réactivité vasculaire au moyen du Laser Doppler peut être effectuée, entre autres, par un protocole d'hyperhémie thermique locale.

#### *4.2 Hyperhémie par réchauffement local*

L'évaluation du flux sanguin cutané en réponse à une augmentation de la température locale a été proposée comme un test de réactivité micro vasculaire. Cette technique consiste en l'application locale continue d'un stimulus chaud (42°C) couplée à une mesure du flux sanguin cutané local (FSL) par laser Doppler.

En réponse au réchauffement local de la peau, le flux sanguin cutané augmente via l'implication des deux mécanismes physiologiques décrits au point 3.2. Sur le tracé recueilli au moyen du laser doppler, représenté sur la Figure 9, la première réponse vasculaire est observée pendant les 10 premières minutes. Elle se manifeste par une rapide augmentation du flux formant un

pic, puis une diminution légère. S'ensuit la seconde réponse vasodilatatrice représentée par une augmentation plus lente du flux sanguin avec l'apparition d'un plateau à partir de 20 minutes.

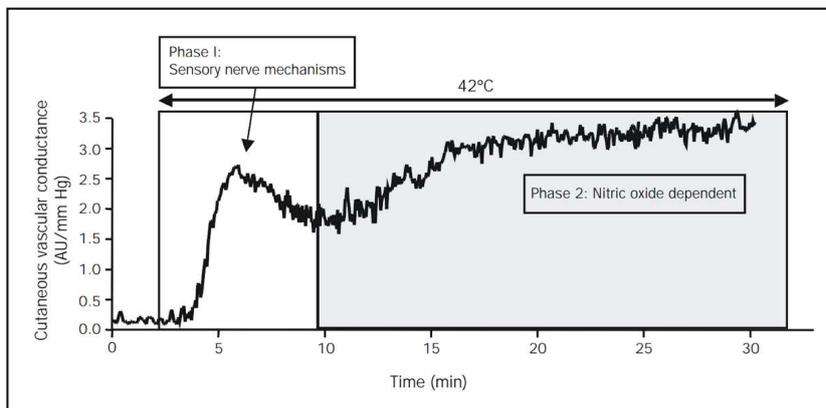


Figure 9 : Tracé représentatif du flux sanguin cutané durant le protocole d'hyperhémie par chauffage local. Source : Charkoudian et al., 2003.

Le fonctionnement microcirculatoire ainsi que la perception de la douleur subissent des modifications avec l'âge. Celles-ci sont présentées dans le chapitre suivant.

### Chapitre 3 : Effet du vieillissement sur la microcirculation sanguine et la perception de la douleur

#### 1. Modification de la sensibilité à la douleur

Le système somatosensoriel subit des altérations fonctionnelles et structurales liées à l'âge (Braverman 2000; Deshpande et al. 2008; Gagliese 2009a; Guergova et Dufour 2011). Parmi ces altérations, celles touchant la perception de la douleur ont suscité un intérêt considérable ces dernières années (Gagliese 2009a). Ces travaux ont révélé des modifications de la perception de la douleur avec l'âge, ainsi qu'une prévalence accrue de la douleur chez les personnes âgées. Il a été suggéré que ces altérations de la perception de la douleur avec l'âge pourraient contribuer au développement de douleurs chroniques chez les personnes âgées (Ossipov, Morimura, et Porreca 2014; Hackett, Naugle, et Naugle 2020b). Ainsi, mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces altérations permettrait de mieux appréhender le développement de douleurs chroniques chez les seniors. Cette question est d'autant plus cruciale que la proportion de personnes âgées dans la population ne cesse d'augmenter (1

personne sur 6 était âgée de plus de 75 ans en 2020) et que la prévalence des douleurs chroniques est plus élevée chez les séniors (environ 60-70% des plus de 65 ans contre 17-29% dans la population générale (Fayaz et al. 2016).

Dans cette section seront présentés les effets du vieillissement sur les seuils de perception ainsi que sur les mécanismes de modulation endogène de la douleur.

### *1.1 Seuil de perception de la douleur*

Un nombre important d'études se sont intéressées à l'effet du vieillissement sur les seuils de perception de la douleur. Dans ces études, les seuils ont été mesurés principalement au moyen de stimulations nociceptives thermiques (Cole et al. 2010; Robert R. Edwards et al. 2003; Stefan Lautenbacher et al. 2005; Walter Magerl et al. 2010; Pickering et al. 2002; Washington, Gibson, et Helme 2000) et mécaniques (pression) (Jensen et al. 1992; Stefan Lautenbacher et al. 2005; Walter Magerl et al. 2010; Marini et al. 2012; Pickering et al. 2002), tandis que la détection de stimuli électriques a été relativement peu explorée (Harkins et Chapman 1976a; Washington, Gibson, et Helme 2000). Dans l'ensemble, ces recherches ont révélé un effet majeur de l'âge se traduisant par une augmentation des seuils de perception de la douleur chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. Les différences liées à l'âge sont particulièrement notables dans la modalité thermique (Stefan Lautenbacher et al. 2017). Ces résultats témoignent d'un émoussement de la sensibilité à la douleur chez les personnes âgées pour de faibles intensités douloureuses. Ces résultats psychophysiques ont été corroborés par des données de neuro-imagerie, qui ont montré une diminution de l'activité des régions de la pain matrix en réponse à une stimulation douloureuse chez les séniors comparativement à de jeunes adultes (Chao et al. 2007; Gibson et Helme 2001; Tseng et al. 2013). Étant donné que la douleur signale une lésion réelle ou potentielle, une diminution de sa perception pourrait entraîner un risque accru de blessures chez les séniors.

Il convient toutefois de souligner que l'effet de l'âge sur les seuils de perception de la douleur est principalement observé que pour des stimulations thermiques, alors que les changements de perception de stimuli mécaniques et électriques sont négligeables (R. R. Edwards et Fillingim 2001c; Harkins et Chapman 1976b; Stefan Lautenbacher et al. 2017; Pickering et al. 2002; Zheng et al. 2000). Ces discordances pourraient être expliquées par le fait que des stimuli de nature différente impliquent des mécanismes de codage sensoriel périphérique distincts. En effet, la douleur thermique et la douleur mécanique activent des nocicepteurs différents, tandis

que les stimulations électriques activent directement les fibres A $\delta$  et C, sans impliquer les nocicepteurs (Stefan Lautenbacher et al. 2017).

Ces changements de perception de la douleur avec l'âge peuvent être expliqués par des modifications fonctionnelles et anatomiques notamment au niveau du système périphérique. En effet, des études morphologiques ont montré une diminution de la densité des fibres myélinisées avec l'âge (Drac, Babiuch, et Wiśniewska 1991; Fundin, Bergman, et Ulfhake 1997; Ochoa et Mair 1969) ainsi qu'une diminution de l'innervation épidermique chez les seniors par rapport aux jeunes (Besné, Descombes, et Breton 2002). Sur le plan fonctionnel, diverses altérations ont été observées, notamment une diminution de l'expression de certains nocicepteurs spécifiques (e.g. TRPV1) impliqués dans la transduction de stimuli nociceptifs (S. Wang et al. 2006). Par ailleurs, la vitesse de conduction des fibres A $\delta$  semble décliner au cours du vieillissement, cela étant observé dès la 4<sup>ème</sup> décennie de vie (Taylor 1984). Ce déclin peut s'expliquer par une dégénérescence axonale ou une démyélinisation des fibres nerveuses au cours du vieillissement (Verdú et al. 2000). Ces altérations touchent en premier lieu les membres inférieurs (Bouche et al. 1993). Concernant les fibres non myélinisées, bien que leur vitesse de conduction semble inchangée avec l'âge, leur fonctionnement semble atypique chez les seniors (Namer 2010). Les fibres C peuvent en effet présenter une activité spontanée, une sensibilisation de leurs récepteurs ainsi qu'une perte de leurs terminaisons nerveuses (Namer et al. 2009). Enfin, il a été montré qu'un changement avec l'âge dans le recrutement des fibres C et A $\delta$  lors d'une stimulation douloureuse, pouvait participer aux modifications de la perception de la douleur chez les seniors. Par exemple, Chakour et al. (1996) ont montré que le blocage sélectif des fibres A $\delta$  augmentait les seuils de perception de douleur chez les jeunes, tandis qu'aucun effet du blocage n'est observé chez les seniors (Chakour et al. 1996). Les auteurs en ont déduit que, chez les personnes âgées, la sensation de douleur perçue résulterait de la transmission de l'influx nociceptif véhiculé par les fibres C. Chez les jeunes, en plus du recrutement des fibres C, les A $\delta$  participerait également à la perception de la douleur.

Outre ces modifications anatomiques et fonctionnelles, il a également été constaté que des facteurs psychologiques jouent un rôle dans les changements de perception de la douleur avec l'âge. Ces facteurs psychologiques font référence à un changement de critères d'évaluation de la douleur avec l'âge. Les seniors auraient en effet des critères d'évaluations plus conservateurs que les sujets jeunes pour des stimulations douloureuses de faible intensité (Harkins, Price, et Martelli 1986; Stefan Lautenbacher 2012). Cela signifie qu'ils sous-estiment les stimulations

douloureuses de faible intensité et sont moins enclins à qualifier une stimulation comme étant douloureuse (Harkins et al., 1986).

## 1.2 Modulation de la douleur

### 1.2.1 Modulation de la douleur conditionnée (CPM)

L'effet de l'âge sur la modulation endogène de la douleur a principalement été testé avec le paradigme du CPM, tel que décrit au point 4.3.1 du chapitre 1. Alors que l'effet anti-nociceptif du stimulus conditionnant est observé chez les personnes jeunes, il est bien plus faible, voire absent chez les participants âgés (Grashorn et al. 2013; Hackett, Naugle, et Naugle 2020b; Khan et al. 2018; Larivière et al. 2007; Lithfous et al. 2019a; Riley et al. 2010; Washington, Gibson, et Helme 2000). Il semble que ce déclin débute à un âge moyen (i.e. entre 40 et 55 ans) et s'intensifie avec l'avancée en âge des sujets (Grashorn et al. 2013; Larivière et al. 2007).

### 1.2.2 Tolérance à la douleur

La tolérance à la douleur avec l'âge a fait l'objet de très peu d'études comparativement aux seuils de perception de la douleur. La plupart de ces travaux ont étudié la tolérance à la douleur au moyen de seuil de tolérance. Quelques études ont également utilisé l'exposition à une douleur prolongée (Tableau 1).

Seuil de tolérance : Les résultats de la méta-analyse de Lautenbacher et al. (2012) montrent une diminution des seuils de tolérance à la douleur au cours du vieillissement (Stefan Lautenbacher 2012). Cette conclusion était surtout étayée par l'application de stimulations thermiques (R. R. Edwards et Fillingim 2001a; Neziri et al. 2011; Pickering et al. 2002) et mécaniques (Woodrow et al. 1972; Petrini, Matthiesen, et Arendt-Nielsen 2015). Cependant, il convient de souligner que les conclusions de cette première méta-analyse (Lautenbacher, 2012) ont été fortement influencés par les résultats de l'étude de Woodrow dans laquelle l'échantillon était considérable (i.e. plus de 40 000 participants). Les auteurs ont alors procédé à une réévaluation de leur méta-analyse en réduisant le poids de l'étude de Woodrow et al. (1972) en ne considérant que les groupes d'âge de 20 à 29 ans et de 60 à 69 ans. Cette réévaluation a permis de montrer qu'en moyenne, l'intensité de l'effet de l'âge sur les seuils de tolérance à la douleur est faible.

Tolérance à une douleur prolongée : Il existe à ce jour peu d'études ayant exploré l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur au moyen d'une stimulation prolongée. Parmi ces études, le test le plus couramment utilisé est l'immersion de la main dans un bain d'eau froide ("cold pressor test") (Robert R. Edwards, Fillingim, et Ness 2003; Walsh et al. 1989; Washington, Gibson, et Helme 2000). Plus récemment, c'est avec une stimulation prolongée chaude que la tolérance à la douleur a été étudiée (Zhou et al. 2020a).

La plupart de ces études montrent que les seniors résistent significativement moins longtemps que les jeunes à une douleur prolongée (Robert R. Edwards, Fillingim, et Ness 2003; Walsh et al. 1989; Zhou et al. 2020a), bien que Washington et al. (2000) n'aient pas observé d'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur.

Tableau 1 : Comparaison des études portant sur les effets de l'âge sur la tolérance à la douleur en fonction de la méthodologie employée.

Étude	Méthodologie	Résultats
Woodrow et al. (1972)	Seuil de tolérance (pression)	Seuil seniors < jeunes
Neziri et al. (2011)	Cold pressor test	Temps de tolérance seniors = jeunes
Neri et Agazzani (1984)	Seuil de tolérance (électrique)	Seuil seniors = jeunes
Walsh et al. (1989)	Cold pressor test	Temps de tolérance seniors < jeunes
Washington et al. (2000)	Cold pressor test	Temps de tolérance seniors = jeunes
Edward et Fillingim (2001)	Seuil de tolérance : - Thermique - Pression - Ischémique	Seuil seniors = jeunes Seuil seniors < jeunes Seuil seniors < jeunes
Beck et al. (2002)	Seuil de tolérance (pression)	Seuil seniors < jeunes
Pickering et al. (2002)	Seuil de tolérance : - Thermique - Pression	Seuil seniors = jeunes Seuil seniors < jeunes
Edwards et al. (2003)	Cold pressor test	Temps de tolérance seniors < jeunes
Petrini et al. (2015)	Seuil de tolérance (pression)	Seuil seniors < jeunes
Zhou et al. (2020)	Tolérance à une douleur prolongée chaude	Temps de tolérance seniors < jeunes

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent un défaut des mécanismes d'inhibition endogène de la douleur dans le vieillissement. Ces altérations de la modulation de la douleur semblent être

observées surtout lorsqu'elle est évaluée au moyen du CPM. En effet, les résultats issus des études portant sur la tolérance à la douleur sont bien plus contradictoires.

Des modifications neuroanatomiques et neurofonctionnelles avec l'âge au niveau spinal et supra-spinal pourraient jouer un rôle dans ce déclin. D'une part, au niveau spinal, des données obtenues chez l'animal suggèrent que les neurones de la CDME subissent des processus dégénératifs avec l'âge. Cela se traduit par une diminution de la myéline ainsi qu'une dégénérescence progressive des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau de la lamina I de la moelle épinière (Gagliese 2009a; Iwata et al. 2002). Ces neurones sont impliqués dans la modulation de la douleur au niveau médullaire, ce qui suggère que leur altération participe au déclin des mécanismes d'inhibition endogène de la douleur avec l'âge.

Des modifications corticales observées dans le vieillissement participent également au déclin de l'inhibition endogène de la douleur chez les seniors. Plus précisément, des modifications anatomiques, neurochimiques et fonctionnelles de certaines zones cérébrales de la pain matrix et du tronc cérébral (Raz et al. 2005; Walhovd et al. 2011; Quiton et al. 2007) peuvent participer aux altérations de la perception et de la modulation de la douleur chez les seniors.

Parmi ces modifications, celles affectant le CPF sont les plus importantes. Sur le plan structurel, une diminution du volume de la matière grise et de la matière blanche a été décrite (Raz et al. 2005; Walhovd et al. 2011). Une diminution de la densité des récepteurs sérotoninergiques (Buck, Burks, et Yamamura 1982), GABAergiques et glutamatergiques est également observée dans cette structure (Grachev et al. 2001). Le rôle majeur du CPF dans l'inhibition endogène de la douleur ayant été bien documenté (Ulrike Bingel et Tracey 2008; Bogdanov et al. 2015; Brighina et al. 2011; Mariano et al. 2016; Moont et al. 2011; Ong, Stohler, et Herr 2019), son altération pourrait contribuer au déclin du contrôle descendant de la douleur avec l'âge (pour revue : Ong et al., 2019). Cette hypothèse est soutenue par des données récentes de neuroimagerie qui ont montré une relation entre l'épaisseur de la substance blanche et la substance grise préfrontales et l'efficacité des processus d'inhibition endogène de la douleur chez les seniors (Bunk et al. 2020). Des résultats cohérents ont été obtenus lorsque le fonctionnement du CPF était évalué par des tests cognitifs ciblant les fonctions exécutives (Marouf et al. 2014; Lithfous et al. 2019b). Plus précisément, un lien était observé chez les seniors entre les performances aux tests des fonctions exécutives et l'efficacité de l'inhibition endogène de la douleur. Puisque la douleur comprend une dimension cognitive, nous pouvons supposer que celle-ci est davantage altérée avec l'âge.

Il est intéressant de noter que des altérations du CPF sont également observées chez les patients souffrant de douleurs chroniques (Fritz et al. 2016; Kang et al. 2021; 2019; Moont et al. 2011) et que la sévérité de ces altérations semble corrélée à l'intensité de la douleur clinique (Apkarian et al. 2005b; J. Li et al. 2018; Tu et al. 2019; van der Schaaf et al. 2017). Ces données ne permettent toutefois pas de déterminer si les altérations du CPF constituent un facteur de risque au développement de douleurs chroniques, ou si les douleurs chroniques entraînent des modifications cérébrales à long terme. Quelques études récentes suggèrent que les altérations du CPF et du fonctionnement exécutif pourraient prédire le développement de douleurs chroniques chez les séniors (Attal et al. 2014; Baliki et al. 2012; Russo et al. 2020). Par exemple Attal et al. (2014) ont montré que la performance à des tests évaluant les fonctions exécutives prédit le développement et l'intensité de la douleur chronique neuropathique et non-neuropathique jusqu'à 12 mois après une chirurgie du cancer du sein ou une arthroplastie du genou (Attal et al., 2014). Ces résultats sont toutefois à nuancer compte tenu du faible nombre d'études longitudinales ayant examiné le rôle des altérations du CPF dans le développement de douleurs chroniques.

En résumé, pour expliquer les modifications de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement, plusieurs facteurs ont été proposés : un déclin fonctionnel et anatomique des fibres sensorielles, une altération des mécanismes spinaux et supra-spinaux ainsi que des structures corticales. Les modifications spinales et supra-spinales seraient davantage impliquées dans l'altération des mécanismes inhibiteurs de la douleur.

## 2. Altération de la microcirculation sanguine avec l'âge

Le vieillissement normal s'accompagne de modifications anatomiques et physiologiques de la fonction micro vasculaire. Au début des années 1990, une recherche portant sur l'étude de la microcirculation sanguine a montré une corrélation négative entre l'âge et le flux sanguin cutané mesuré dans la région du muscle deltoïde (Tsuchida 1993). En calculant le débit sanguin cutané à 20 et à 70 ans à partir de la droite de régression entre le débit sanguin cutané et l'âge, l'auteur a estimé que le débit sanguin cutané à 70 ans diminuait de 40 % par rapport à celui de 20 ans. Cette altération de la fonction micro vasculaire conduirait à des modifications des processus de thermorégulation réflexe dépendante du système nerveux autonome et des processus locaux. Les sections suivantes ne porteront que sur les modifications de la microcirculation locale avec l'âge.

## *2.1 Altérations fonctionnelles*

Bien que la vasoconstriction réflexe soit altérée dans le vieillissement, elle reste relativement préservée au niveau local (Thompson, Holowatz, et Kenney 2005). Toutefois, les mécanismes qui la sous-tendent diffèrent par rapport aux adultes plus jeunes. En effet, les processus noradrénergiques impliqués dans la vasoconstriction locale sont altérés dans le vieillissement, mais sont compensés par une activité accrue de la voie de signalisation ROCK (Thompson, Holowatz, et Kenney 2005; Thompson-Torgerson et al. 2007). La sur-activation de la voie ROCK conduit à une réduction de la production de NO qui permet à la fois l'inhibition de la vasoconstriction et la vasodilatation locale (Holowatz, Thompson-Torgerson, et Kenney 2010).

À l'inverse, la réponse vasodilatatrice locale à un réchauffement de la peau est altérée avec l'âge (Christopher T. Minson et al. 2002b; Mayhan et al. 2008). Cette altération affecterait les deux phases de la vasodilatation locale.

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer le déclin du réflexe axonal. Parmi celles-ci, il a été suggéré que ce phénomène pourrait résulter d'une diminution de la libération de neurotransmetteurs par les fibres C impliquées dans le réflexe axonal, d'une réduction de la réactivité vasculaire à ces neurotransmetteurs ainsi qu'une altération des fibres C elles-mêmes (Holowatz, Thompson-Torgerson, et Kenney 2010). En outre, les recherches sur le fonctionnement des fibres C et de leurs récepteurs ont montré une relation forte entre l'activité des récepteurs TRPV1 sensibles au chaud nociceptif et non nociceptif et le réflexe axonal vasodilatateur (Munce et Kenney 2003).

En plus d'une réduction du pic initial de la réponse vasodilatatrice, le vieillissement est également associé à une réduction de la seconde phase, dépendante du NO (Mayhan et al. 2008). Ce déclin pourrait être dû à une réduction de la biodisponibilité du NO ou à une augmentation du stress oxydant (Holowatz, Thompson-Torgerson, et Kenney 2010).

## *2.2 Altérations anatomiques*

Outre les modifications fonctionnelles de la thermorégulation locale, des changements anatomiques contribuent également au dysfonctionnement micro vasculaire. Par exemple, l'âge est associé à un durcissement des artères et des artérioles en raison du dépôt de certaines substances (e.g graisses, cholestérol) sur la paroi de celles-ci (Bentov et Reed 2015). Une

diminution de la densité vasculaire est également observée dans le vieillissement. Cette réduction du nombre de vaisseaux sanguins dans la peau avec l'âge est liée à une altération de l'angiogenèse (i.e. la capacité à former de nouvelles microvasculatures à partir de vaisseaux existants (Rivard et al. 1999). Enfin, une désorganisation structurelle de l'unité vasculaire (notamment des capillaires et artérioles) contribuerait également au dysfonctionnement microvasculaire avec l'âge (L. Li et al. 2006).

La rigidité vasculaire affectant les artères de grande, moyenne et petite taille observée dans le vieillissement résulte de l'accumulation anormale de substances hyalines (protéines plasmatiques dont C3, lipoprotéines, tissu conjonctif intercellulaire et débris cellulaires). Ce phénomène est exacerbé par des maladies dont la prévalence augmente avec l'âge, comme le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle (HTA) (Sawabe 2010).

### 3. Pathologie vasculaire associée au vieillissement : le diabète

#### 3.1 *Le diabète*

##### 3.1.1. Définition

Le diabète est défini comme une affection métabolique qui se caractérise par un excès durable de la concentration sanguine de glucose (i.e. hyperglycémie chronique). Cette hyperglycémie s'accompagne de perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines qui résultent d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de son action ou les deux. L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas en cas de taux de glucose élevé dans le sang (Wass et al. 2022). Lorsqu'elle est libérée, l'insuline se lie sur des récepteurs spécifiques au niveau de cellules cibles, tels que les cellules du foie, des muscles et des tissus adipeux. C'est ainsi qu'elle permet de réguler le taux de sucre dans le sang en favorisant l'absorption des glucides, en particulier le glucose. Dans le cas du diabète, une résistance du corps à l'action de l'insuline et/ou une diminution ou une absence de production d'insuline peut se produire. Par conséquent, le sucre ne pouvant pas entrer dans les cellules cibles s'accumule dans le sang entraînant des valeurs anormales du taux de sucre dans le sang (Stumvoll, Goldstein, et van Haeften 2005).

La chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

Il existe plusieurs types de diabète :

- Le diabète de type 1 : aussi appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est associé à une destruction des cellules bêta du pancréas. Cette destruction est généralement d'origine auto-immune. Toutefois, bien qu'il soit moins fréquemment observé, un diabète de type 1 idiopathique qui n'implique pas d'auto-immunité a également été décrit (Phillips et al. 2009). L'apparition du diabète de type 1 se produit généralement dans l'enfance et au début de l'âge adulte (<35 ans).
- Le diabète de type 2 (DT2) ou diabète sucré est généralement diagnostiqué après la 4<sup>ème</sup> décennie. Il se caractérise par une insuffisance de la synthèse de l'insuline et de sa sécrétion ainsi que par une résistance à l'action de l'insuline. Dans un premier temps, le pancréas augmente la production d'insuline pour pallier l'insulinorésistance. A long terme, la sécrétion d'insuline par le pancréas diminue durablement. On parle alors d'insulinodéficience. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 se développe insidieusement, de sorte que même aux premiers stades de la maladie, la glycémie peut rester dans la norme. Cependant, une augmentation suffisante et durable du glucose sanguin peut causer des dommages dans différents tissus, sans que des symptômes cliniques ne se manifestent. Cela complique le diagnostic précoce de la maladie, pouvant le retarder de plusieurs années (Monnier et Halimi 2019).
- Le diabète gestationnel : il désigne l'apparition du diabète pendant la grossesse et sa disparition à la fin de la période de gestation. Pendant la grossesse et la période de gestation, les femmes subissent des changements hormonaux. Ce phénomène, associé à une augmentation de la sécrétion d'insuline par le placenta et à une diminution de la sensibilité à l'insuline à la fin du premier trimestre, entraîne un état transitoire d'insulinorésistance (Cosson 2010).
- Les diabètes spécifiques dus à d'autres pathologies : ceux-ci incluent les maladies du pancréas exocrine, les troubles endocrinien, le diabète d'origine chimique, les infections, les défauts monogénique de l'action de l'insuline et d'autres syndromes génétiques associés au diabète.

### 3.1.2. Épidémiologie

Selon l'organisation mondiale de la santé, la prévalence du diabète (type 1 et 2 confondus) représente 8,5% de la population, soit 425 millions de personnes dans le monde (World Health Organization, 2016). Cette prévalence tend à augmenter et il est estimé qu'en 2045, 629 millions de personnes souffriront de diabète (NCD 2016, IDF 2018). L'augmentation de la prévalence mondiale du diabète est essentiellement expliquée par l'accroissement des cas de DT2, qui représente 90 à 95% des diagnostics.

De plus, la prévalence du DT2 augmente avec l'âge. En effet, l'âge moyen de diagnostic est estimé à 65 ans et l'incidence de la maladie est maximale entre 75 et 79 ans, touchant 20% des hommes et près de 15% des femmes (Mandereau-Bruno 2017).

En raison de la prévalence du DT2 chez les séniors, dans ce travail de thèse nos travaux porteront uniquement sur ce type de diabète.

### 3.1.3 Étiologie du diabète de type 2

Au cours des trois dernières décennies, les progrès de la recherche épidémiologique sur le DT2 ont permis d'améliorer notre compréhension de la maladie. Les déterminants du diabète sont constitués d'une matrice de facteurs génétiques, épigénétiques et liés au mode de vie (Figure 10) qui interagissent les uns avec les autres. Bien que la prédisposition individuelle au DT2 ait une forte base génétique, les études épidémiologiques suggèrent que de nombreux cas de DT2 peuvent être évités grâce à des modifications du mode de vie (Hu et al. 2001; Schellenberg et al. 2013).

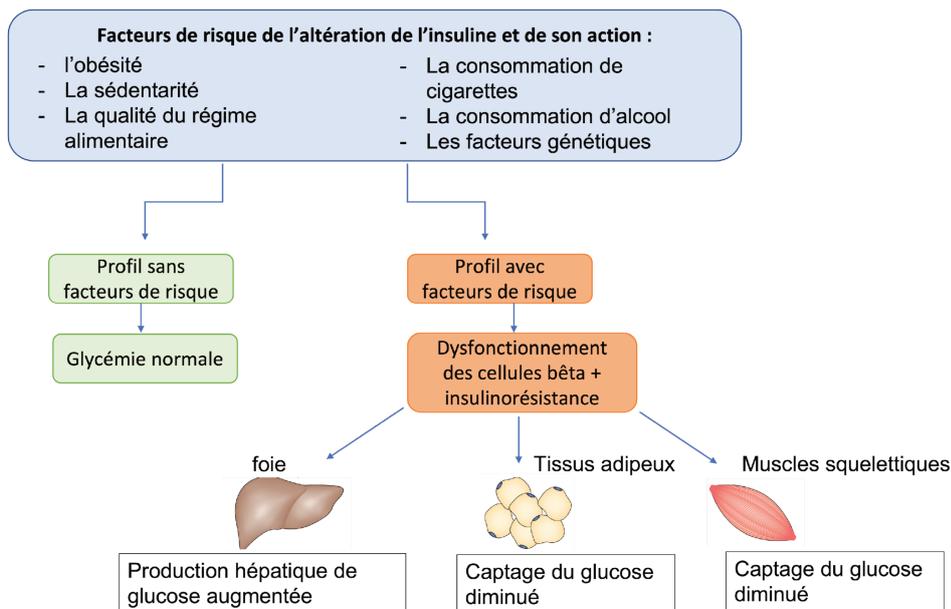


Figure 10 : Physiopathologie de l'hyperglycémie dans le DT2. La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas réduit normalement la production de glucose par le foie et augmente l'absorption du glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux. En cas de dysfonctionnement des cellules  $\beta$  du pancréas et/ou de résistance à l'insuline dans le foie, les muscles squelettiques ou le tissu adipeux, une hyperglycémie se développe, entraînant une quantité excessive de glucose circulant dans le sang. Les différents facteurs énumérés ci-dessus affectent la sécrétion d'insuline et l'action de l'insuline.

L'obésité : il s'agit du facteur de prédisposition le plus puissant au DT2. En effet, environ 80% des personnes atteintes de cette maladie présentent un excès de poids. L'obésité peut entraîner ou aggraver l'insulino-résistance, ce qui oblige le pancréas à produire de manière excessive de l'insuline. Dans la plupart des cas, le pancréas parvient à s'adapter et à maintenir une glycémie normale, mais environ un tiers des personnes obèses épuisent leurs capacités de compensation et développent un DT2 (Monnier et Halimi 2019).

La sédentarité, dont la prévalence augmente dans les sociétés industrialisées, est également considérée comme un facteur contributif à l'apparition de la maladie. En effet, l'activité physique régulière est une composante essentielle de tous les essais efficaces basés sur le mode de vie pour la prévention du DT2 (Ekelund et al. 2009). Elle améliore la sensibilité des tissus à l'insuline, offrant ainsi une protection contre le DT2.

La qualité du régime alimentaire : elle joue un rôle essentiel dans le développement du DT2, notamment la consommation d'aliments pauvre en fibres et ayant un indice glycémique élevé (Schulze et Hu 2005).

La consommation d'alcool et de cigarette : Une méta-analyse de 20 études de cohortes a mis en évidence une relation entre la consommation d'alcool et le risque de DT2 (Baliunas et al. 2009). Concernant la consommation de cigarette, une méta-analyse a montré une relation dose-réponse entre le nombre de cigarettes fumées et le risque de DT2 (Willi et al. 2007).

Les facteurs génétiques : ils jouent un rôle significatif dans cette maladie, avec une probabilité estimée à 30% si un parent est atteint et à 70% si les deux parents le sont. Les jumeaux monozygotes présentent une concordance d'environ 90%, soulignant l'impact des facteurs génétiques. Cependant, en raison de la prévalence élevée du DT2 dans la population générale, il est probable que de nombreux gènes de susceptibilité soient impliqués. Des recherches ont été menées sur de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline et de son action, mais les variations entre individus et entre groupes ethniques limitent les conclusions qui peuvent en être tirées (Féry et Paquot 2005; Monnier et Halimi 2019).

L'hyperglycémie chronique est responsable d'altérations au niveau du système vasculaire qui jouent un rôle crucial dans le développement des complications liées au diabète. Celles-ci seront développées dans les sections suivantes.

### *3.2 Les complications vasculaires associées au diabète de type 2*

Le DT2 et ses complications ont considérablement contribué à la charge de mortalité et d'invalidité à l'échelle mondiale. Par exemple, une étude portant sur la charge mondiale de morbidité en 2013 a identifié le diabète (toutes formes confondues) comme la neuvième cause principale de réduction de l'espérance de vie (Roth et al. 2018). En 2010, on estimait que le DT2 était responsable de 3,96 millions de décès chez les adultes âgés de 20 à 79 ans, représentant 6,8 % de la mortalité mondiale (Roglic et Unwin 2010). La charge de mortalité des patients souffrant de DT2 est associée aux complications vasculaires observées dans cette pathologie. En effet, le risque d'atteinte vasculaire est très fortement augmenté au cours du diabète et les complications cardiovasculaires associées sont responsables de 80% des décès des personnes diabétiques (d'après la fédération internationale du Diabète).

### 3.2.1 Complications macro et micro vasculaires

Les complications vasculaires liées au DT2 se manifestent par des complications macro vasculaires et micro vasculaires. Les complications macro vasculaires sont caractérisées par une atteinte des artères de moyens et de gros calibres. Les artères les plus touchées sont les artères du cou, du cœur et des jambes. Cela conduit à des affections telles que l'athérosclérose (Paneni et al. 2013a), la coronaropathie (Tousoulis, Kampoli, et Stefanadis 2012; Tousoulis et al. 2009), la maladie artérielle périphérique (Beckman et al. 2013) et les accident vasculaires cérébraux (Boyle 2007).

Cependant, les complications les plus fréquemment observées chez les patients diabétiques sont principalement liées à des altérations de la microcirculation. Cela englobe la rétinopathie (Sayin, Kara, et Pekel 2015), la neuropathie (Vinik et al. 2013) et la néphropathie diabétique (Roussel 2011).

La rétinopathie diabétique : elle est la principale cause de cécité chez les adultes. Sa prévalence est plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 1 que chez ceux atteints de DT2, respectivement 77,3 % et 25,2 % (Yau et al. 2012). Il s'agit d'une affection oculaire résultant de la perte de péricytes qui entourent les capillaires de la rétine et qui jouent un rôle dans la régulation du flux sanguin. Cette altération entraîne une augmentation de la perméabilité des capillaires et des ruptures des vaisseaux rétinien, provoquant ainsi des micro-anévrismes.

La néphropathie diabétique : elle est une complication du diabète qui affecte les reins qui se développe progressivement chez les personnes atteintes de DT2 et survient en raison des dommages causés aux petits vaisseaux sanguins des reins appelés glomérules. Ces vaisseaux sont responsables de la filtration du sang pour éliminer les déchets et l'excès de liquide, tout en conservant les substances nécessaires dans le corps. Dans la néphropathie diabétique, l'hyperglycémie chronique et l'HTA entraînent des lésions des vaisseaux sanguins des reins. Cela provoque une glomérulosclérose, une accumulation de tissu cicatriciel dans les glomérules, ce qui altère progressivement leur fonction de filtration. Avec le temps, la néphropathie diabétique peut progresser vers une insuffisance rénale chronique, où les reins perdent leur capacité à filtrer efficacement le sang et à éliminer les déchets du corps. Dans les cas les plus avancés, une dialyse ou une transplantation rénale peut être nécessaire pour maintenir la fonction rénale et la survie du patient. La néphropathie diabétique est la principale

cause de dialyse en Europe (Roussel 2011). En France, en 2004, l'assurance maladie estimait que 28,5 % des patients en dialyse étaient atteints de diabète.

#### Les neuropathies diabétiques :

- La neuropathie autonome : La neuropathie autonome diabétique est une complication sous-diagnostiquée du diabète qui peut affecter divers systèmes organiques régulés par le système nerveux autonome, entraînant des troubles digestifs, sexuels et urinaires. Au niveau cardiaque, la neuropathie autonome cardiaque est caractérisée par une altération des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome qui innerve le cœur et les vaisseaux sanguins (Valensi et al. 2001).
- Les mono neuropathies focales ou multifocales : elles sont peu fréquentes et peuvent parfois se résoudre en quelques mois. Elles se caractérisent par des troubles nerveux qui affectent un seul nerf ou plusieurs nerfs à des endroits spécifiques du corps, principalement au niveau des cuisses (nerf crural ou sciatique) ou des bras (nerf radial, cubital ou ulnaire). Elles peuvent entraîner des déficits moteurs ou sensoriels, ainsi qu'une atrophie musculaire locale (A. J. M. Boulton et al. 2005).
- La neuropathie périphérique : elle est la neuropathie prévalente chez les individus atteints de diabète. On estime qu'environ 50% des patients diabétiques développeront une neuropathie périphérique au cours de leur vie (Dyck et al. 1978; Feldman et al. 2019). Cette condition se caractérise par des altérations sensorielles résultant de la dégénérescence des fibres nerveuses périphériques, tant des fibres de petit calibre que de gros calibre. La neuropathie périphérique est longueur-axonale dépendante touchant donc majoritairement les membres inférieurs (Tesfaye et al. 2010). La neuropathie périphérique, associée à la maladie artérielle oblitérante des membres inférieurs, est considérée comme le principal facteur de risque d'amputations du pied chez les patients diabétiques. L'altération de la sensibilité accroît la vulnérabilité aux microtraumatismes au niveau du pied, augmentant ainsi la probabilité de développer des plaies (Yazdanpanah, Nasiri, et Adarvishi 2015). Les complications angiopathiques résultantes du diabète, qui affectent la capacité de cicatrisation (Arya et al. 2014), peuvent entraîner l'infection des plaies et, en fin de compte, aboutir à une amputation.

Ces dysfonctionnements micro vasculaires associés au diabète peuvent ultérieurement conduire à des complications plus graves. Par conséquent, il est essentiel de détecter précocement ces

dysfonctionnements micro vasculaires et d'identifier les patients diabétiques présentant un risque élevé de complications.

La perturbation de la micro-vascularisation cutanée est aisément évaluée au niveau de la peau. Par conséquent, la fonction micro vasculaire cutanée a fait l'objet de nombreux travaux dans le cas du DT2.

### 3.2.2 Altération de la réponse vasodilatatrice cutanée

Ces travaux ont ainsi permis de montrer une altération de la réponse vasodilatatrice lors d'un réchauffement local de la peau (Fuchs et al. 2017; Mlacak 2005; Sokolnicki et al. 2009; 2007; Veves et al. 1998) et ce, dès les stades précoces de la maladie (Caballero et al. 1999). Cela se traduit par une réduction de l'augmentation du FSL. Par exemple, Sokolnicki et al. (2007), ont montré une réduction d'environ 20-25 % de l'augmentation du pic initial chez des sujets diabétiques sans neuropathie. Cette diminution était exacerbée chez les diabétiques présentant une neuropathie périphérique et indépendamment de la zone corporelle étudiée (Figure 11) (Sokolnicki et al., 2007).

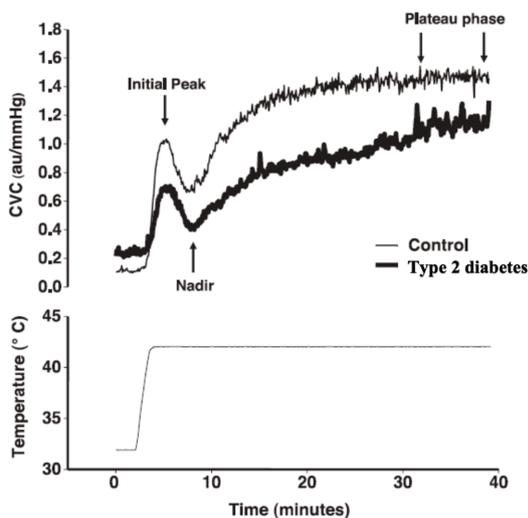


Figure 11 : Réponse vasodilatatrice locale réduite lors d'un réchauffement cutané local chez des sujets souffrant de diabète de type 2 par rapport à des sujets sains (Sokolnicki et al., 2007)

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette altération de la fonction micro vasculaire. La première suggère qu'une perte de capillaires liée au diabète pourrait jouer un rôle dans le déclin de la fonction micro vasculaire (Gavin et al. 2005; Lillioja et al. 1987; Rendell

et al. 1989). Cependant, certaines études n'ont pas montré de déclin de la densité de capillaires chez les patients diabétiques (Cronenwett et Lindenauer 1977; Coffman 1972).

Une hypothèse alternative suppose qu'une altération de la fonction endothéliale dans le diabète explique les complications vasculaires associées à cette pathologie. Une dysfonction endothéliale, définie comme une diminution de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine, a été observée dans différents territoires vasculaires chez les diabétiques (Roth et al. 2018). L'endothélium joue un rôle essentiel dans la régulation de la vasodilatation puisqu'il libère des substances vasodilatrices tel que le NO. Par conséquent, le dysfonctionnement endothélial observé dans le diabète se traduit par une réduction de la réponse vasodilatatrice dépendante du NO en raison de la diminution de sa biodisponibilité (Gomes, Matheus, et Tibiriçá 2008; Arora et al. 1998). Cela conduit à une altération de la perfusion tissulaire. Bien que la pathophysiologie de la dysfonction endothéliale soit complexe, plusieurs mécanismes à l'origine de cette perturbation ont été proposés. L'hyperglycémie chronique, caractéristique du diabète, entraîne une production excessive de radicaux libres d'oxygène et de cytokines inflammatoires, ce qui favorise le stress oxydatif et l'inflammation endothélial (Münzel et al. 2005).

### *3.3. Modifications de la perception de la douleur*

Comme décrit précédemment, une glycémie élevée peut à long terme endommager les nerfs périphériques entraînant une neuropathie. Elle se manifeste par une atteinte précoce des petites fibres sensorielles (c'est-à-dire les fibres A $\delta$  et C) qui évolue vers les fibres de plus gros calibre (c'est-à-dire les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ ) avec l'aggravation de la maladie. La neuropathie diabétique se caractérise par des symptômes sensoriels distaux et symétriques qui affectent en premier lieu les membres inférieurs. Les symptômes consistent en paresthésies et dysesthésies, accompagnées ou non de douleur présentant les caractéristiques de la douleur neuropathique. Le diagnostic et le suivi de la neuropathie diabétique sont essentiels pour adapter la prise en charge thérapeutique et améliorer la qualité de vie des patients, d'autant plus que 13 % des patients atteints de neuropathie ressentent de la douleur (Truini et al. 2018). Étant donné que les petites fibres sensorielles, responsables de la perception de la température et de la douleur, sont particulièrement affectées, leur évaluation revêt une importance primordiale dans la détection précoce de la neuropathie douloureuse. Par conséquent, ces dernières décennies, plusieurs études se sont intéressées à la perception de la douleur chez les personnes souffrant

de diabète avec ou sans neuropathies des petites fibres et avec ou sans douleurs associées. Ces études ont mis en évidence une diminution de la sensibilité à la douleur dans le diabète, qui s'aggrave avec la progression de la maladie (Sierra-Silvestre et al. 2020). En d'autres termes, les seuils de perception de la douleur augmentent avec l'évolution de la maladie : ils sont plus élevés dans le diabète sans neuropathie par rapport aux individus sains. De plus, lorsque le diabète s'accompagne d'une neuropathie indolore, les seuils de douleur sont encore plus élevés que les patients diabétiques sans neuropathie. Enfin, les seuils de douleur sont les plus élevés lorsque la neuropathie est associée à la douleur (Chantelau, Wienemann, et Richter 2012; Guo et al. 2013; Krishnan et al. 2004; Petropoulos et al. 2015; Ragé et al. 2011; Raputova et al. 2022; Suzuki et al. 2016; Telli et Cavlak 2006; Themistocleous et al. 2016; Wienemann et Chantelau 2012; Ziegler et al. 1988). Cette diminution de la sensibilité à la douleur peut être particulièrement dangereuse chez les patients diabétiques, car elle retarde la détection de blessures ou d'infections, pouvant ainsi entraîner de graves complications. Toutefois, dans certains cas, les patients peuvent souffrir d'hyperalgésie, c'est-à-dire d'une sensibilité accrue à un stimulus nociceptif. Il a été postulé que cette hyperalgésie peut résulter d'un processus appelé neuro-inflammation, qui est déclenché par des niveaux élevés de sucre dans le sang (Al-Goblan, Al-Alfi, et Khan 2014).

Si les modifications de la perception de la douleur aux différents stades du diabète ont été largement étudiées, la tolérance à la douleur, en revanche, a fait l'objet de peu d'investigations. À notre connaissance, une seule étude a évalué les seuils de tolérance à la douleur chez des personnes atteintes de diabète, avec ou sans neuropathie, et chez des individus sains (Telli et al. 2006). Dans cette étude, les auteurs ont observé que les seuils de tolérance étaient augmentés chez les personnes diabétiques (avec et sans neuropathie) par rapport aux personnes en bonne santé

## Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses

Les travaux portant sur les modifications sensorielles avec l'âge ont montré que le vieillissement normal s'accompagne de modifications de la perception de la douleur (Cole et al. 2011; Robert R. Edwards, Fillingim, et Ness 2003; Stefan Lautenbacher et al. 2017; 2005; Walter Magerl et al. 2010). Il a été supposé que ces altérations pourraient contribuer au développement de douleurs chroniques chez les personnes âgées (Ossipov, Morimura, et Porreca 2014; Hackett, Naugle, et Naugle 2020a). Ainsi, mieux comprendre leurs mécanismes sous-jacents permettrait de mieux appréhender le développement de douleurs chroniques chez les séniors. Toutefois, bien que l'effet de l'âge sur les seuils de perception de la douleur ait fait l'objet de nombreux travaux, il convient de souligner que le nombre d'études qui rapporte une altération de la tolérance à la douleur avec l'âge est relativement faible et présente des résultats contradictoires. Ainsi, à ce jour, ces travaux portant sur la tolérance à la douleur avec l'âge ne permettent pas de déterminer avec précision les processus sous-jacents à cette altération. En outre, alors que la plupart de ces études ont évalué la tolérance à la douleur en utilisant des tests sensoriels quantitatifs, seulement quatre études ont utilisé un paradigme de tolérance à une douleur prolongée, considéré comme un modèle expérimental de douleurs chroniques. Dans ces études, quelle que soit la méthodologie employée (i.e les tests de tolérance à la douleur prolongée ou les tests sensoriels quantitatifs), la tolérance à la douleur est souvent évaluée au moyen de stimuli thermiques, qui déclenchent non seulement l'activation des voies nociceptives mais aussi une réponse vasomotrice locale. L'exposition au froid prolongé entraîne une vasoconstriction tandis qu'un réchauffement de la peau provoque une vasodilatation. Or, des études ont montré que le système vasomoteur pouvait être impliqué dans la nociception (Arndt et Klement 1991a; Fruhstorfer et Lindblom 1983; Kreh et al. 1984; Kunkle 1949). Ces travaux ont en effet montré que l'application de stimuli nociceptifs directement dans les veines, pouvait conduire à une sensation de douleur. De plus, il a également été constaté que la vasodilatation et la vasoconstriction locale lors de l'exposition du corps à une stimulation chaude ou froide pouvait être à l'origine d'une sensation de douleur. Il a été suggéré que l'implication du système vasomoteur dans la perception de la douleur pouvait s'expliquer par la présence de nocicepteurs polymodaux sur les parois veineuses (Arndt et Klement 1991a; Fruhstorfer et Lindblom 1983) qui seraient connectés aux fibres sensorielles A $\delta$  (Arndt et Klement 1991a). De surcroît, l'oxyde nitrique (NO), une substance impliquée dans la vasodilatation, jouerait également un rôle dans la douleur vasculaire (Holthusen et Arndt 1994; Kindgen-Milles et Arndt 1996; Meller et Gebhart 1993; P. K. Moore et al. 1991). Les fibres C pourraient

également contribuer à la relation entre la vasodilatation et la douleur, du fait de leur implication à la fois dans la nociception et dans la réponse vasodilatatrice locale.

En effet, il a été montré que les stimuli de température inférieure au seuil d'activation des nocicepteurs polymodaux des fibres C ne provoque pas de vasodilatation locale, ce qui confirme le rôle des nocicepteurs sensibles à la chaleur des fibres C dans la vasodilatation réflexe de l'axone (Magerl et Treede, 1996).

Cependant, à notre connaissance, le rôle de la micro vascularisation cutanée n'a jamais été exploré dans le contexte d'une tolérance prolongée à la douleur, en particulier chez les personnes âgées, dont on sait qu'elles présentent des altérations de la microcirculation cutanée. En effet, la réponse vasodilatatrice locale (c'est-à-dire l'augmentation du flux sanguin en réponse au réchauffement local de la peau) est altérée avec l'âge (Christopher T. Minson et al. 2002a; Sagawa et al. 1988).

Par conséquent, ce travail de thèse a pour objectif d'étudier l'implication de la vasodilatation dans les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur avec l'âge. En raison des altérations de la réponse vasodilatatrice au réchauffement local de la peau chez les seniors, nous émettons l'hypothèse que ces modifications vasculaires pourraient contribuer aux changements de la perception et de la tolérance à la douleur avec l'âge.

En raison du faible nombre d'études portant sur la tolérance à la douleur liée à l'âge et de l'utilisation de différentes méthodologies pour l'évaluer, il nous a paru primordial de déterminer quelle méthodologie était la plus adaptée pour évaluer l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. Ainsi, nous avons réalisé une expérience préliminaire permettant de comparer les effets de l'âge sur la tolérance à la douleur au moyen des différentes méthodologies retrouvées dans la littérature : seuils de tolérance à la douleur, tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur et par le froid.

Une série d'expériences ont par la suite été effectuées dans le but de vérifier notre hypothèse selon laquelle une altération de la vasodilatation peut contribuer aux modifications de la perception et de la tolérance à la douleur avec l'âge.

Pour ce faire, nous avons utilisé le modèle de tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur. Durant ce test, nous avons mesuré les jugements de douleur, la température cutanée ainsi que le débit sanguin local de la zone exposée à la stimulation. Nous avons dans un premier temps effectué des analyses de corrélations entre les mesures de douleur et de flux sanguin nous

permettant de mettre en évidence un lien entre le début de l'augmentation du FSL et l'apparition de la douleur chez les seniors.

Dans un second temps, nous avons vérifié le lien entre l'altération de la réponse vasodilatatrice locale et la perception ainsi que la tolérance à la douleur avec l'âge. Dans cette optique, nous avons comparé l'augmentation du FSL lors d'un réchauffement local non nociceptif de la peau entre des sujets jeunes et des seniors ayant une bonne ou une faible tolérance à la douleur. Nous avons également exploré le lien entre la réponse vasodilatatrice locale (i.e l'augmentation du FSL) et les mesures de jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance à la douleur prolongée.

Une dernière expérience a été réalisée afin de confirmer le lien entre l'altération de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans le cas du DT2 puisqu'il s'agit d'une pathologie fréquente dans le vieillissement et également connue pour être particulièrement sujette aux altérations de la microvascularisation. En outre, le DT2 est associé à des modifications de la perception de la douleur. Cependant ces modifications ont, pour la plupart, été explorées dans les cas de DT2 avec neuropathie. De plus, alors que les études se sont principalement concentrées sur l'évaluation des seuils de perception de la douleur, la tolérance à la douleur a été très peu investiguée. En conséquence, l'objectif de cette étude était double : premièrement, évaluer l'incidence du DT2 sans neuropathie sur la perception et la tolérance à la douleur ; deuxièmement, confirmer l'implication de la vasodilatation locale dans les altérations de la perception et de la tolérance à la douleur. Pour se faire, nous avons évalué la capacité de seniors en bonne santé ainsi que de seniors souffrant de DT2 sans neuropathie à tolérer la douleur en utilisant notre protocole de tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur. Lors de ce test de tolérance, nous avons mesuré en continu le FSL, la température cutanée et nous avons également recueilli les jugements relatifs à l'intensité de la douleur perçue. Les mesures de douleur et de flux sanguin ont ensuite été comparées entre les deux groupes, et des analyses de corrélation ont été réalisées pour examiner les relations entre ces mesures.

## Partie 2 : MÉTHODOLOGIE

### 1. Participants

Pour l'ensemble des expériences, des sujets volontaires en bonne santé, de sexe masculin ou féminin, ont été recrutés. Deux groupes distincts ont été formés pour chaque expérience : un groupe de jeunes adultes (âgés de 18 à 30 ans) et un groupe de personnes âgées (âgées de 60 ans et plus).

Tous les participants ont rempli un questionnaire médical afin de déterminer s'ils répondaient ou non à nos critères d'inclusion et/ou d'exclusion. Les critères d'exclusion comprenaient les affections ou séquelles neurologiques, les affections psychiatriques, les antécédents de traumatisme crânien avec perte de connaissance ou d'accident vasculaire cérébral, les affections susceptibles d'affecter la perception de la douleur et/ou la sensibilité thermique (par exemple, la neuropathie périphérique, la sclérose en plaques, le diabète), les affections ou lésions cutanées et les antécédents d'anesthésie générale dans les 3 mois précédant l'étude. Les critères d'exclusion comprenaient également la prise de médicaments pouvant avoir un effet sur la cognition (tels que les antidépresseurs, les antiépileptiques, les somnifères), de traitements analgésiques chroniques (tels que les opioïdes, les antidépresseurs, les antiépileptiques), ainsi que la consommation d'amphétamines, d'opiacés, de cannabis, de cocaïne, de benzodiazépines et de barbituriques.

Tous les participants ont été indemnisés pour leur participation et ont donné leur consentement éclairé par écrit avant de prendre part à une ou plusieurs expériences. Toutes les procédures ont été approuvées par le comité d'éthique local et étaient conformes aux principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki.

Les sessions expérimentales ont été menées au sein de l'équipe 4 du Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA).

### 2. Dispositifs expérimentaux

#### 2.1 Questionnaires

Avant toute participation à l'une ou plusieurs de nos expériences, les participants ont été invités à compléter plusieurs questionnaires.

### *2.1.1 Questionnaire général*

Tout d'abord, les participants ont rempli un questionnaire général permettant de recueillir les informations épidémiologiques suivantes : l'âge, le niveau d'éducation, la dernière profession exercée, les affections médicales, les traitements médicamenteux en cours, les antécédents médicaux et la consommation de boissons stimulantes (thé, café).

### *2.1.2 Questionnaire abrégé de peur de la douleur*

Cette version courte du questionnaire abrégé de peur de la douleur (Fear of Pain Questionnaire - Short Form ou FPQ-SF) est composée de 20 questions et évalue quatre aspects de la douleur : douleur sévère, douleur légère, douleur liée aux injections et douleur dentaire (Asmundson et al. 2008). Un score élevé à ce questionnaire traduit une peur accrue de la douleur. L'utilisation du FPQ avait pour but de mettre en évidence d'éventuelles relations entre la peur de la douleur et nos mesures de la douleur chez les participants. En effet, des études antérieures ont montré une corrélation positive significative entre le score au FPQ et le jugement d'intensité douloureuse d'un stimulus (Michaelides et Zis 2019).

### *2.1.3 Le Geriatric Depression Scale (GDS) version courte*

Ce questionnaire est composé de 15 questions. Il a été développé pour évaluer les symptômes dépressifs chez les personnes âgées. Des études ayant démontré que les patients atteints de troubles dépressifs majeurs présentent une altération de la perception de la douleur (Michaelides et Zis 2019; Barman et al. 2015), les données des participants ayant obtenu un score supérieur à 10 (i.e dépression sévère) au GDS ont été exclues des analyses statistiques.

### *2.1.4 Questionnaire d'activité physique de Dijon*

Ce questionnaire évalue le niveau d'activité physique chez les individus âgés en prenant en compte à la fois les activités de loisirs, sportives et celles liées aux activités quotidiennes. Il est composé de neuf questions qui évaluent divers paramètres tels que le type d'activité, leur intensité, leur durée et leur fréquence. Le score obtenu peut varier de 1 à 30, un score élevé indiquant une activité physique plus soutenue (Robert et al. 2004). Ce questionnaire a été utilisé car l'activité physique peut influencer le fonctionnement macro et micro vasculaire (Di Francescomarino et al. 2009).

## 2.2 Les stimulations nociceptives

Dans les expériences 1 et 3 des stimulations nociceptives étaient délivrées par un stimulateur thermique (TCS II ; QST.Lab®, Strasbourg, France), composé d'une thermode de contact et d'une unité de contrôle. La surface de stimulation comporte 15 éléments Peltier, répartis en 5 zones de 7x12mm chacune, avec une surface totale de 4,2 cm. La température de stimulation est atteinte avec une précision relative de 0,1°C et une précision absolue de 0,5°C.

Dans les expérimentations 1, 2 et 4, un test de tolérance à une stimulation nociceptive prolongée a été réalisé. Dans nos expériences, ce test consistait pour les sujets à exposer leur main à de l'air chaud ou froid dans une boîte hermétiquement fermée (fabriquée par notre laboratoire). La température de l'air est générée par des modules Peltier. La température de stimulation peut être maintenue avec une précision relative de 0,5 °C.

Dans ce protocole l'exposition de la main à de l'air présente l'avantage de s'affranchir de l'activation des récepteurs mécano-sensibles permettant ainsi de stimuler spécifiquement les récepteurs thermiques et thermo-algiques.

## 2.3 Mesures de la réponse vasodilatatrice cutanée à un réchauffement local

Dans les expériences 2, 3 et 4, le débit sanguin microcirculatoire de la peau était mesuré par un débitmètre laser Doppler au moyen du système Periflux 4000 (Perimed, Järfälla, Suède) et de son logiciel associé Perisoft (Perimed).

Pour la mesure du débit sanguin local, une sonde (PF 405) dotée de fibres séparées de 0,25 mm a été utilisée. Cette sonde était équipée d'un LASER (Light Activation by Stimulated Emission of Radiation) émettant un faisceau lumineux monochromatique de 780 nm. Celle-ci était fixée, à l'aide d'un adhésif double face, sur le dos de la main (dermatome C7) exposée à une stimulation nociceptive thermique prolongée.

En raison de l'influence des hormones reproductives féminines sur le contrôle thermique local du flux sanguin cutané (N. Charkoudian et al. 1999), les jeunes femmes ont été testées au début de la phase folliculaire du cycle menstruel (0-7 jours). Les femmes plus âgées étaient ménopausées et ne suivaient pas de traitement hormonal substitutif.

### 3. Analyses statistiques

Pour chaque expérience, les analyses statistiques ont été effectuées au moyen du logiciel STATISTICA (Softonic International, Barcelone, Espagne). Les représentations graphiques des résultats ont été générées au moyen du logiciel Prism8 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Californie).

## Partie 3 : EXPÉRIMENTATIONS

### Expérience 1 : Comparaison des méthodologies pour l'étude de la tolérance à la douleur.

#### 1. Objectif

Il est désormais bien établi que le vieillissement est associé à des modifications de la somatosensibilité (Deshpande et al. 2008; Guergova et Dufour 2011). Parmi ces changements, les altérations de la perception de la douleur liées à l'âge ont suscité un intérêt considérable ces dernières décennies (Gagliese 2009b). Malgré quelques divergences dans les résultats, ces recherches ont, pour la plupart, révélé un effet significatif de l'âge qui se traduit par une augmentation des seuils de perception de la douleur chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (Cole et al. 2010; R. R. Edwards et Fillingim 2001b; Jensen et al. 1992; Stefan Lautenbacher et al. 2005; Walter Magerl et al. 2010; Marini et al. 2012; Pickering et al. 2002; Washington, Gibson, et Helme 2000). Dans l'ensemble, ces résultats reflètent un émoussement de la sensibilité à la douleur pour des stimuli de faible intensité.

À l'inverse, les connaissances actuelles sur les modifications liées à l'âge en ce qui concerne la capacité à tolérer la douleur sont très limitées. En effet, seules quelques études ont examiné l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. Ces études ont principalement étudié la capacité à tolérer la douleur au moyen de seuils de tolérance, qui représentent l'intensité maximale de la stimulation qu'une personne est capable de supporter (R. R. Edwards et Fillingim 2001c; Neziri et al. 2011; Pickering et al. 2002; Woodrow et al. 1972). Les résultats issus de ces travaux sont relativement contradictoires (pour revue (Stefan Lautenbacher et al. 2017)). En effet, alors que certaines de ces études ont montré que le vieillissement était associé à une diminution des seuils de tolérance à la douleur (R. R. Edwards et Fillingim 2001b; Petrini, Matthiesen, et Arendt-Nielsen 2015; Pickering et al. 2002; Woodrow et al. 1972; Zhou et al. 2015), d'autres n'ont montré aucun effet de l'âge (Neri et Agazzani 1984; Neziri et al. 2011; Washington, Gibson, et Helme 2000). Il convient de noter que la nature du stimulus nociceptif utilisé dans ces études pouvait être thermique (Robert R. Edwards, Fillingim, et Ness 2003; R. R. Edwards et Fillingim 2001c; Neziri et al. 2011; Pickering et al. 2002; Walsh et al. 1989; Zhou et al. 2020b), mécanique (pression) (Bek et al. 2002; R. R. Edwards et Fillingim 2001a; Neziri et al. 2011; Petrini, Matthiesen, et Arendt-Nielsen 2015; Pickering et al. 2002; Woodrow et al. 1972) ou encore électrique (Neri et Agazzani 1984). Par conséquent, dans leur méta-analyse,

Lautenbacher et al. (2017) ont mesuré l'effet de la nature du stimulus nociceptif sur les mesures de seuils de tolérance chez les seniors, afin de déterminer si la nature de la stimulation pouvait être à l'origine des divergences observées dans la littérature (Stefan Lautenbacher et al. 2017). Les résultats issus de cette méta-analyse n'ont montré aucun effet de la nature de la stimulation et ne peuvent donc expliquer ces disparités.

En outre, les études précédemment citées ont employé diverses méthodologies permettant de mesurer la tolérance à la douleur. Bien que la plupart des études aient mesuré la capacité à tolérer la douleur au moyen de seuils de tolérance (Bek et al. 2002; R. R. Edwards et Fillingim 2001a; Neri et Agazzani 1984; Petrini, Matthiesen, et Arendt-Nielsen 2015; Pickering et al. 2002; Woodrow et al. 1972), d'autres ont utilisé un modèle de tolérance à une douleur prolongée. Trois d'entre elles ont employé le CPT (Robert R. Edwards, Fillingim, et Ness 2003; Walsh et al. 1989; Washington, Gibson, et Helme 2000), tandis qu'une étude a évalué la tolérance à une douleur prolongée induite par de la chaleur (Zhou et al. 2020b). Bien que le nombre d'études soit limité, les résultats issus de ces travaux montrent une réduction de la tolérance à la douleur avec l'âge, particulièrement lorsqu'elle est évaluée au moyen d'une stimulation nociceptive prolongée. En effet, lorsque l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur est étudié au moyen des seuils de tolérance, les résultats semblent plus contradictoires. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que la méthodologie employée dans ces études peut expliquer l'inconsistance des résultats concernant l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement comparé ces méthodologies pour étudier l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est d'étudier l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur en comparant les trois approches méthodologiques utilisées dans les études précédemment citées : le seuil de tolérance à la douleur et deux modèles de douleur tonique : le CPT et la tolérance à la douleur induite par la chaleur. Ainsi, le but de cette étude est de déterminer quelle méthodologie est la plus appropriée pour évaluer l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. Nous supposons d'une part que l'âge est associé à une altération de la tolérance à la douleur et, d'autre part, que cela se manifeste essentiellement lorsque la douleur est prolongée.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Participants

23 sujets jeunes (11 hommes/12 femmes ; âge moyen : 21,7 ans ; écart-type : 1,7 ans) et 19 seniors (8 hommes/11 femmes ; âge moyen : 68,6 ans ; écart-type : 4,6 ans) ont été recrutés.

### 2.2. Procédure

Les participants étaient confortablement assis dans une pièce dont la température était maintenue à 21°C ( $\pm$  2°C).

Pour chaque participant, nous avons évalué les seuils de tolérance à la douleur chaude, ainsi que la tolérance à une douleur prolongée induite par la chaleur et par le froid. Un intervalle de 15 minutes était respecté entre les mesures afin de s'assurer qu'un éventuel mécanisme d'inhibition endogène de la douleur n'ai plus lieu.

En outre, afin de minimiser les effets liés aux variations de concentration pendant la session expérimentale, nous avons contrebalancé l'ordre de passation des tests entre les sujets.

### 2.3. Seuil de tolérance à la douleur chaude

Les seuils de tolérance à la douleur ont été mesurés sur le dos de la main des participants au moyen du TCS II (décrit page 75).

La méthode psychophysique employée pour mesurer les seuils de tolérance était la méthode des limites. Celle-ci consiste à augmenter progressivement l'intensité de la stimulation jusqu'à ce que les participants ressentent une sensation de douleur intolérable, auquel cas ils mettaient fin à la stimulation.

Nous avons ajusté la température des Peltier de la thermode à la température de la peau de chaque participant ( $\pm$  0,1 °C). A chaque essai, la température de la sonde augmentait progressivement à une vitesse de 1°C/sec à partir de la température de peau des sujets. Les participants avaient pour consigne d'appuyer sur un bouton réponse le plus rapidement possible lorsque « la sensation de douleur devenait insupportable ». La température de la sonde revenait à la température de peau à une vitesse de 170°C/seconde après l'appui du participant. Dix essais consécutifs ont été réalisés en déplaçant de quelques centimètres la sonde sur la main afin de limiter les effets d'habituation ou de sensibilisation.

Le seuil de tolérance à la douleur était calculé comme la température moyenne de réponse aux 10 essais.

#### *2.4. Tolérance à une douleur prolongée*

##### *2.4.1. Douleur prolongée froide*

Nous avons employé une méthode expérimentale similaire au CPT, consistant en une exposition à de l'air froid dans un caisson hermétique, décrit page 75. Contrairement au CPT, ce modèle expérimental présente l'avantage d'éviter l'activation des récepteurs tactiles cutanés. Il permet ainsi une stimulation spécifique des thermorécepteurs.

L'air à l'intérieur du caisson était maintenu à une température de 0°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ).

##### *2.4.2. Douleur prolongée chaude*

Nous avons également utilisé le caisson hermétique afin d'évaluer la tolérance à une douleur prolongée induite par la chaleur. L'air à l'intérieur du caisson était maintenu à une température de 70°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ). Les participants étaient informés que l'air à l'intérieur du caisson serait très chaud mais que cela ne pouvait en aucun cas brûler ou endommager leur peau.

Dans ces deux conditions (i.e douleur prolongée chaude et froide), les participants étaient invités à placer leur main dans le caisson et à la maintenir ouverte et immobile, en se concentrant sur les sensations perçues. Ils devaient résister aussi longtemps que possible jusqu'à ce que la sensation de douleur devienne intolérable, auquel cas ils mettaient fin au test en retirant leur main du caisson. Si la sensation de douleur ne devenait pas insupportable, le test était interrompu au bout de 10 minutes. Certaines études ayant montré un effet de la latéralité manuelle sur la perception de la douleur, l'exposition de la main droite et de la main gauche a été contrebalancée entre les sujets (Göbel et Westphal 1987; Pud, Golan, et Pesta 2009).

Nous avons relevé la durée de tolérance ainsi que l'instant à partir duquel les participants ont déclaré verbalement ressentir une sensation de douleur.

A la fin du test, il était demandé aux participants de juger l'intensité de la douleur ressentie en moyenne au cours du test à l'aide d'une échelle verbale numérique allant de "0 = aucune sensation de douleur" à "10 = une sensation de douleur insupportable". Ils ont également jugé

le désagrément moyen ressenti durant le test sur une échelle verbale numérique allant de “0 = aucun désagrément” à “10 = extrêmement désagréable”.

### *2.5. Analyses statistiques*

Lors de l'évaluation des seuils de tolérance, pour chaque participant, nous avons mesuré la température cutanée basale ainsi que la température du seuil mesuré. Nous avons observé une différence significative sur la température basale entre les jeunes et les séniors. Par conséquent, pour chaque sujet, nous avons calculé la différence de température entre le seuil de tolérance à la douleur et la température basale. Cette différence sera désignée ci-après sous l'appellation « delta ». Elle a été comparée entre les deux groupes de sujets par une ANOVA à un facteur.

Concernant les tests de tolérance à la douleur prolongée chaude et froide, des ANOVAs à un facteur ont été réalisées afin d'étudier l'effet de l'âge sur la durée de tolérance, l'apparition de la douleur, ainsi que les mesures de jugements d'intensité de douleur et de désagrément.

Afin d'évaluer l'effet de la modalité thermique (chaude/froide) sur les mesures de douleur (i.e la durée de tolérance, l'apparition de la douleur, les mesures de jugements d'intensité de douleur et de désagrément), une ANOVA à un facteur a été effectuée et ce, dans les deux groupes d'âge.

Des ANOVA complémentaires ont été réalisées afin d'évaluer l'effet du sexe sur les mesures de seuil de tolérance ainsi que les mesures recueillies lors du test de tolérance à la douleur prolongée chaude et froide (i.e jugements de désagrément et de douleur, durée de tolérance et apparition de la première douleur).

## 3. Résultats

### *3.1. Seuil de tolérance*

Les analyses effectuées sur la température cutanée entre les deux groupes ont montré que les séniors avaient une température cutanée basale plus élevée (moyenne=30,82°C ; écart-type=0,95°C) que les sujets jeunes (moyenne=29,27°C ; écart-type= 2,1°C) ( $F_{(1, 40)} = 8,7$ ,  $p=0,005$ ).

Les résultats n'ont montré aucune différence significative sur les seuils de tolérance à la douleur entre les deux groupes d'âge ( $F_{(1, 40)} = 2,31$ ,  $p=0,14$ ) (delta chez les jeunes : moyenne= 17,8 ; écart-type= 2,2 / delta chez les séniors : moyenne= 16,8 ; écart-type=1,4).

### 3.2. Tolérance à la douleur prolongée chaude

Il convient de noter que deux participants (un sujet jeune et un sujet âgé) n'ont signalé aucune sensation de douleur. Par conséquent, ces deux sujets ont été exclus des analyses relatives à l'apparition de la douleur.

Les résultats ont mis en évidence un effet de l'âge sur la durée de tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur. Celle-ci était plus courte chez les séniors (moyenne= 8,4 min ; écart-type= 2,8 min) que chez les jeunes (moyenne= 4,8 min ; écart-type= 4 min) ( $F_{(1,40)} = 11,6$  ;  $p < 0,01$ ) (Figure 12.A). En outre, 70% des sujets jeunes ont résisté jusqu'à la fin du test alors que cette proportion n'a atteint que 32% chez les séniors ( $K_{chi^2} = 6,02$  ;  $p = 0,01$ ).

Aucun effet significatif n'a été mis en évidence concernant l'apparition de la première douleur entre les jeunes (moyenne= 1,5 min ; écart-type= 0,85 min) et les séniors (moyenne= 1,4 min ; écart-type= 0,76 min) ( $F_{(1,38)} = 0,04$  ;  $p = 0,85$ ) (Figure 12.B).

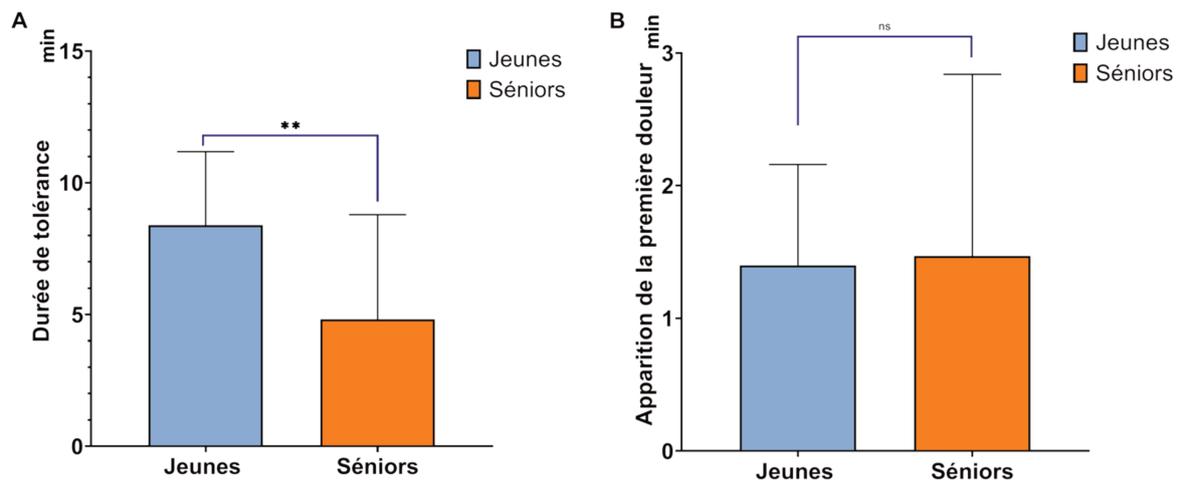


Figure 12. Durée de tolérance à la douleur prolongée chaude (en minutes) (A) et apparition de la première douleur (en minutes) (B) entre les deux groupes d'âge. \*\* $p < 0,01$  ; ns=non significatif.

Concernant l'effet du groupe sur les jugements de désagrément et d'intensité de douleur, les analyses ont montré un effet de l'âge sur les jugements de désagrément ( $F_{(1,40)} = 3,98$   $p = 0,05$ ), ceux-ci étant plus élevés chez les séniors. Une tendance de cet effet a été observé sur les jugements d'intensité douleur ( $F_{(1,40)} = 3$ ,  $p = 0,09$ ). (Tableau 2).

Tableau 2. Effet du groupe d'âge sur les jugements de désagrément et d'intensité de douleur perçus

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	SD	Moyenne	ET	F	p
Jugements de désagrément perçu (0-10)	5,11	3,22	6,84	2,19	3,98	0,05
Jugements d'intensité de douleur perçue (0-10)	3,65	3,21	5,47	3,59	3	0,09

\*L'effet du groupe a été analysé au moyen d'un test d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type

### 3.3. Tolérance à la douleur prolongée froide

Les résultats n'ont montré aucun effet de l'âge sur la durée de tolérance au CPT ( $F_{1,40} = 0$  ;  $p=0,95$ ) (figure 13.A). La durée de tolérance chez les jeunes était en moyenne de 8,5 minutes ( $\pm 2,45$  min) et de 8,6 minutes ( $\pm 2,5$  min) chez les séniors. De plus, la proportion des sujets ayant résisté jusqu'à la fin du test ne différait pas entre les deux groupes. Elle était de 79 % chez les séniors et de 78% chez les jeunes ( $K\chi^2 = 0$  ;  $p=0,96$ ).

En revanche, un effet de l'âge a été observé sur l'apparition de la première douleur qui apparaissait plus tôt chez les jeunes (moyenne= 2,65 min ; écart-type= 1,8 min) que chez les séniors (moyenne= 4,9 min ; écart-type= 3,25 min) ( $F_{1,40} = 7,2$  ;  $p=0,05$ ) (Figure 13.B).

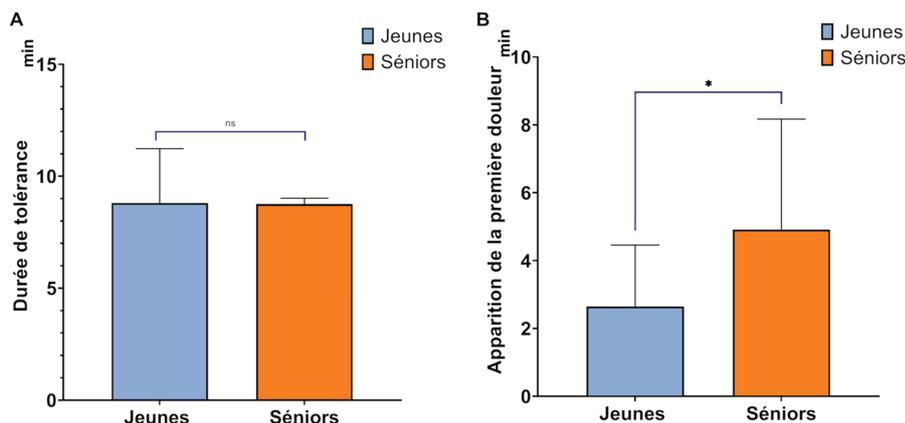


Figure 13. Durée de tolérance à la douleur prolongée froide (en minutes) (A) et apparition de la première douleur (en minutes) (B) entre les deux groupes d'âge. \* $p < 0,05$  ; ns, non significatif

Concernant les jugements de désagrément et d'intensité de douleur, les analyses n'ont montré aucun effet de l'âge sur ces deux variables (désagrément :  $F_{(1, 40)} = 1,48$ ,  $p = 0,23$  ; intensité de douleur :  $F_{(1, 40)} = 0,94$ ,  $p = 0,34$ ) (Tableau 3).

Tableau 3. Effet du groupe d'âge sur les jugements de désagrément et de douleur perçus.

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	F	p
Jugements de désagrément perçu (0-10)	5,76	2,90	4,87	3,07	1,48	0,23
Jugements d'intensité de douleur perçue (0-10)	3,96	2,89	2,82	3,17	0,94	0,33

\*L'effet du groupe a été analysé au moyen d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type.

### 3.4. Effet de la modalité thermique sur les mesures de douleur

Chez les jeunes, les analyses n'ont montré aucun effet de la modalité thermique sur la durée de tolérance ( $F_{(1, 22)} = 0,72$  ;  $p = 0,41$ ), les jugements d'intensité de douleur ( $F_{(1, 22)} = 0,22$ ,  $p = 0,64$ ) et de désagrément ( $F_{(1, 22)} = 0,80$ ,  $p = 0,38$ ). Toutefois, un effet a été observé sur l'apparition de la première douleur qui, est survenue plus tôt lorsque la stimulation était chaude par rapport à lorsqu'elle était froide ( $F_{(1, 19)} = 10,83$ ,  $p = 0,003$ ).

Chez les seniors, un effet de la modalité thermique a été observé sur l'ensemble des mesures de douleur. Lorsque la stimulation prolongée était chaude, la durée de tolérance était plus courte ( $F_{(1, 18)} = 22$   $p < 0,001$ ), la première sensation de douleur apparaissait également plus tôt ( $F_{(1, 15)} = 25$  ;  $p < 0,001$ ) et les jugements d'intensité de douleur ( $F_{(1, 18)} = 9,9$ ,  $p = 0,005$ ) et de désagrément ( $F_{(1, 18)} = 4,29$ ,  $p = 0,05$ ) étaient plus élevés par rapport à l'exposition au froid.

### 3.5. Analyses complémentaires

#### 3.5.1. Effet du sexe sur les mesures de douleur

Chez les seniors, les résultats n'ont montré aucun effet du sexe sur les mesures de douleur recueillies lors du test de tolérance à la douleur prolongée chaud et froid (i.e l'apparition de la douleur, la durée de tolérance, les jugements de désagrément et d'intensité de douleur perçue) (Tableau 4). De plus, aucun effet du sexe chez les personnes âgées n'a été observé sur les seuils de tolérance.

Dans le groupe des jeunes, les résultats ont également mis en évidence aucun effet du sexe sur l'ensemble des mesures de douleur (Tableau 4).

Tableau 4. Effet du sexe sur les mesures de douleur chez les séniors et les jeunes.

		Séniors				Jeunes			
		Hommes (Moyenne ± ET)	Femmes (Moyenne ± ET)	F*	p	Hommes (Moyenne ± ET)	Femmes (Moyenne ± ET)	F*	p
Douleur prolongée chaude	Durée de tolérance (min)	5,5 ± 4,2	4,3 ± 4,2	0,39	0,54	7,8 ± 3,1	8,9 ± 2,4	0,95	0,34
	Apparition de la douleur (min)	1,9 ± 1,6	1,2 ± 1,2	0,98	0,33	1,37 ± 0,7	1,5 ± 0,8	0,04	0,84
	Jugements d'intensité de douleur	5,5 ± 3,8	5,5 ± 3,7	0,01	0,97	4,1 ± 3,5	3,2 ± 3	0,47	0,5
	Jugement de désagrément	7,4 ± 1,6	6,5 ± 2,5	0,81	0,38	6 ± 3	4,3 ± 3,3	1,67	0,21
Douleur prolongée froide	Durée de tolérance (min)	10 ± 0	7,9 ± 3	0,3	0,31	9,2 ± 1,9	8,5 ± 2,9	0,47	0,5
	Apparition de la douleur (min)	5,5 ± 2,8	4,6 ± 3,6	0,25	0,62	2,5 ± 1	2,7 ± 2,9	0,55	0,82
	Jugements d'intensité de douleur	2,1 ± 1,9	3,3 ± 2,9	0,64	0,43	3,3 ± 3,1	4,5 ± 2,7	1,03	0,32
	Jugement de désagrément	4,9 ± 2,2	4,9 ± 3,7	0,01	0,99	4,8 ± 3,4	6,7 ± 2,1	2,63	0,12
Seuil de tolérance (delta de °C)		17,3 ± 1,5	16,6 ± 1,4	0,99	0,33	17,3 ± 2,4	18,21 ± 2	0,98	0,33

\*L'effet du groupe a été analysé au moyen d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type

#### 4. Discussion

L'objectif de cette expérience consistait à évaluer l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur au moyen des trois méthodologies expérimentales employées dans la littérature. Ces méthodes comprennent la mesure du seuil de tolérance à la douleur ainsi que la capacité à tolérer une douleur prolongée induite par de la chaleur et du froid.

Les résultats de cette étude révèlent une altération de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées uniquement lorsqu'elles sont soumises à un modèle de douleur prolongée provoquée par la chaleur. Cette altération se manifeste par des temps de tolérance à la douleur chaude plus courts chez les individus âgés (4,8 minutes en moyenne) par rapport aux jeunes (8,4 minutes en moyenne). Ces résultats sont cohérents avec ceux de Zhou et al. (2020) qui ont également montré une altération de la tolérance à la douleur chez les séniors, en utilisant une méthodologie expérimentale similaire (Zhou et al. 2020a). En revanche, nous n'observons aucune différence significative entre les jeunes et les séniors sur la durée de tolérance lorsqu'elle est évaluée au moyen d'une stimulation nociceptive prolongée froide. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Walsh et al. (1989), qui ont révélé une réduction de la durée de tolérance au CPT chez les personnes âgées par rapport aux jeunes (Walsh et al. 1989). Cette divergence dans les résultats entre l'étude de Walsh et la nôtre pourrait être attribuée à la surface cutanée exposée à la stimulation froide. En effet, dans notre étude, seule la main des participants était exposée, tandis que dans l'étude de Walsh et al. (1989), à la fois la main et l'avant-bras étaient exposés. Les résultats de l'étude de Washington et al. (2000) soutiennent cette hypothèse puisque dans leur étude, seules les mains des participants étaient exposées au CPT, et aucun effet de l'âge sur la durée de tolérance n'a été observé (Washington, Gibson, et Helme 2000). Il convient également de relever que les protocoles de stimulation thermique employés dans ces études présentent de légères divergences par rapport au nôtre. En effet, dans le cas du CPT, les participants immergent leur main dans de l'eau froide, tandis que dans notre étude, ils sont exposés à de l'air froid. Cela peut provoquer des sensations de froid différentes en raison de la capacité de transfert de chaleur différente entre l'air et l'eau. En effet, l'eau a une conductivité thermique beaucoup plus élevée que l'air. Ainsi, lors de l'exposition à de l'eau froide, le corps perd de la chaleur plus rapidement que lors de l'exposition à de l'air froid de la même température. Cette conductivité thermique plus élevée de l'eau peut créer une sensation de froid plus intense et, par conséquent, pourrait influencer leur tolérance à la douleur. Cependant, il est à noter que cette différence de conductivité thermique ne peut pas expliquer à elle seule les divergences de résultats observées concernant l'effet de l'âge sur le CPT. Par exemple, dans

l'étude de Walsh et al. (1989) et celle de Washington et al. (2000), la température de l'eau était pratiquement similaire (1 à 2°C et 2°C, respectivement). Toutefois, les résultats de la première étude ont révélé un effet de l'âge sur la tolérance à la douleur, tandis que ceux de l'étude menée par Washington et al. (2000) n'ont pas mis en évidence d'effet significatif.

Nos conclusions concernant les évaluations d'intensité de douleur et de désagrément renforcent également l'hypothèse selon laquelle le déclin de la tolérance à la douleur lié à l'âge est spécifique à la modalité thermique chaude. En effet, les personnes âgées présentent des évaluations plus élevées d'intensité de désagrément lorsqu'elles sont exposées à la douleur prolongée chaude par rapport à l'exposition au froid. Cette influence de la modalité thermique sur les évaluations ne se manifeste pas chez les participants plus jeunes. Par ailleurs, nos observations révèlent également que dans le contexte de la modalité thermique chaude, bien que les évaluations d'intensité de douleur ressentie ne diffèrent pas entre les deux groupes, ce sont principalement les niveaux de désagrément qui se révèlent plus élevés chez les individus âgés comparativement aux jeunes. Ainsi, cette perception accrue de désagrément chez les seniors pourrait altérer leur capacité à endurer une douleur prolongée de nature chaude.

Il a été avancé que le déclin de la tolérance à la douleur lié à l'âge pourrait résulter d'une perturbation des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur (Riley et al. 2010). Cependant, si tel était le cas, nous devrions constater un effet de l'âge sur la tolérance à la douleur, quelle que soit la méthode utilisée.

Nous pouvons donc supposer que cette altération spécifique de la tolérance à la douleur induite par la chaleur chez les seniors serait liée à d'autres facteurs. Plus particulièrement, il est possible que le système vasomoteur pourrait jouer un rôle dans l'altération de la tolérance à la douleur avec l'âge. En effet, une stimulation chaude prolongée active le système vasodilatateur tandis que le système vasoconstricteur s'active en réponse à une exposition au froid (Holowatz, Thompson-Torgerson, et Kenney 2010; Nisha Charkoudian 2003). Chez les personnes âgées, la vasoconstriction locale semble relativement préservée (Thompson, Holowatz, et Kenney 2005), mais une altération de la vasodilatation locale a largement été observée (Mayhan et al. 2008; Christopher T. Minson et al. 2002b). Ainsi, nous émettons l'hypothèse selon laquelle une altération de la vasodilatation locale puisse être impliquée dans les modifications de la tolérance à la douleur chez les seniors. Cela expliquerait également pourquoi l'altération de la tolérance à la douleur n'est observée que lorsqu'elle est induite par une douleur chaude prolongée.

Nos résultats concernant l'effet de l'âge sur les seuils de tolérance à la douleur soutiennent cette hypothèse. En effet, bien que ces seuils aient également été mesurés au moyen d'une

stimulation thermique chaude, nous avons observé qu'ils ne différaient pas entre les jeunes et les âgés. Cela peut être expliqué par le fait que la stimulation délivrée pour déterminer les seuils de tolérance n'a pas été suffisamment longue (10 secondes en moyenne) pour déclencher la première réponse vasodilatatrice locale.

## Expérience 2 : Étude du lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur prolongée dans le vieillissement

### 1. Objectif

Les résultats de l'expérience 1 ont montré un déclin de la tolérance à la douleur, spécifiquement dans le cas d'une exposition prolongée à la chaleur. L'exposition à de tels stimuli active le système vasomoteur, plus précisément une réponse vasodilatatrice locale. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que son altération pourrait contribuer aux modifications de la perception et de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées. En effet, il a été montré que la vasodilatation en réponse à une augmentation locale de la température cutanée est altérée chez les personnes âgées (Christopher T. Minson et al. 2002b). De plus, des études antérieures ont révélé une relation étroite entre la perception de la douleur et le système vasomoteur. Par exemple, les travaux d'Arndt et Klement (1991) ont montré que différents types de stimuli nociceptifs (i.e électriques, mécaniques et thermiques), appliqués directement sur les segments des veines de la main pouvaient provoquer une sensation de douleur (Arndt et Klement 1991a). Cette sensation de douleur diminuait lorsque des anesthésiques locaux étaient appliqués sur les parties stimulées de la veine. Étant donné que ces stimuli nociceptifs ont été appliqués par voie intraveineuse, les nocicepteurs de la peau n'ont pas pu être stimulés. Cela suggère que la douleur n'est pas uniquement causée par l'activation des nocicepteurs cutanés, mais que la réponse vasomotrice contribue également à la sensation de douleur. Cette hypothèse est renforcée par les travaux de Kunkle et al. (1949) qui ont décrit deux types de douleur lorsqu'une partie du corps est immergée longuement dans un bain d'eau froide (Kunkle 1949). La première douleur serait due à la vasoconstriction et la seconde douleur, apparaissant peu après l'arrêt de la stimulation par le froid, serait due à la vasodilatation qui suit la phase de récupération de la vasoconstriction (Kunkle 1949). Ces résultats mettent en évidence le rôle potentiel de la fonction vasculaire dans la nociception et ouvrent donc une nouvelle voie pour la recherche sur la douleur chez l'Homme (Arndt et Klement 1991a). Cette perspective pourrait se révéler

particulièrement pertinente dans le contexte du vieillissement, étant donné que l'on sait que le vieillissement est lié à des modifications tant de la perception de la douleur que de la microcirculation locale. Plus précisément, le processus de vieillissement est associé à des altérations de la réponse vasodilatatrice locale, à savoir une réduction de la capacité d'augmentation du flux sanguin en réponse au réchauffement local de la peau (Mayhan et al. 2008; Christopher T. Minson et al. 2002b; Sagawa et al. 1988). Toutefois, à notre connaissance, le rôle de la micro-vascularisation cutanée n'a jamais été exploré dans le contexte d'une tolérance prolongée à la douleur, en particulier chez les personnes âgées. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'explorer la relation entre la tolérance à une douleur thermique prolongée et la réponse vasculaire locale chez les personnes âgées. D'une part, nous émettons l'hypothèse que la vasodilatation peut être à l'origine de la sensation de douleur. D'autre part, nous supposons que les altérations de la réponse vasculaire locale chez les personnes âgées peuvent conduire à des changements dans la perception de la douleur et provoquer une plus grande difficulté à résister à une douleur chaude prolongée.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1 Participants

Nous avons recruté 68 jeunes adultes (19-29 ans, moyenne = 22,4 ans ; écart-type = 1,85 ans ; 28 hommes/40 femmes) et 83 personnes âgées (60-86 ans, moyenne = 68,9 ans ; écart-type = 5,09 ans ; 58 hommes/25 femmes). L'ensemble des participants étaient en bonne santé et ne présentaient aucune affection médicale pouvant altérer leur perception de la douleur. Nous avons également vérifié l'absence de pathologie susceptible d'altérer la microcirculation sanguine cutanée (par exemple, antécédents de phénomène de Raynaud, diabète, sclérodermie, insuffisance artérielle).

### 2.2 Protocole

Les participants étaient placés dans une pièce dont la température de l'air était maintenue à 21°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). La pression artérielle a d'abord été mesurée alors que les participants étaient en position assise, après une période de repos de 5 minutes.

Avant de débiter le test de tolérance (décrit à la page 75), le FSL ainsi que la température cutanée locale de la main testée ont été mesurés au repos, en dehors du caisson, pendant une durée de deux minutes (période de ligne de base).

À l'issue de cette période, les participants ont placé leur main dans le caisson, marquant ainsi le début du test de tolérance. La température de l'air à l'intérieur du caisson était maintenue et régulée à 65°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ). Une fois le test débuté, il était demandé aux participants de garder tout au long du test leur main à plat et ouverte, tout en la maintenant immobile pour éviter tout artefacts dans les mesures du flux sanguin. Ils devaient également se concentrer sur les sensations ressenties et à évaluer continuellement l'intensité de la douleur perçue sur l'EVA. Ils étaient invités à résister aussi longtemps que possible jusqu'à ce que la sensation de douleur devienne intolérable, auquel cas ils mettaient fin au test en retirant leur main du caisson. Si la sensation de douleur ne devenait pas insupportable, le test était interrompu au bout de 15 minutes.

Le FSL et la température cutanée locale ont également été mesurés en continu sur la main exposée au chauffage nociceptif. Le protocole est illustré à la figure 14.

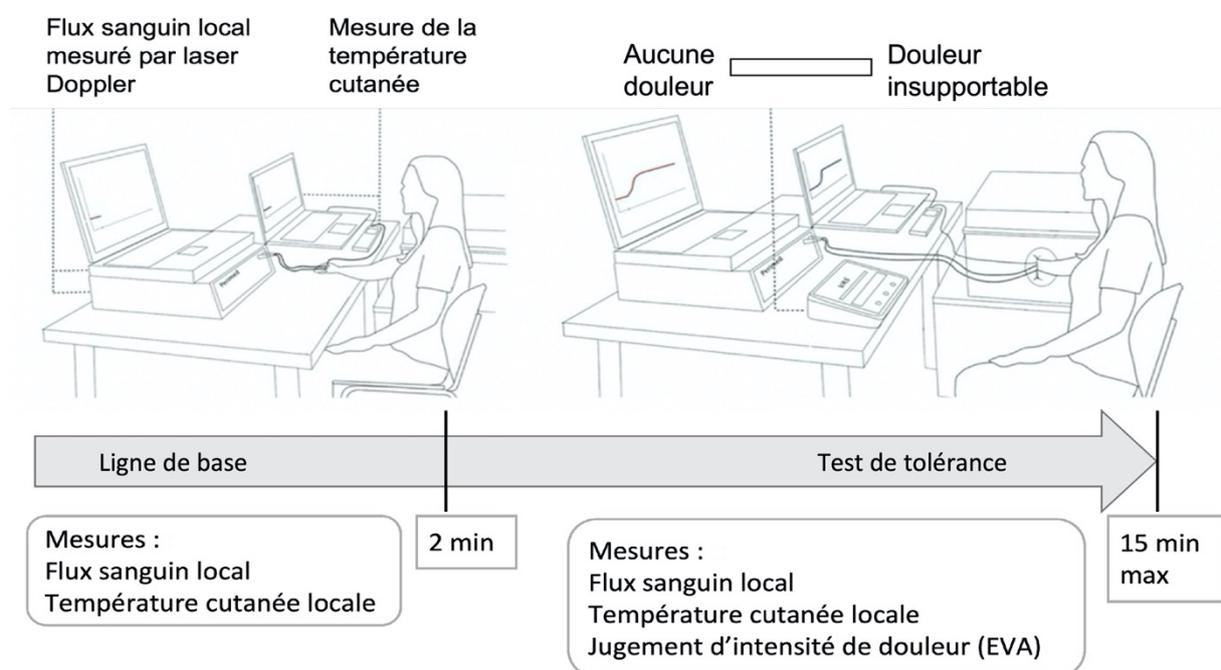


Figure 14 : Illustration du protocole de l'expérience 2.

Les données démographiques, les scores au FPQ et les valeurs de la pression artérielle sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Caractéristiques des participants

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t	p
Age (années)	22,4	1,85	68,71	5,2	69,89	<0,001
Score au FPQ (0-100)	60,8	16,04	36,4	10,8	7,23	<0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)	118,46	10,9	139,73	18,1	8,45	<0,001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	75,2	8,84	81,61	10,6	3,96	<0,001
PAM (mmHg)	89,7	8,8	100,8	11,6	6,6	<0,001

\*L'effet du groupe d'âge a été analysé à l'aide du test de Student. Abréviations : FPQ, Fear of Pain Questionnaire ; ET, écart-type ; PAM, pression artérielle moyenne ; mmHg, millimètres de mercure.

## 2.3 Mesures recueillies

### 2.3.1 Pression artérielle moyenne

La pression artérielle a été mesurée au moyen d'un tensiomètre automatique (MICROLIFE, France) sur le bras gauche avant le début du test de tolérance après que les sujets aient observé une période de repos de 5 minutes. Trois relevés consécutifs de la pression artérielle ont été effectués au moyen du tensiomètre. La valeur moyenne de ces trois relevés a été utilisée pour estimer les valeurs diastolique et systolique de la pression artérielle (mm Hg). Par la suite, la pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée en additionnant un tiers de la différence entre les valeurs systolique et diastolique à la valeur diastolique.

### 2.3.2 Flux sanguin local cutané (FSL)

Le FSL en réponse au réchauffement local cutané, exprimé en unités de perfusion (UP) a été mesuré par le débitmètre laser Doppler décrit page 75.

En raison de la variabilité dans les mesures de tension artérielle entre les groupes de participants, la conductance vasculaire cutanée (CVC) a été calculée comme suit : UP/PAM.

### 2.3.3 Température de la peau

Puisque la réponse vasculaire dépend de la température cutanée, celle-ci a été mesurée en continu sur la main exposée à l'air chaud. Pour cela, un thermocouple a été placé sur le dos de la main à l'aide d'un ruban adhésif médical microporeux. Celui-ci était placé à une distance d'un centimètre de la sonde laser Doppler.

Les mesures de température ont été enregistrées à une fréquence d'une mesure par seconde à l'aide d'un thermomètre, puis les données ont été transmises à un ordinateur et recueillies à l'aide du logiciel CoolTerm.

### 2.3.4 Évaluation de la douleur

L'intensité de la douleur ressentie pendant le test de tolérance a été évaluée en continu sur une échelle allant de "aucune douleur" à "douleur intolérable" à l'aide d'une EVA (QST.Lab, Strasbourg, France). Les participants ont reçu des instructions préalables sur l'utilisation de l'EVA et ont eu la possibilité de s'entraîner à utiliser l'échelle pour s'assurer que les instructions étaient bien comprises. Les participants ont été invités à juger en continu l'intensité de la douleur ressentie pendant le test de tolérance. Il leur était demandé de rester concentrés sur leur sensation et de rapporter chaque changement d'intensité perçue. L'EVA enregistrait 10 valeurs par seconde. Les jugements d'intensité de la douleur ont été convertis en données numériques sur une échelle de 0 à 100. La fréquence d'échantillonnage a ensuite été modifiée (hors ligne) à une donnée par seconde afin d'avoir la même fréquence d'échantillonnage que les relevés de température cutanée et de débit sanguin.

Nous avons relevé la durée de la tolérance à la douleur (i.e moment où les participants retiraient leur main du caisson), l'apparition de la douleur (i.e moment de la première valeur supérieure à 0 sur l'EVA) ainsi que l'intensité de douleur moyenne ressentie lors du test.

## 2.4 Analyses statistiques

La normalité de la distribution des données a été déterminée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov, la signification statistique étant fixée à  $p < 0,05$ . Bien que nos variables d'intérêt ne

suivent pas une distribution normale, nous avons effectué des tests paramétriques car la taille de notre échantillon est suffisamment importante et répartie uniformément entre nos deux groupes d'âge (Tabachnick 2007).

Les comparaisons entre les groupes des mesures de la douleur (i.e l'apparition de la douleur, la durée de la tolérance à la douleur, l'évaluation moyenne de la douleur au cours du test et l'intensité maximale de la douleur), des mesures du débit sanguin cutané (i.e le FSL à la ligne de base et au plateau, le moment de l'augmentation du FSL) et des mesures de la température de peau de la main (i.e la température au début et à la fin du test de tolérance, la température cutanée à l'apparition de la douleur et au moment de l'augmentation du flux sanguin) ont été effectuées à l'aide du test t de Student. Les analyses concernant le FSL ont été réalisés sur les données de CVC.

Afin de déterminer le moment de l'augmentation du FSL, nous avons calculé un score z pour la valeur de CVC à chaque seconde pour chaque participant, où  $z = (\text{CVC} - \text{moyenne CVC sur la période de ligne de base}) / \text{écart type CVC sur la période de ligne de base}$ . Le début de l'augmentation du FSL a été défini comme le moment (en secondes) où la valeur du score z était supérieure à 1,96 et n'a pas été suivie d'une diminution du score Z au cours des secondes suivantes. De cette manière, nous nous sommes assurés qu'un score Z supérieur à 1,96 reflétait bien l'augmentation du FSL et non une fluctuation aléatoire de celui-ci. La même analyse a été effectuée pour déterminer le moment de l'augmentation de la température cutanée.

Les liens entre le débit sanguin cutané, la perception de la douleur et la température cutanée ont été étudiés en effectuant des analyses de régression linéaire à l'aide de corrélations de Pearson. Les corrélations spécifiques examinées comprenaient celles entre l'apparition de la douleur et le début de l'augmentation du FSL, et entre l'apparition de la douleur et le moment à partir duquel la température cutanée à augmenter.

Pour toutes les analyses effectuées, le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

### 3. Résultats

#### 3.1 Mesures de la douleur

Tolérance à la douleur : Les analyses statistiques ont révélé un effet significatif de l'âge sur la durée de tolérance à la douleur ( $t_{(149)} = 6.6$ ;  $p < 0.001$ ), celle-ci étant significativement plus courte chez les sujets âgés que chez les participants plus jeunes (Figure 15A, Tableau 2). Cependant, la durée de tolérance à la douleur était très hétérogène dans le groupe des séniors.

En effet, 47% d'entre eux n'ont pas pu tolérer la douleur jusqu'à la fin du test, alors cette proportion n'était que de 3% dans le groupe des sujets jeunes ( $\chi^2 = 35,62$  ;  $p < 0,001$ ) (Figure 15B).

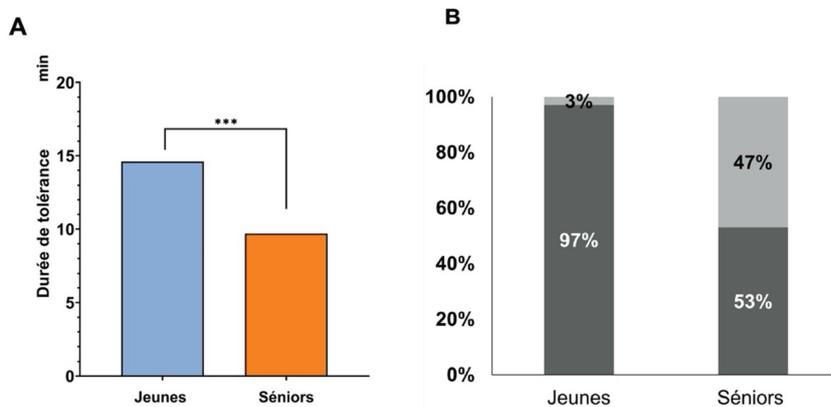


Figure 15 : Effet du groupe sur la tolérance à la douleur. A. Durée de tolérance (en minutes) chez les sujets jeunes (en bleu) et âgés (en orange). B. Pourcentage de sujets ayant toléré (noir) ou non (gris) la douleur jusqu'à la fin du test dans les deux groupes. \*\*\* $p < 0.001$ .

Apparition de la douleur : Dix-huit personnes âgées (21 %) et dix jeunes (14 %) n'ont signalé aucune sensation de douleur durant le test. Les résultats de ces participants ont donc été exclus de cette analyse statistique. Le test t de Student a montré un effet de groupe sur l'apparition de la douleur ( $t_{(149)} = 2.01$ ;  $p = 0.05$ ), avec un délai plus court concernant l'apparition de la première douleur chez les seniors par rapport aux jeunes sujets (Figure 16, tableau 5).

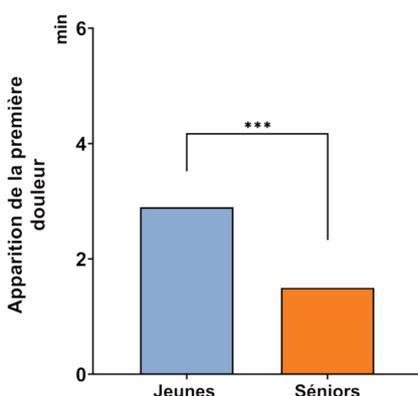


Figure 16 : Apparition de la première douleur (en minutes) chez les participants jeunes (en bleu) et âgés (en orange) (\*\*\*)  $p < 0,001$ .

Intensité de la douleur pendant le test de tolérance : Les jugements de la douleur en fonction du temps sont illustrés dans la figure 17.A. Les comparaisons sur les jugements d'intensité de la

douleur entre les groupes ont été effectuées en utilisant l'intensité moyenne de la douleur sur toute la durée du test, calculée individuellement pour chaque participant. Ces analyses ont montré un effet du groupe sur l'évaluation moyenne de la douleur ( $t_{(149)} = 2.01$ ;  $p = 0.05$ ) et sur la valeur maximale de l'intensité de la douleur ( $t_{(149)} = 3.4$ ;  $p < 0.001$ ). Ces deux valeurs étaient significativement plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes (tableau 6).

Tableau 6. Comparaison entre les 2 groupes de l'apparition de la première douleur, du temps de tolérance et des jugements d'intensité de douleur moyenne et maximale.

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t	p
Apparition de la première douleur (minutes)	2,9	2,3	1,5	1,1	4,2	<0,001
Durée de tolérance (minutes)	14,6	1,7	9,7	5,8	6,6	<0,001
Jugements d'intensité de douleur moyenne	28,24	23,11	34,54	17,73	2,01	0,05
Jugements d'intensité de douleur maximale	51,39	31,52	80,67	30,22	3,4	<0,001

\*Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide du test t de Student. ET, écart-type.

Effet du sexe sur la perception de la douleur :

Aucun effet du sexe sur la durée de la tolérance n'a été observé chez les jeunes ( $t_{(66)} = 0.52$ ;  $p = 0.6$ ) ou les personnes âgées ( $t_{(81)} = 0.6$ ;  $p = 0.53$ ). L'apparition de la douleur n'a pas non plus été affectée par le sexe chez les jeunes ( $t_{(56)} = 0.89$ ;  $p = 0.38$ ) et les personnes âgées ( $t_{(63)} = 0.17$ ;  $p = 0.17$ ).

Analyses complémentaires :

La pression artérielle pouvant affecter la tolérance à la douleur, nous avons comparé les valeurs de pression artérielle entre les personnes âgées qui ont toléré la douleur jusqu'à la fin du test ( $n = 44$ ) et celles qui n'y sont pas parvenues ( $n = 39$ ). Nous n'avons trouvé aucune différence significative de pression artérielle systolique ( $t_{(81)} = 0.72$ ;  $p = 0.5$ ), diastolique ( $t_{(81)} = 0.5$ ;  $p = 0.71$ ) ou de PAM ( $t_{(81)} = 0.83$ ;  $p = 0.41$ ) entre ces deux groupes (Tableau 7).

Il y avait cependant une différence significative entre les sujets jeunes et âgés pour la pression artérielle systolique ( $t_{(149)} = 8.45$ ;  $p < 0.001$ ), diastolique ( $t_{(149)} = 3.96$ ;  $p < 0.001$ ) et la PAM ( $t_{(149)} = 6.6$ ;  $p < 0.001$ ).

Tableau 7. Comparaison des mesures de la pression artérielle entre les groupes de personnes âgées selon leur tolérance à la douleur prolongée.

	Séniors ayant toléré la douleur		Seniors n'ayant pas toléré la douleur		Effet du groupe*	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t	p
Pression artérielle systolique (mmHg)	140,8	18,8	137,9	17	0,72	0,5
Pression artérielle diastolique (mmHg)	82,4	11,1	80,7	9,7	0,71	0,48
PAM (mmHg)	101,8	12,5	99,7	10,5	0,83	0,41

\*Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide du test t de Student. ET, écart-type ; mmHg, millimètres de mercure ; PAM, pression artérielle moyenne.

### 3.2 Flux sanguin local cutané

La réponse vasodilatatrice induite par le réchauffement local de la peau au cours du temps est illustrée à la figure 17B. Le réchauffement nociceptif de la peau lors du test de tolérance a induit une augmentation constante du FSL jusqu'à ce qu'il atteigne un plateau. Cette réponse a été observé systématiquement chez les jeunes participants, à l'exception des deux qui ont toléré la douleur pendant moins de 15 minutes. Parmi les 83 sujets âgés, 39 ont toléré la douleur pendant moins de 15 minutes. Par conséquent, ces participants n'ont pas été exposés à l'air chaud suffisamment longtemps pour que le plateau soit observé. En revanche, l'augmentation puis la stabilisation du FSL ont été observées chez les 44 sujets âgés qui ont toléré la douleur jusqu'à la fin du test.

Le test t de Student n'a pas montré d'effet significatif du groupe sur la CVC à la ligne de base ( $t_{(149)} = 0,2$  ;  $p = 0,6$ ). En revanche, un effet du groupe a été observé sur la CVC pendant le plateau du FSL ( $t_{(108)} = 3,4$  ;  $p < 0,001$ ). La CVC était significativement plus basse chez les personnes âgées que chez les jeunes lors de la phase du plateau. Le moment de l'augmentation

du FSL ne différait pas significativement entre les deux groupes ( $t_{(137)} = 1,5$  ;  $p = 0,14$ ) (tableau 8). Il convient de noter que l'augmentation du débit sanguin n'a pas pu être évaluée chez 12 personnes âgées en raison d'une durée de tolérance à la douleur trop courte. Ils n'ont donc pas été inclus dans cette dernière analyse.

Tableau 8. Comparaison du débit sanguin cutané local durant la ligne de base, le plateau et au moment de l'augmentation du débit sanguin entre les 2 groupes.

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t	p*
FSL à la ligne de base (en CVC)	0,18	0,3	0,2	0,1	0,2	0,6
Moment d'augmentation du FSL (secondes)	90,1	47	79,04	40,28	20,1	0,14
Plateau du FSL (en CVC)	2,67	1,1	1,9	1,2	3,43	<0,001

\*Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide du test t de Student. ET, écart-type.

### 3.3 Température de la peau

L'évolution de la température cutanée pendant le test de tolérance est représentée sur la Figure 17C. Les analyses (Tableau 9) n'ont révélé aucun effet du groupe sur la température cutanée à la ligne de base ( $t_{(149)} = 1.6$  ;  $p = 0.11$ ). En revanche, une tendance vers un effet du groupe sur la température de peau à l'apparition de la douleur a été observée ( $t_{(121)} = 1.8$  ;  $p = 0.08$ ). Nos résultats ont également montré que la température de la peau au moment où l'évaluation de la douleur a atteint sa valeur maximale était plus basse chez les sujets âgés que chez les jeunes ( $t_{(121)} = 2,5$  ;  $p = 0,01$ ).

Tableau 9. Comparaison de la température cutanée entre les deux groupes au repos, à la première douleur, à la sensation de douleur maximale et à la fin du test.

	Jeunes		Séniors		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	t	p
Température cutanée locale durant la ligne de base (°C)	30,78	2,03	31,51	2,30	1,6	0,1
Température cutanée à l'apparition de la première douleur (°C)	41,47	3,36	40,1	5,39	1,8	0,08
Température cutanée à l'intensité maximale de douleur (°C)	44,02	2,75	43,01	3,23	2,5	0,01

\*Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide du test t de Student. ET, écart-type.

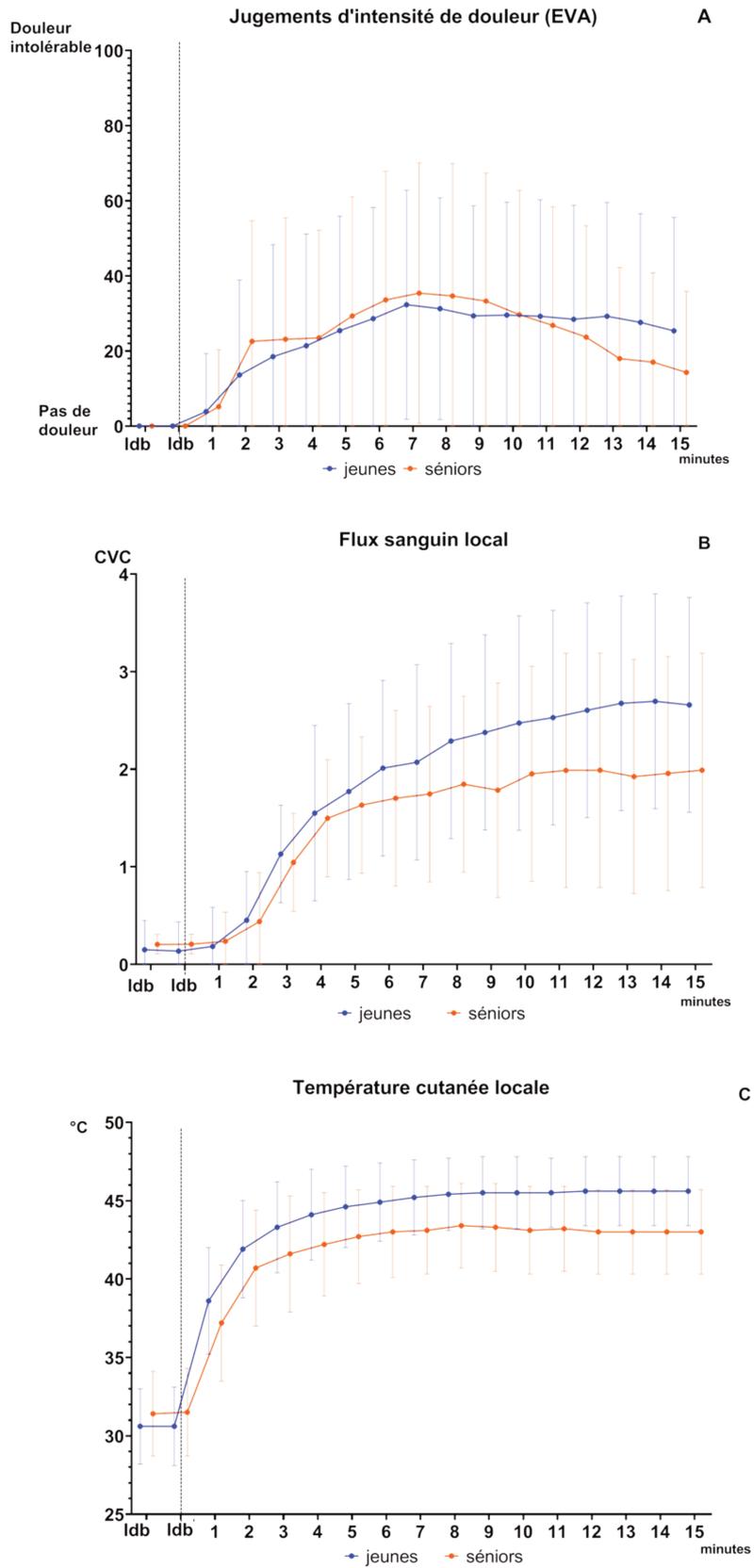


Figure 17 : Illustration de l'évolution des mesures de la douleur (A), du flux sanguin local (B) et de la température cutanée (C) à la ligne de base et pendant le test de tolérance.

Le terme "ldb" fait référence à la période de deux minutes de repos servant de ligne de base. La fin de cette période est représentée par la ligne verticale en pointillé. Pour chaque mesure (FSL, température cutanée, jugements de l'intensité de douleur), les moyennes et les écarts types sont indiqués pour chaque minute. Les courbes moyennes des jeunes participants sont représentées en bleues et celles des personnes âgées sont représentées en orange.

Comme 47 % des sujets âgés n'ont pas terminé le test de tolérance, le nombre de personnes âgées (n) incluses dans le calcul de la moyenne a diminué avec le temps : ligne de base, n = 83 ; 1 min, n = 83 ; 2 min, n = 75 ; 3 min, n = 61 ; 4 min, n = 61 ; 5 min, n = 59 ; 5 min, n = 56 ; 6 min, n = 54 ; 7 min, n = 52 ; 8 min, n = 49 ; 9 min, n = 48 ; 10 min, n = 48 ; 11 min, n = 44 ; 12 min, n = 44 ; 13 min, n = 44 ; 14 min, n = 44 ; 15 min, n = 44. Pour le groupe jeune, les nombres de sujets (n) inclus dans les moyennes au fil du temps sont les suivants : ligne de base, n = 68 ; 1 min, n = 68 ; 2 min, n = 68 ; 3 min, n = 68 ; 4 min, n = 68 ; 5 min, n = 68 ; 5 min, n = 68 ; 6 min, n = 68 ; 7 min, n = 67 ; 8 min, n = 67 ; 9 min, n = 66 ; 10 min, n = 66 ; 11 min, n = 66 ; 12 min, n = 66 ; 13 min, n = 66 ; 14 min, n = 66 ; 15 min, n = 66.

### *3.4 Analyses de corrélation*

Comme 39 participants âgés n'ont pas pu résister jusqu'à la fin du test, les analyses de corrélation n'ont été effectuées que sur les 4 premières minutes du réchauffement local. Il est important de noter que 19 personnes âgées n'ont pas signalé de douleur et que 5 personnes âgées n'ont pas montré d'augmentation du FSL en raison de leur faible durée de tolérance. Ces sujets ont donc été exclus des analyses de corrélation.

Nous avons trouvé une corrélation positive entre le moment de l'augmentation du FSL et l'apparition de la douleur dans le groupe des personnes âgées ( $F_{(1,58)} = 7.96$ ;  $R^2$  ajusté = 0.11;  $p < 0.001$ ) (figure 18A). Cette corrélation n'a pas été observée dans le groupe des plus jeunes ( $F_{(1,52)} = 2.01$ ;  $R^2$  ajusté = 0.02;  $p = 0.16$ ) (figure 18B).

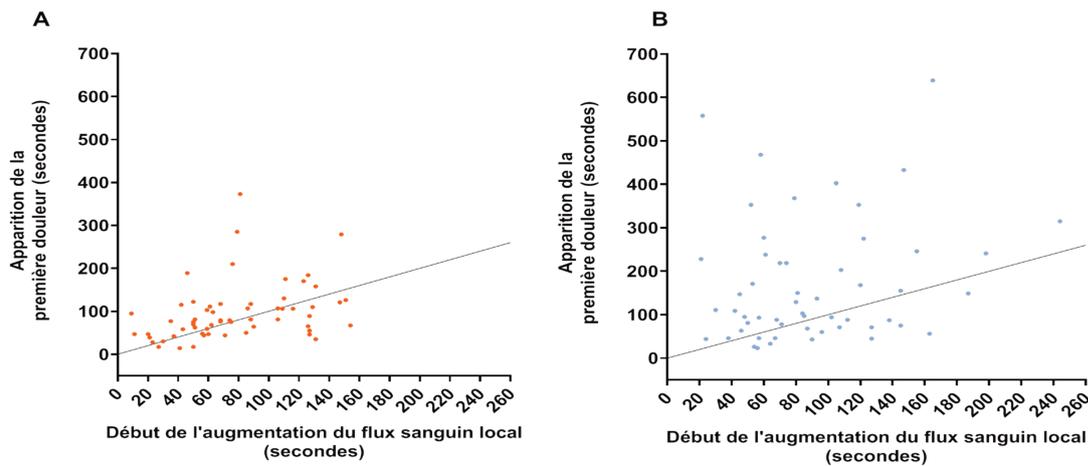


Figure 18. Corrélation entre l'augmentation du flux sanguin local (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées (A) et les jeunes (B).

En revanche, aucune corrélation n'a été observée entre l'apparition de la douleur et le début de l'augmentation de la température cutanée, que ce soit chez les jeunes ( $F_{(1,57)} = 0,22$  ;  $R^2$  ajusté = 0,004 ;  $p = 0,64$ ) ou chez les personnes âgées ( $F_{(1,63)} = 0,61$  ;  $R^2$  ajusté = 0,009 ;  $p = 0,44$ ) (figure 19).

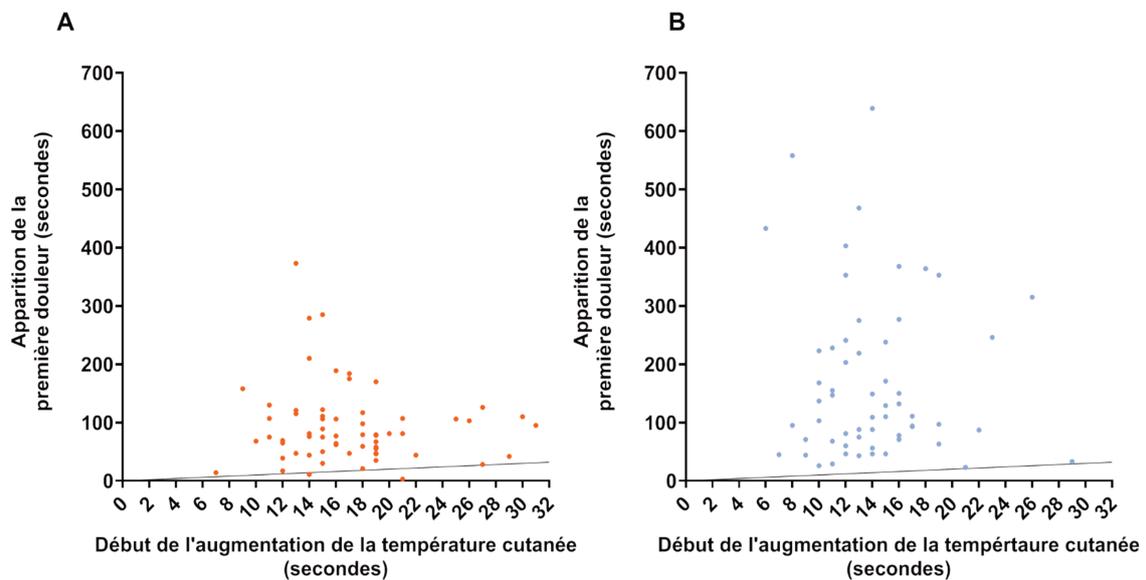


Figure 19. Corrélation entre le début de l'augmentation de la température locale de la peau (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées (A) et les jeunes (B).

#### 4. Discussion

L'objectif de cette étude était de déterminer si la vasodilatation locale est associée à la tolérance à une douleur prolongée induite par la chaleur chez des personnes âgées en bonne santé. Nos résultats ont montré un contrôle vasomoteur local altéré chez les séniors qui se traduit par un plateau de débit sanguin plus faible par rapport aux jeunes adultes. De plus, les sujets âgés ont également toléré moins longtemps la douleur thermique que les jeunes et une proportion significative des séniors (environ 50 %) n'ont pas pu tolérer la douleur jusqu'à la fin du test (i.e 15 minutes). Plus intéressant encore, l'apparition de la douleur chez les personnes âgées était corrélée avec le moment de l'augmentation du FSL, tandis que cette corrélation n'a pas été observée dans le groupe de participants jeunes. La corrélation entre la douleur et l'augmentation du FSL ainsi que le FSL plus faible pendant le chauffage local observé chez les sujets âgés suggèrent qu'une vasodilatation locale altérée pourrait être impliquée dans les sensations douloureuses. D'autres arguments soutiennent cette interprétation de nos résultats, notamment la température cutanée observée au moment de l'apparition de la douleur. En effet, nos résultats ont révélé que la température moyenne de la peau au moment de l'apparition de la douleur était de 40,1°C chez les sujets jeunes et de 41,5°C chez les sujets âgés. Ces températures sont inférieures au seuil requis pour l'activation des nocicepteurs cutanés, qui se situe généralement autour de 43°C (Patapoutian et al. 2003). Cela suggère que la perception de la douleur chez les personnes âgées peut être influencée par des facteurs autres que l'activation directe des nocicepteurs, tels que l'altération de la vasodilatation. Il est donc plausible qu'une altération du FSL puisse contribuer à l'émergence de sensations douloureuses, même à des températures qui n'activent normalement pas les nocicepteurs.

Le fait que les personnes âgées signalent une douleur plus intense et présentent une moindre tolérance à la douleur ne peut pas non plus être expliqué par la peur de la douleur, étant donné que le score moyen des personnes âgées au questionnaire sur la peur de la douleur était inférieur à celui des jeunes. Bien que les valeurs de la pression artérielle diffèrent entre les sujets jeunes et âgés, les personnes âgées ayant en moyenne une pression artérielle plus élevée, il est peu probable que ce facteur explique la moindre tolérance à la douleur des personnes âgées. En effet, comme environ la moitié des sujets âgés avaient un temps de tolérance à la douleur comparable à celui des sujets jeunes, nous avons comparé la pression artérielle entre les participants âgés qui ont toléré la douleur jusqu'à la fin du test de tolérance et ceux qui n'y sont pas parvenus. Nous n'avons observé aucune différence de pression artérielle entre ces deux sous-

groupes de sujets âgés. Ceci suggère que la réduction des temps de tolérance chez les personnes âgées n'est pas imputable à une tension artérielle augmentée ou diminuée.

Le mécanisme sous-jacent par lequel la vasodilatation pourrait provoquer la douleur chez l'homme pourrait refléter un lien chimique impliquant le NO des veines (Kindgen-Milles et Arndt 1996). En effet, les veines contiennent des nocicepteurs polymodaux situés près de l'endothélium, source de libération du NO. Outre son rôle dans la vasodilatation, le NO est une substance algique (Kindgen-Milles et Arndt 1996). Cependant, il est peu probable que la douleur générée par la vasodilatation observée dans notre étude résulte de la synthèse de NO. En effet, le NO est libéré environ 20 minutes après le début du réchauffement local, alors que dans notre expérience la durée d'exposition à la douleur chaude était au maximum de 15 minutes. De plus, les sujets ont rapporté la douleur après une moyenne de 3 minutes pour les sujets jeunes et de 1,5 minute pour les seniors, ce qui est trop tôt pour que le NO ait été libéré. Bien que certaines études indiquent que le NO peut être impliqué dans la réponse vasodilatatrice dès le début du chauffage local (Hodges et al. 2009), d'autres n'ont montré qu'une implication minimale du NO (C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001). En outre, l'implication du NO dans la réponse vasodilatatrice initiale dépendrait, entre autres, de la vitesse de réchauffement de la peau. En effet, dans le cas d'une augmentation rapide (0,5°C toutes les 5 secondes) de la température cutanée, il a été montré que le NO contribuait de façon minimale à la réponse vasculaire initiale au réchauffement local (C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001). Dans notre étude, la vitesse de réchauffement de la peau était de 0,05°C/s, nous supposons donc qu'elle était suffisamment rapide pour ne pas impliquer le NO. De plus, Minson et al. (2001) ont également rapporté que l'augmentation initiale du FSL en réponse à un réchauffement local est très peu affectée par l'inhibition de la NO synthase (NOS). En outre, Kellogg et al. (1999) ont constaté qu'une très brève sensation de douleur légère au début du chauffage rendait la vasodilatation insensible à l'inhibition de la NOS, apportant une preuve supplémentaire qu'une légère sensation de douleur déclenche la libération de neuropeptides indépendants du NO (D. L. Kellogg et al. 1999). Dans notre étude, le chauffage local a induit une sensation de douleur, nous pouvons donc supposer que le NO a été minimalement impliqué dans la réponse vasodilatatrice induite par le réflexe axonal.

Un autre mécanisme sous-jacent à la vasodilatation est un réflexe neurogène sous-tendu par les fibres C. La vasodilatation évoquée par les fibres C se traduit par une augmentation rapide et massive du flux sanguin qui se produit au cours des 10 premières minutes de réchauffement

local de la peau (Nisha Charkoudian 2003; Gee, Lynn, et Cotsell 1997; W. Magerl et Treede 1996). Dans l'étude de Magerl et Treede (1996), les auteurs ont provoqué une vasodilatation réflexe de l'axone par une stimulation thermique de contact appliquée sur l'avant-bras de sujets sains et ont mesuré le flux sanguin à l'aide d'une débitmétrie laser Doppler. Ils ont montré que les stimuli de température inférieure au seuil d'activation des nocicepteurs polymodaux des fibres C n'induisaient pas de vasodilatation. Cette observation confirme le rôle des nocicepteurs sensibles à la chaleur dans la vasodilatation réflexe de l'axone. Les auteurs ont également montré que le seuil de douleur était plus élevé que le seuil de vasodilatation réflexe de l'axone. La sensation de douleur n'est donc pas nécessaire pour déclencher la vasodilatation. Nos résultats sont cohérents avec ces conclusions. En effet, nous avons observé que le début de l'augmentation du flux sanguin (en moyenne, 90,7 secondes chez les jeunes et 79,04 secondes chez les sujets âgés) précédait la perception de la douleur (en moyenne, 173,8 secondes chez les jeunes et 92,1 secondes chez les sujets âgés). En outre, chez les personnes âgées, la corrélation entre le début de l'augmentation du flux sanguin et la douleur suggère que la vasodilatation peut générer la douleur, alors que ce n'est pas le cas chez les jeunes adultes. Une explication possible est que la vasodilatation n'a pas causé de douleur chez les jeunes dans notre expérience, alors que l'altération de la vasodilatation peut avoir contribué à la sensation de douleur chez les sujets plus âgés.

Pour résumer, nous constatons une altération de la tolérance à la douleur chez les individus âgés par rapport aux jeunes adultes. Cette modification semble être associée à la réponse vasodilatatrice locale lors du réchauffement cutané. En effet, chez les personnes âgées, l'apparition de la première sensation douloureuse était en corrélation avec le début de l'accroissement du flux sanguin. Cependant, puisque les sujets âgés ont toléré la douleur moins longtemps que les sujets jeunes, notre protocole n'a pas permis de mesurer le débit sanguin local pendant une période suffisamment longue pour établir un lien direct entre l'altération de la vasodilatation locale et de la tolérance à la douleur. Par conséquent, nous n'avons pas été en mesure de répondre à notre objectif principal.

## Expérience 3 : Validation de l'implication de l'altération de la vasodilatation locale dans la réduction de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées.

### 1. Objectif

Notre étude précédente a révélé des résultats prometteurs concernant le lien entre la réponse vasodilatatrice locale et la perception de la douleur lors d'un test de tolérance à la douleur prolongée. En effet, nous avons observé une corrélation entre la latence de la première douleur et l'augmentation du flux sanguin chez les séniors. De plus, nous avons constaté que la température cutanée au moment de l'apparition de la douleur était inférieure au seuil d'activation des nocicepteurs, suggérant que d'autres mécanismes pourraient contribuer à la sensation de douleur chez ces participants.

Il est également intéressant de noter que des différences significatives ont été observées entre les jeunes participants et les séniors pour les trois mesures enregistrées (i.e. la douleur, le FSL et la température cutanée). Plus précisément, les participants âgés ont toléré la douleur moins longtemps que les jeunes et ont rapporté des niveaux de douleur plus élevés. Ils ont également présenté une augmentation du flux sanguin plus faible en réponse au réchauffement de la peau par rapport aux jeunes participants.

En conséquence, nous avons émis l'hypothèse que l'altération de la vasodilatation locale chez les personnes âgées pourrait contribuer aux modifications de leur perception de la douleur et de leur tolérance à la douleur prolongée. Plus précisément, nous supposons que ces modifications de la perception de la douleur sont dues à l'altération du réflexe axonal initial puisque celui-ci était corrélé à l'apparition de la douleur lors du test de tolérance. De plus, les personnes âgées ne parvenant pas à tolérer la douleur ont mis fin au test durant cette période où l'augmentation du FSL est sous-tendu par le réflexe axonal.

S'il existe une relation entre l'altération de la vasodilatation cutanée et la capacité à tolérer une douleur prolongée, nous pouvons en déduire que les sujets âgés qui n'ont pas toléré la douleur jusqu'à la fin du test, sont susceptibles de présenter un déficit vasomoteur plus sévère que les sujets âgés qui ont réussi à tolérer la douleur. Cependant, en raison de la durée de tolérance plus courte chez les personnes âgées, notre protocole n'a pas permis de mesurer le débit sanguin suffisamment longtemps pour examiner les altérations de la réponse vasodilatatrice dépendante du réflexe axonal et du NO. Il nous est donc impossible d'objectiver un lien entre l'altération de la vasodilatation et la capacité à tolérer une douleur prolongée.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est d'une part, de pallier les limites de notre expérience précédente, en évaluant la réponse vasodilatatrice induite par le réchauffement cutané local non nociceptif chez les jeunes adultes et les personnes âgées selon leur capacité de tolérer la douleur prolongée. Pour cela, nous avons recruté des séniors qui avaient déjà participé à notre expérience précédente. Parmi ces participants, nous avons sélectionné autant de séniors qui avaient toléré la douleur que d'autres qui n'y étaient pas parvenus. De plus, afin de disposer d'un groupe témoin concernant les mesures de FSL, nous avons également recruté des sujets jeunes, bien qu'ils n'aient pas pris part à l'expérience 2.

Par ailleurs, cette expérience visait également à évaluer le rôle du réflexe axonal, qui dépend des fibres C, dans la corrélation entre la vasodilatation et la sensation de douleur. À cet effet, nous avons mesuré les seuils de perception de la chaleur nociceptive et non nociceptive chez les individus jeunes et âgés, compte tenu de l'implication des fibres C dans ces expériences sensorielles.

Nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées présentant une faible tolérance à la douleur auront un flux sanguin diminué par rapport aux sujets jeunes et âgés ayant une bonne tolérance à la douleur lors du test de chauffage local cutané. Cette diminution devrait notamment affecter la phase du pic initial, médiée par les fibres C. Nous devrions également observer une augmentation des seuils de perception du chaud et de la douleur chez ces sujets par rapport aux deux autres groupes.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Participants

Nous avons recruté 19 jeunes adultes (19-29 ans, moyenne = 23,5 ans ; écart-type = 3,2 ; 10 hommes/9 femmes) et 40 personnes âgées (60-86 ans, moyenne = 68,15 ans ; écart-type = 4,75 ; 18 hommes/22 femmes).

Les participants âgés ont été sélectionnés parmi ceux qui ont participé à l'expérience précédente. En fonction de leur durée de tolérance à la douleur lors de l'expérience 2, ces sujets ont été répartis en deux sous-groupes : le groupe "haute tolérance" (n= 20) et le groupe "faible tolérance" (n= 20). Dans le groupe "haute tolérance" ont été inclus les séniors qui avaient toléré la douleur jusqu'à la fin du test tandis que le groupe "faible tolérance" était constitué de séniors qui n'y étaient pas parvenus.

## 2.2. Procédure

Les participants étaient placés dans une pièce où la température de l'air était maintenue à 21°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). La pression artérielle a d'abord été mesurée chez les participants en position assise après une période de repos de 5 minutes.

À l'issue de la période de repos, nous avons mesuré les seuils de détection du chaud et de la douleur sur le dos de la main testée lors du chauffage local de la peau. Une période de deux minutes était respectée entre les deux mesures de seuils (i.e douleur et chaleur). L'ordre des mesures des deux seuils était contrebalancé entre les participants.

Après une période de 30 minutes, les participants ont réalisé un test de chauffage local de la main. Ce test a été effectué au moyen du caisson hermétique (décrit page 75). La température de l'air était réglée à une température de 50°C. Cette température a été choisie en se basant sur des recherches précédentes effectuées dans notre laboratoire, afin d'atteindre une température cutanée suffisamment élevée pour provoquer une vasodilatation maximale (40°C), tout en restant en deçà du seuil d'activation des nocicepteurs cutanés (43°C).

Avant de débiter le test de chauffage local de la peau, le flux sanguin et la température cutanée locale de la main testée ont été mesurés au repos pendant deux minutes, constituant la ligne de base. À l'issue de cette période, les participants ont placé leur main dans le caisson, marquant ainsi le début du test de chauffage local, d'une durée de 30 minutes. Il leur était demandé de maintenir la main ouverte et immobile tout au long du test. Nous nous sommes également assurés qu'aucune sensation de douleur n'était ressentie par les participants au cours du test, auquel cas nous aurions mis fin au test.

Les données démographiques et les valeurs de la pression artérielle sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques des participants.

	Jeunes		Séniors faible tolérance		Séniors haute tolérance		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET	F	p
Age (années)	23,5	3,2	69,2	5,7	67,1	3,8	39,9	<0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)	123,4	8,59	125,9	13,9	131	19,3	1,39	0,2
Pression artérielle diastolique (mmHg)	77,7	6	76,5	8,9	76,9	11,6	0,08	0,92
PAM (mmHg)	92,9	6,2	92,9	9,2	94,9	13,1	0,33	0,6

\* Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type ; PAM, pression artérielle moyenne

### 2.3 Mesures de seuil de perception de la chaleur et de la douleur

Les mesures de seuils ont été effectués sur le dos de la main des participants au moyen du TCS II (décrit page 75).

Pour évaluer les seuils de perception de la chaleur et de la douleur, nous avons employé la méthode psychophysique des limites. Cette méthode consiste en l'augmentation progressive de l'intensité de la stimulation jusqu'à ce que les participants ressentent une sensation. Avant chaque mesure de seuil et pour chaque participants, la température des Peltier de la thermode était adaptée à la température de la peau ( $\pm 0,1$  °C). La température de la sonde a ensuite augmenté progressivement à une vitesse de 1°C/sec.

Afin de déterminer les seuils de perception de chaleur, les participants avaient pour consigne d'appuyer sur un bouton réponse immédiatement lorsqu'ils « ressentiaient une sensation de chaud ». Dans le cas de la détection de la douleur, ils devaient appuyer dès lors que « la sensation de chaud devenait douloureuse ».

La température de la sonde revenait à la température de peau à une vitesse de 170°C/seconde immédiatement après l'appui du participant. Dix essais consécutifs ont été réalisés en déplaçant de quelques centimètres la sonde sur la main afin de limiter les effets d'habituatation ou de sensibilisation.

Les seuils étaient calculés comme la température moyenne de réponse aux 10 essais.

## *2.4 Mesures recueillies*

### *2.4.1 La pression artérielle moyenne*

La pression artérielle a été mesurée au moyen d'un tensiomètre automatique (MICROLIFE, France) sur le bras gauche avant le début du test de tolérance et ce, après une période de repos de 5 minutes. La moyenne de trois mesures consécutives a permis d'estimer la pression diastolique et systolique (mm Hg). La pression artérielle moyenne (PAM) a été par la suite été calculée.

### *2.4.2 Débit sanguin cutané*

Le débit sanguin microcirculatoire de la peau en réponse à l'hyperémie locale, exprimé en unités de perfusion (UP) a été mesuré par débitmètre laser Doppler décrit page 75.

La conductance vasculaire cutanée (CVC) a ensuite été calculée.

### *2.4.3 Température de la peau*

Afin de s'assurer que la température cutanée ne dépassait pas le seuil d'activation des nocicepteurs, celle-ci a été mesurée en continu sur la main placée dans le caisson hermétique.

Pour cela, nous avons utilisé le même dispositif que dans l'expérience précédente : un disque thermocouple placé sur le dos de la main à l'aide d'un ruban adhésif médical microporeux.

Les mesures de température ont également été enregistrées à une fréquence d'une mesure par seconde à l'aide d'un thermomètre, puis les données ont été transmises par un port d'ordinateur et recueillies à l'aide du logiciel CoolTerm.

## 2.6 Analyses statistiques

Les comparaisons entre les groupes (i.e les jeunes, les séniors “faible tolérance” et les séniors “haute tolérance”) des mesures de seuil de détection de la chaleur et de la douleur ont été effectuées au moyen d’une ANOVA à un facteur.

Une ANOVA a également été réalisée pour étudier l’effet du groupe sur les mesures du débit sanguin cutané local (i.e le FSL à la ligne de base, au pic et au plateau ainsi que le début de l’augmentation du FSL) et de températures cutanées (i.e la température à la ligne de base, au pic, au plateau, à la fin du test de tolérance et au début de l’augmentation de la température cutanée). Lorsque des différences significatives ont été détectées par l’ANOVA, des tests post-hoc de Newman-Keuls ont été réalisés.

Les liens entre la réponse vasodilatatrice locale au réchauffement cutané et les jugements d’intensité de douleur ont été étudiés en effectuant des analyses de régression linéaire à l’aide de corrélations de Pearson. Les jugements d’intensité de douleur correspondent aux jugements d’intensité de douleur moyens de chaque participant recueillis lors du test de tolérance de l’expérience 2.

Pour toutes les analyses effectuées, le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$ .

## 3. Résultats

### 3.1 Mesures de seuils

#### 3.1.1 Seuil de détection de la chaleur

Les analyses statistiques ont révélé un effet du groupe sur les mesures de seuils de détection de la chaleur ( $F_{(2,56)} = 30,6$  ;  $p < 0,001$ ). Les analyses post-hoc ont montré que les seuils de détection de la chaleur des séniors « faible tolérance » étaient plus élevés que ceux des jeunes ( $p < 0,001$ ) et des séniors « haute tolérance » ( $p < 0,001$ ). Une tendance à cet effet a été observée entre les jeunes et les séniors « haute tolérance » ( $p = 0,07$ ) (Figure 20).

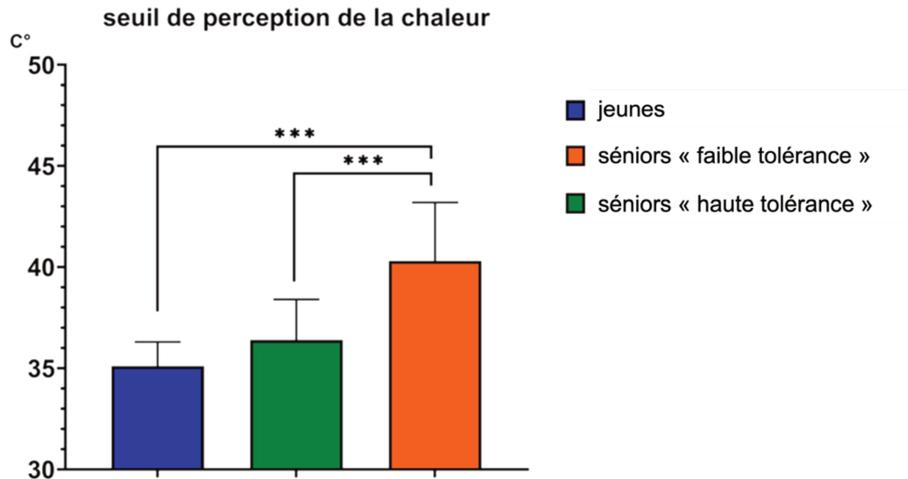


Figure 20 : Seuil de détection moyen de la chaleur dans les groupes de sujets jeunes (en bleu), séniors « haute tolérance » en vert et séniors « faible tolérance » en orange.

\*\*\* $p < 0,001$ .

### 3.1.2 Seuils de perception de la douleur

Les analyses statistiques n'ont révélé aucun effet du groupe sur le seuil de détection de la douleur ( $F_{(2,56)} = 0,07$  ;  $p = 0,93$ ) (Figure 21).

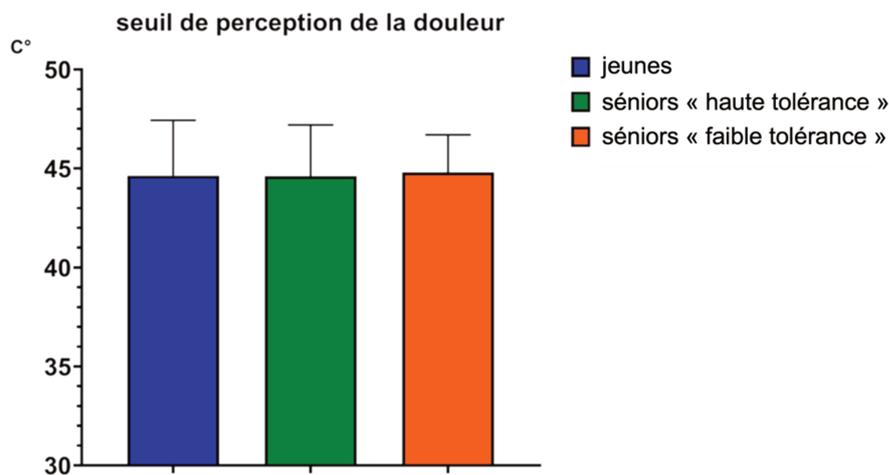


Figure 21 : Seuil moyen de douleur dans les groupes de sujets jeunes (en bleu), séniors « haute tolérance » en vert et séniors « faible tolérance » en orange.

### 3.2 Flux sanguin local

L'évolution du FSL lors du test de chauffage local est illustrée à la figure 22.

Le chauffage de la peau a entraîné la réponse biphasique caractéristique du flux sanguin cutané local, c'est-à-dire une première augmentation rapide du flux sanguin suivie d'une diminution durant les 10 premières minutes de l'exposition à l'air chaud, puis une augmentation plus lente jusqu'à ce que le flux sanguin atteigne un plateau (i.e 20 minutes après le début du chauffage local cutané).

Les analyses statistiques n'ont montré aucun effet significatif du groupe sur la CVC à la ligne de base ( $F_{(2,56)} = 1,79$  ;  $p = 0,3$ ). En revanche, un effet du groupe a été observé sur l'amplitude du pic initial de la CVC ( $F_{(2,56)} = 18,97$  ;  $p < 0,001$ ). Les analyses post-hoc ont montré que la CVC lors du pic était significativement plus faible chez les séniors « faible tolérance » par rapport aux jeunes ( $p < 0,001$ ) et aux séniors « haute tolérance » ( $p < 0,001$ ). Aucune différence n'était observée entre les jeunes et les séniors « haute tolérance » ( $p = 0,09$ ).

Une différence significative sur la CVC au plateau était également observée entre les groupes ( $F_{(2,56)} = 10,6$  ;  $p < 0,001$ ), celle-ci étant significativement plus faible dans le groupe de séniors « faible tolérance » que dans les deux autres groupes (jeunes :  $p < 0,001$  ; séniors « haute tolérance » :  $p < 0,001$ ). Aucune différence n'a été observée entre les jeunes et les séniors « haute tolérance » sur la CVC au plateau ( $p = 0,2$ ).

Aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes concernant le début de l'augmentation du FSL ( $F_{(2,56)} = 1,44$  ;  $p = 0,25$ ) (tableau 11).

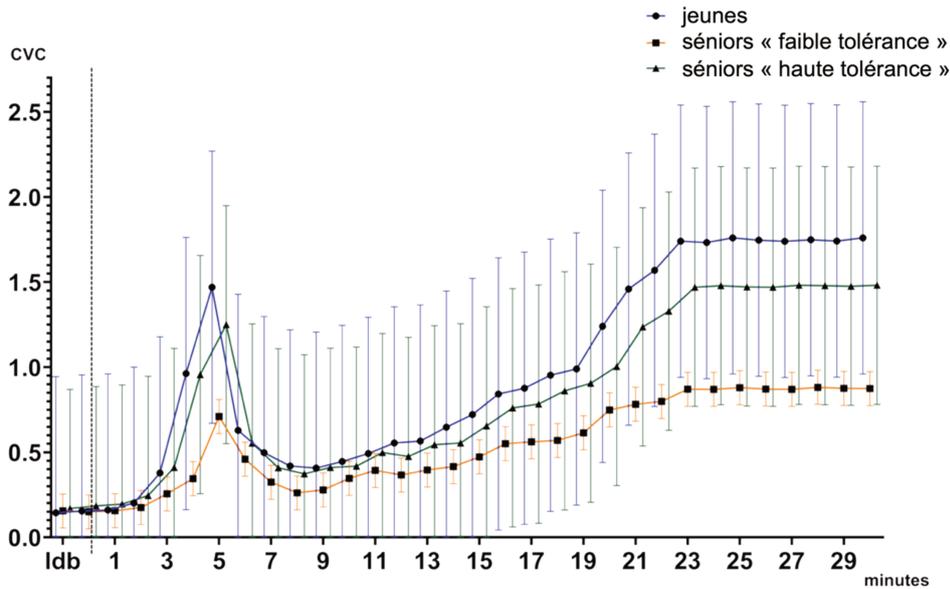


Figure 22. Illustration des changements progressifs dans les mesures du flux sanguin cutané chez les jeunes (bleu), les séniors “haute tolérance” (vert) et les séniors “faible tolérance” (orange). Pour chaque minute et pour chaque groupe, la moyenne de la CVC est représentée. Le terme "ldb" fait référence à la période de deux minutes de repos servant de ligne de base. La fin de cette période est représentée par la barre verticale noir en pointillée.

Tableau 11. Comparaison du débit sanguin cutané local entre les 3 groupes.

	Jeunes		Séniors faible tolérance		Séniors haute tolérance		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET	F	p
FSL à la ligne de base (en CVC)	0,12	0,05	0,16	0,12	0,15	0,08	1,79	0,3
Début de l'augmentation du FSL (secondes)	118,5	30,3	188	177,1	175,5	148,4	1,44	0,25
Pic initial du FSL (en CVC)	1,47	0,8	0,71	0,32	1,25	0,5	18,97	<0,001
Plateau du FSL (en CVC)	1,74	0,78	0,87	0,24	1,47	0,66	1,44	<0,001

\* Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type.

### 3.3 Température cutanée

L'ANOVA n'a montré aucun effet du groupe sur la température cutanée, que ce soit durant la ligne de base ( $F_{(2,56)}=1,05$  ;  $p=0,36$ ), au début de l'augmentation du flux sanguin ( $F_{(2,56)}=0,63$  ;  $p=0,53$ ) ou à la fin du test de chauffage local ( $F_{(2,56)}=0,52$  ;  $p=0,6$ ).

De plus, aucune différence n'a été observée entre les trois groupes sur la température cutanée de la main lorsque le flux sanguin a atteint le pic ( $F_{(2,56)}=1,26$  ;  $p=0,29$ ) et lorsqu'il a atteint son plateau ( $F_{(2,56)}=0,16$  ;  $p=0,85$ ) (Tableau 12).

Tableau 12. Comparaison entre les 3 groupes des mesures de température cutanée de la main testée.

	Jeunes		Séniors faible tolérance		Séniors haute tolérance		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET	F	p
Température cutanée locale lors de la ligne de base (°C)	32,1	1,6	30,6	6,6	32,2	1,3	1,05	0,36
Début de l'augmentation de la température cutanée (secondes)	11,7	3,3	12,9	3,4	12	3,1	0,63	0,53
Température cutanée à la fin du test de chauffage local (°C)	41,6	0,9	40,9	1,4	41,2	0,8	0,52	0,6
Température cutanée au pic initial du flux sanguin (°C)	40,8	1,3	39,9	2	40,3	1,3	1,26	0,29
Température cutanée au plateau du flux sanguin (°C)	41,3	1	41,2	1,2	41,1	1,1	0,16	0,85

\* Les effets entre les groupes ont été analysés à l'aide d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type.

### 3.4 Analyses de corrélation

Les résultats ont mis en évidence une corrélation entre les seuils de détection de la chaleur et l'amplitude de la CVC au moment du pic chez les séniors ( $F_{(1,38)}=18,4$  ;  $p<0,001$  ;  $R^2$  ajusté= 0,2) (Figure 23). Cette corrélation n'était pas observée chez les jeunes ( $F_{(1,17)}=0,03$  ;  $p=0,8$  ;  $R^2$  ajusté= 0,05).

Aucune corrélation n'a été observée entre les seuils de détection de la douleur et l'amplitude de la CVC au moment du pic et ce, chez les séniors ( $F_{(1,38)}=0$  ;  $p=0,9$  ;  $R^2$  ajusté= 0,02) et les jeunes ( $F_{(1,17)}=0,3$  ;  $p=0,6$  ;  $R^2$  ajusté= 0,01).

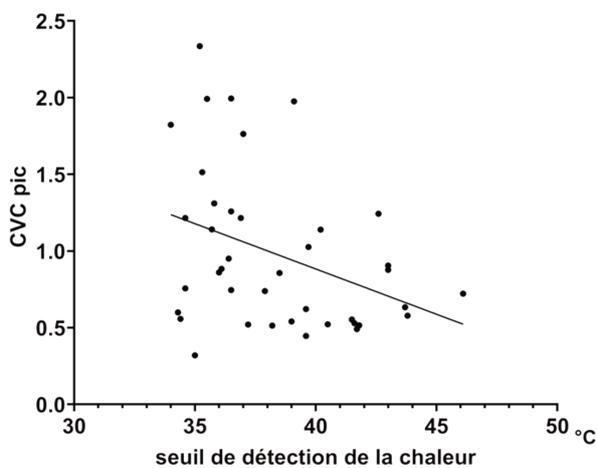


Figure 23. Corrélation entre la CVC au pic et les seuils de détection de la chaleur chez les séniors.

Chez les séniors, nous avons observé une corrélation négative entre les jugements de douleur ressentie lors du test de tolérance à la douleur prolongée (cf. expérience 2) et la CVC lors du pic en réponse au réchauffement local cutané ( $F_{(1,38)} = 10,6$  ;  $R^2$  ajusté = 0.2;  $p < 0.001$ ) (figure 24.A). Les résultats ont également montré une corrélation entre les jugements de douleur et la CVC au plateau chez les séniors ( $F_{(1,38)} = 18,38$  ;  $R^2 =$  ajusté 0.32;  $p < 0.001$ ) (Figure 24.B).

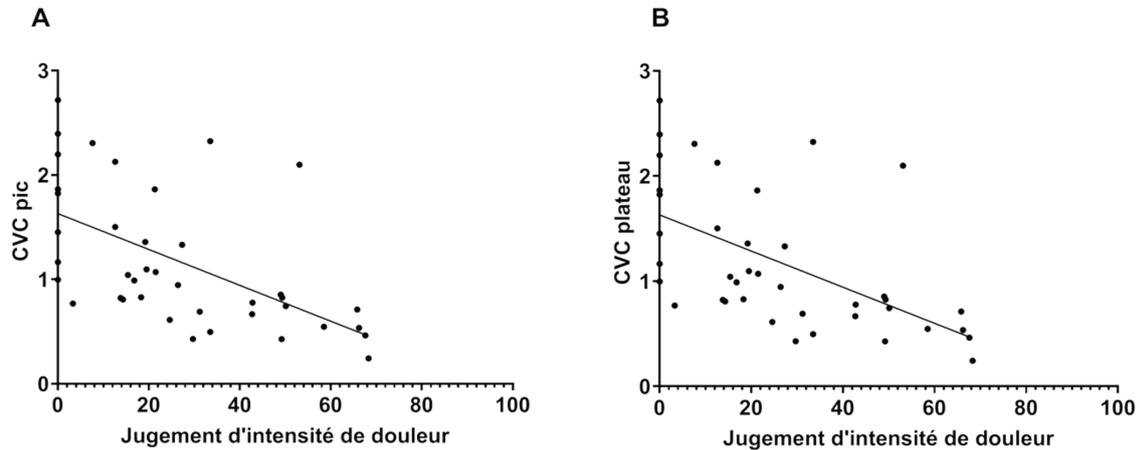


Figure 24. A. Corrélation entre la CVC au pic et les jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance de l'expérience 2 chez les personnes âgées. B. Corrélation entre la CVC au plateau et les jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance de l'expérience 2 chez les personnes âgées.

#### 4. Discussion

L'objectif de cette expérience était de pallier les limites méthodologiques de notre étude précédente. En effet, bien que cette dernière ait suggéré un rôle de la vasodilatation dans la genèse d'une sensation douloureuse, elle n'a pas permis d'objectiver un lien entre une altération de la vasodilatation chez les séniors et leur plus grande difficulté à tolérer une douleur prolongée par rapport aux jeunes. Ainsi, le but de la présente expérience était de confirmer ce lien en comparant la réponse vasodilatatrice cutanée induite par le réchauffement local de la peau non nociceptif entre les jeunes adultes et les personnes âgées selon leur capacité à tolérer une douleur prolongée.

Nos résultats ont révélé une réduction de l'augmentation du FSL spécifiquement chez les séniors ayant une faible tolérance à la douleur prolongée par rapport à ceux ayant une tolérance élevée et les jeunes. Cette réduction du FSL est observée sur les deux phases de la réponse vasomotrice, (i.e. le pic initial et le plateau). Nous notons également que l'amplitude du FSL au pic est diminuée chez les séniors ayant une bonne tolérance à la douleur par rapport aux jeunes, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. Cela suggère que les séniors, et particulièrement ceux ayant une altération de la tolérance à la douleur, présentent une altération de la réponse vasodilatatrice locale médiée par les fibres C ou de la réactivité vasculaire aux neurotransmetteurs libérés par ces fibres. D'autre part, ces participants présentent également une altération de la seconde réponse vasodilatatrice dépendante du NO.

Bien qu'une diminution de la réponse vasodilatatrice locale avec l'âge ait déjà été observée dans de précédentes études (Hodges, Sharp, Clements, et al. 2010; Hodges, Sharp, Stephenson, et al. 2010; Martin, Loomis, et Kenney 1995; Christopher T. Minson et al. 2002a; Garry A. Tew et al. 2012; Garry A. Tew, Klonizakis, et al. 2011; Garry A. Tew, Saxton, et al. 2011), nos résultats suggèrent pour la première fois que cette altération concerne principalement des personnes âgées qui présentent par ailleurs un défaut de tolérance à la douleur. Cela pourrait expliquer pourquoi certaines études ont conclu que la réponse vasodilatatrice à un réchauffement cutané local n'est pas toujours observée, surtout concernant la phase de plateau (Blackwell 1953; Munce et Kenney 2003).

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent une altération de la vasodilatation cutanée en réponse à un réchauffement local uniquement chez les seniors présentant une tolérance réduite à une douleur prolongée. Par conséquent, il est possible qu'une altération de la vasodilatation locale pourrait être, en partie, impliquée dans les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur thermique prolongée avec l'âge. Cette hypothèse est étayée par notre observation selon laquelle il existe chez les seniors, une corrélation négative entre l'amplitude du FSL (au moment du pic et lors de la phase du plateau) et les jugements d'intensité de douleur ressentie lors du test de tolérance réalisé dans notre étude précédente. Cette relation entre l'intensité de la douleur ressentie et l'amplitude de la réponse micro vasculaire a également été mise en évidence par Kreh et al. (1984). Dans leur étude, une corrélation positive était observée entre le degré de vasoconstriction et les jugements de douleur, suggérant un lien entre le fonctionnement micro vasculaire et la perception de la douleur. Plus précisément, cette corrélation semble indiquer que plus la vasoconstriction est prononcée, plus la douleur est intense. Ainsi, les conclusions de l'étude menée par Kreh et al. en 1984, ainsi que nos propres résultats, suggèrent que la vasomotricité peut générer une sensation douloureuse.

Dans notre étude, nous pouvons supposer que la réduction de la vasodilatation locale peut avoir un impact significatif sur la perception de la douleur. Lorsque la réponse vasodilatatrice est réduite, il en résulte une accumulation de chaleur dans la zone stimulée. Cette accumulation de chaleur pourrait déclencher plus rapidement l'activation des nocicepteurs sensibles à la chaleur, intensifiant ainsi la sensation de douleur. Toutefois, nous n'avons pas observé de différence de température cutanée entre les participants.

L'association entre l'altération de la vasodilatation et les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur pourrait également être attribuable aux altérations du réflexe axonal qui

surviennent avec l'âge. En effet, le réflexe axonal, qui joue un rôle crucial dans la régulation de la vasodilatation cutanée, est principalement dépendant des fibres C, qui sont également impliquées dans la perception de la chaleur nociceptive et non nociceptive. De plus, il est établi que la réponse vasodilatatrice locale, médiée par ce réflexe, subit des altérations significatives liées à l'âge (Hodges et al., 2010a, 2010b ; Martin et al., 1995 ; Minson et al., 2002a).

Dans notre étude, nous avons observé que cette altération de la vasodilatation cutanée, soutenue par le réflexe axonal, est plus marquée chez les personnes âgées présentant une réduction de la tolérance à la douleur. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse qu'une altération du réflexe axonal cutané chez les personnes âgées pourrait influencer leur perception de la douleur, et par conséquent, leur capacité à supporter une douleur prolongée. Étant donné le rôle des fibres C dans ce réflexe axonal, il est plausible que leur altération contribue à la diminution de l'amplitude de la réponse vasodilatatrice initiale. Nos résultats concernant les seuils de perception de la chaleur appuient cette hypothèse, puisque nous avons constaté une réduction de la sensibilité à la chaleur chez les personnes âgées présentant une altération de la tolérance à la douleur. Ces résultats suggèrent que des altérations des fibres C pourraient être impliquées dans la relation entre l'altération de la vasodilatation et la diminution de la tolérance à la douleur liée à l'âge. De plus, la corrélation négative observée dans notre étude entre le seuil de perception de la chaleur et l'amplitude de la réponse vasodilatatrice initiale renforce ce postulat. En effet, cette corrélation suggère une moindre sensibilité à la chaleur associée à une réponse vasodilatatrice réduite dépendante du réflexe axonal.

De manière surprenante, nous n'avons observé aucune différence entre les groupes concernant les seuils de perception de la douleur. Cette absence de divergence entre les groupes pourrait être attribuée au caractère plus subjectif d'une sensation douloureuse par rapport à une sensation de chaleur. En effet, la perception d'une sensation douloureuse implique des aspects émotionnels et cognitifs en plus de l'aspect sensoriel, tandis que dans le cas de la détection de la chaleur, seule la composante sensorielle est en jeu, puisque les participants se contentent de déclarer la présence ou l'absence de cette sensation.

Une autre façon d'étudier le lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur pourrait être de réaliser ces tests chez des patients atteints de DT2, car ces patients présentent des altérations à la fois de la perception de la douleur et de la micro-vascularisation (Fuchs et al. 2017). Lors d'un test de réchauffement cutané local, les patients atteints de DT2 présentent une altération de la réactivité micro vasculaire qui se traduit par une diminution significative

du flux sanguin aussi bien dans la phase du pic initial que dans celle du plateau (Arora et al. 1998; Nisha Charkoudian 2003; Veves et al. 1998). Ce profil de réactivité micro vasculaire suggère que le réchauffement local cutané pourrait représenter un outil non invasif intéressant pour diagnostiquer et évaluer le développement de complications micro vasculaires liées au diabète, telles que la neuropathie à petites fibres, avec ou sans douleur associée (Fuchs et al. 2017). En effet, l'altération des réponses micro vasculaires semble être un marqueur précoce des lésions des fibres C chez les patients diabétiques (Krishnan et Rayman 2004). Les altérations vasculaires pourraient donc être responsables du dysfonctionnement nerveux indépendamment des altérations métaboliques associées au diabète (Cameron et al. 2001). Par conséquent, les altérations vasculaires pourraient expliquer, en partie, les modifications de la perception de la douleur dans le diabète observées dès les premiers stades de la pathologie (Sierra-Silvestre et al. 2020). Ainsi, s'il existe un lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur, nous nous attendons à observer une relation entre l'altération de la réponse micro vasculaire chez les personnes souffrant de DT2 et les modifications de la perception de la douleur associées à cette pathologie.

## Expérience 4 : Implication du flux sanguin dans la tolérance à la douleur prolongée chez des patients souffrant de diabète de type 2 sans neuropathie.

### 1. Objectif

Les résultats de notre précédente étude ont évoqué une association entre l'altération de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur chez les personnes âgées. En effet, nous avons constaté que les séniors qui présentent des difficultés à tolérer une douleur prolongée présentaient une réduction de la vasodilatation en réponse à un réchauffement cutané local comparativement à des séniors ayant une bonne tolérance à la douleur. De plus, nous avons observé une corrélation négative entre l'amplitude de la réponse vasodilatatrice locale et l'intensité de la douleur perçue.

Dans le but d'approfondir notre compréhension du potentiel lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans le vieillissement, nous avons choisi de mener cette étude au sein d'une cohorte de personnes âgées présentant un diagnostic de DT2. Cette sélection s'appuie sur diverses considérations. En premier lieu, le DT2 est une pathologie fortement associée au vieillissement puisque l'âge moyen du diagnostic est estimé à 65 ans avec une incidence de la maladie maximale entre 75 et 79 ans, touchant 20% des hommes et près de 15% des femmes (Mandereau-Bruno 2017). De plus, le DT2 est caractérisé par des altérations significatives de la fonction micro vasculaire, ce qui confère à ce groupe de patients une pertinence particulière dans le cadre de notre étude.

Le DT2 est une maladie chronique dont l'évolution est insidieuse et qui peut demeurer asymptomatique pendant de nombreuses années retardant ainsi le diagnostic. Par conséquent, il est possible que durant les premières années d'installation du DT2, des taux de glycémie ont pu être suffisants, mais non pathologiques, pour causer des atteintes organiques et tissulaires (Monnier et Halimi 2019). Cela implique que des altérations de la fonction micro vasculaire peuvent survenir à un stade précoce, bien avant que les symptômes typiques du DT2 ne se manifestent. Ces altérations vasculaires ont été observés dans diverses régions du corps, notamment les reins, les yeux et la peau (Fuchs et al. 2017). La peau étant la région la plus facilement accessible, la plupart des recherches visant à évaluer la fonction micro vasculaire dans le DT2 ont principalement été conduites sur des zones cutanées. Ces travaux ont montré que les patients atteints de DT2 présentent une altération significative de la réactivité micro vasculaire cutanée locale par rapport à des individus en bonne santé (Paneni et al. 2013b;

Tousoulis, Kampoli, et Stefanadis 2012; Beckman et al. 2013; Fuchs et al. 2017). Cette altération se caractérise par une diminution à la fois de l'amplitude du pic initial et du plateau de la réponse vasodilatatrice en réponse au réchauffement local de la peau (Caballero et al. 1999; Gomes, Matheus, et Tibiriçá 2008; Arora et al. 1998). Par ailleurs, ces altérations peuvent entraîner des complications plus graves, ce qui illustre la nécessité de détecter les dysfonctionnements micro vasculaires à un stade précoce et d'identifier les patients diabétiques à risque.

Outre leur implication dans les complications liées au DT2, des suggestions ont été avancées concernant le rôle de ces altérations micro vasculaires dans le développement de la neuropathie périphérique (NP), l'une des complications les plus fréquentes du DT2 (Dyck et al. 1978; Valensi et al. 2001). La NP se caractérise par des lésions des petites fibres sensorielles (ie, A $\delta$  et C), responsables de la perception de la douleur et de la température. Cette atteinte sensorielle se propage aux fibres de plus gros calibres (ie, A $\beta$  et A $\gamma$ ) avec l'évolution de la maladie. Puisque la NP affecte d'abord les petites fibres sensorielles responsables de la perception thermique et algique, ces dernières décennies plusieurs études se sont intéressées à la perception de la douleur chez les personnes souffrant de diabète avec ou sans neuropathies des petites fibres et avec ou sans douleurs associées (Sierra-Silvestre et al. 2020). Les recherches existantes se sont principalement concentrées sur les seuils de perception de la douleur, révélant une diminution de la sensibilité à la douleur à mesure que la maladie progresse (Levy, Abraham, et Reid 1989; Petropoulos et al. 2015; Ragé et al. 2011; Suzuki et al. 2016; Telli et Cavlak 2006; Ziegler et al. 1988). Cependant, la tolérance à la douleur demeure largement méconnue au sein de cette pathologie.

Bien que les origines du développement de la NP et des modifications de la perception de la douleur dans le DT2 ne soient pas complètement élucidées, des altérations de la microcirculation cutanée pourraient y contribuer. En effet, les altérations vasculaires se manifestent précocement dans le processus évolutif du diabète, avant même l'apparition des symptômes de la NP (Malik et al. 2005; Orasanu et Plutzky 2009). De plus, des études ont suggéré que la réponse micro vasculaire cutanée constitue un indicateur précoce d'une atteinte des fibres C chez les patients atteints de DT2, suggérant ainsi une relation entre les altérations de la microcirculation et les dysfonctions nerveuses, indépendamment des altérations métaboliques associées au diabète (Cameron et al. 2001).

Cependant, malgré ces avancées dans la compréhension des altérations micro vasculaires et des modifications de la perception de la douleur chez les patients souffrant de DT2, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au lien entre la fonction vasculaire et la perception ainsi que la tolérance à la douleur prolongée dans cette pathologie.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est de confirmer la relation entre la vasodilatation locale et la perception ainsi que la tolérance à la douleur chez des personnes âgées souffrant de diabète de type 2 sans NP. Nous faisons l'hypothèse que si les altérations de la microcirculation cutanée précèdent le développement de la NP, des anomalies de la réponse vasculaire au réchauffement local de la peau dans le DT2 sans NP devraient être observées. Nous supposons également que ces altérations seront associées à des modifications de la perception et la tolérance à la douleur.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Participants

Nous avons recruté 77 participants âgés en bonne santé (59-82 ans, moyenne = 67,79 ans  $\pm$  5,17 ; 53 hommes/24 femmes) et 28 séniors souffrant de DT2 (60-86 ans, moyenne = 70,93 ans  $\pm$  5,89 ; 17 hommes/11 femmes).

Tous les sujets diabétiques, excepté une personne, suivaient un traitement pour leur hyperglycémie. Ceux-ci comprenaient des antidiabétiques oraux tels que les sulfamides hypoglycémisants (gliclazide ; glipizide ; glyburide), les glinides, l'acarbose, la dapagliflozine, la metformine et la saxagliptine. Une personne était sous insulinothérapie (injections de sémaglutide) et deux autres sous pompe à insuline.

### 2.2 Protocole

Afin de mesurer la tolérance à la douleur, l'ensemble des participants ont réalisé le test de tolérance à une douleur prolongée décrit page 75. Le protocole était en tout point similaire à celui utilisé dans l'expérience 2 : les participants devaient tolérer la douleur jusqu'à ce que celle-ci devienne insupportable, auquel cas ils mettaient fin au test. La durée maximum du test de tolérance était de 15 minutes.

Nous avons enregistré en continu le flux sanguin (exprimé en CVC), la température cutanée et les jugements d'intensité de douleur ressentie durant le test. La tension artérielle a été mesurée au début de l'expérience, après que les sujets aient respecté une période de repos de 5 minutes.

### *2.3 Analyses statistiques*

La normalité de la distribution des données a été déterminée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov, avec une signification statistique fixée à  $p < 0,05$ .

Des tests de Mann-Whitney ont été effectués afin d'évaluer l'effet du groupe (sénior sains/sénior diabétiques) sur les mesures de douleur (i.e. son apparition, sa durée de tolérance, son évaluation moyenne et son intensité maximale), les mesures du FSL (i.e. le FSL durant la ligne de base et durant la phase du plateau ainsi que le début de l'augmentation du FSL) ainsi que les mesures de la température cutanée (i.e. au début et à la fin du test de tolérance, à l'apparition de la douleur et au début de l'augmentation du flux sanguin).

Une ANOVA à un facteur (i.e. groupe d'âge) a également été réalisée sur les variables suivant une loi normale. Cela concerne les données de glycémie, le score au questionnaire d'activité physique et le score au questionnaire de peur de la douleur.

Les liens entre le FSL, la perception de la douleur et la température cutanée ont été étudiés en effectuant des analyses de régression linéaire de Spearman. Des analyses complémentaires ont été effectuées afin d'analyser le lien entre les mesures de douleur et les valeurs de glycémie et la durée du diabète.

Tableau 13. Caractéristiques des participants.

	Séniors sains		Séniors diabétiques		Effet du groupe *	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	F	p
Age (années)	68,23	4,76	70,92	5,89	5,78	0,02
Score au FPQ	35,76	10,83	40,82	10,42	3,41	0,07
Glycémie (g/L)	0,98	0,1	1,28	0,24	54,97	<0,001
Durée du diabète (années)	-	-	16,93	9,78	-	-

\*L'effet du groupe est analysé au moyen d'une ANOVA à un facteur. ET, écart-type.

### 3. Résultats

#### 3.1. Mesures de douleur

Tolérance à la douleur : Les analyses statistiques ont révélé un effet significatif du DT2 sur la durée de la tolérance à la douleur ( $U = 434$  ;  $p < 0,001$ ). Celle-ci était significativement plus courte chez les participants diabétiques par rapport aux sujets âgés en bonne santé (Figure 25A, Tableau 14).

Il est à noter que la durée de tolérance des participants en bonne santé était plus hétérogène que celle des diabétiques. En effet, parmi ces sujets, 39% ( $n=30$ ) n'ont pas résisté à la douleur jusqu'à la fin du test. En revanche, chez les diabétiques, presque tous les sujets (i.e 93%) ont échoué au test. ( $\text{Khi}^2 = 9,81$  ;  $p < 0,001$ ) (Figure 25B).

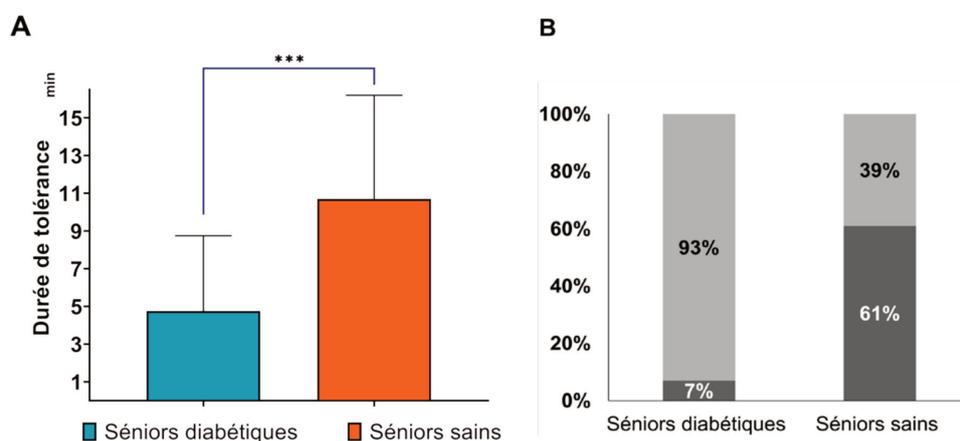


Figure 25 : Effet du groupe sur la durée de tolérance. A. Durée de tolérance (en minutes) chez les séniors sains (orange) et les séniors diabétiques (vert). B. Pourcentage de sujets ayant résisté (noir) et n'ayant pas résisté (gris) jusqu'à la fin du test dans les deux groupes. \*\*\* $p < 0.001$ .

Première douleur : Dix-huit personnes âgées (23 %) n'ont signalé aucune sensation de douleur durant le test. Les résultats de ces participants ont donc été exclus de l'analyse statistique concernant l'apparition de la douleur.

Les analyses n'ont montré aucune différence entre les groupes sur l'apparition de la première douleur ( $U = 715$  ;  $p = 0,76$ ) (figure 26, tableau 14).

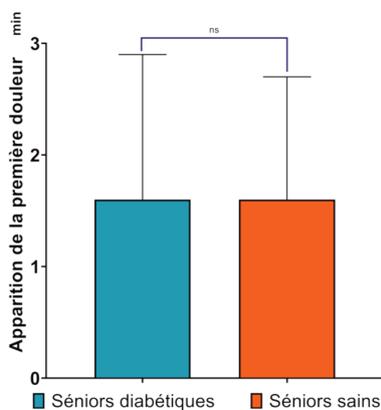


Figure 26 : Apparition de la première sensation de douleur (en minutes) chez les participants sains (orange) et les diabétiques (vert). ns, non significatif.

Intensité de la douleur pendant le test de tolérance : Les jugements d'intensité de la douleur pendant le test de tolérance ont été moyennés sur la durée du test. Ces analyses ont montré un effet du DT2 sur l'évaluation moyenne de la douleur ( $U = 619$  ;  $p = 0,02$ ) et sur la valeur maximale de l'intensité de la douleur ( $U = 526$  ;  $p = 0,007$ ). Celles-ci étaient significativement plus élevées chez les séniors diabétiques par rapport aux sujets sains (tableau 14).

Tableau 14. Comparaison des mesures de douleur entre les 2 groupes.

	Séniors sains		Séniors diabétiques		Effet du groupe*	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	U	p
Apparition de la première douleur (min)	1,6	1,13	1,6	1,4	715	0,76
Temps de tolérance (min)	10,73	5,5	4,76	4	434	0,001
Intensité moyenne de la douleur	24,92	21	30,81	15,32	619	0.02
Intensité de la douleur maximale	79	30,93	93,15	20,69	526	0,007

\*Les effets entre les groupes ont été analysés au moyen des tests de Mann-Whitney. ET, écart-type.

Effet du sexe sur la perception de la douleur :

Aucun effet du sexe sur la durée totale de la tolérance n'a été observé chez les séniors sains ( $U = 606$  ;  $p = 0,71$ ) ou les diabétiques ( $U = 93$  ;  $p = 0,98$ ). L'apparition de première sensation de douleur n'a pas non plus été affectée par le sexe chez les sujets sains ( $U = 250$  ;  $p = 0,12$ ) et les sujets diabétiques ( $U = 85$  ;  $p = 1$ ).

### 3.2 Flux sanguin local de la peau

Dans le groupe de participants diabétiques, le plateau du FSL n'a pas été atteint car la durée moyenne de tolérance n'était que de 5 minutes. Nous n'avons donc pas pu comparer le flux sanguin durant la phase de plateau entre les deux groupes.

Il est important de noter que 4 séniors sains et 6 diabétiques n'ont pas montré d'augmentation du flux sanguin en raison de leur faible durée de tolérance. Ces sujets ont donc été exclus des analyses portant sur le début de l'augmentation du FSL.

Les analyses de Mann-Whitney n'ont montré aucun effet significatif du DT2 sur le FSL à la ligne de base ( $U=4080$   $p=0,99$ ) ainsi que sur le moment de l'augmentation du FSL ( $U = 610$ ,  $p=0,14$ ) (tableau 15).

Tableau 15. Comparaison du débit sanguin cutané local à la ligne de base et au moment de l'augmentation du débit sanguin pendant le test entre les 2 groupes.

	Séniors sains		Séniors diabétiques		Effet du groupe*	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	U	p
FSL à la ligne de base (en CVC)	15,9	9	15,5	8,3	4080	0.99
Début de l'augmentation du FSL (en secondes)	83,05	41,04	68,05	39,04	610	0.14

\*Les effets entre les groupes ont été analysés au moyen des tests de Mann-Whitney. SD, déviation standard.

### 3.3 Température de la peau

Les analyses n'ont révélé aucun effet du DT2 sur la température cutanée locale à la ligne de base (U= 878 ; p=0,52). De plus, aucun effet du DT2 n'a été observé sur la température cutanée lors de la première sensation de douleur (U=703, p=0,39) ainsi qu'au moment où l'évaluation de la douleur a atteint sa valeur maximale (U=720, p=0,48) (Tableau 16).

Tableau 16. Comparaison de la température cutanée entre les deux groupes à la ligne de base, à l'apparition de la première douleur et à la sensation de douleur maximale.

	Séniors sains		Séniors diabétiques		Effet du groupe*	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET	U	p
Température cutanée locale à la ligne de base (°C)	31,44	2,58	30,91	2,89	878	0,52
Température cutanée locale à l'apparition de la douleur (°C)	40,45	3,59	38,91	7,18	703	0,39
Température cutanée locale à la douleur maximale (°C)	43,01	3,26	42,72	2,98	720	0,48

\*Les effets entre les groupes ont été analysés au moyen des tests de Mann-Whitney. ET, écart-type.

### 3.4 Analyses de corrélation

#### 3.4.1 Lien entre l'augmentation du flux et l'apparition de la première sensation de douleur

Il est important de rappeler que 18 séniors sains n'ont signalé aucune douleur durant le test. De plus, 4 séniors sains et 6 diabétiques n'ont pas montré d'augmentation du FSL en raison de leur faible durée de tolérance. Ces sujets ont donc été exclus des analyses de corrélation. Nous avons observé une corrélation positive entre le début de l'augmentation du FSL et l'apparition de la douleur dans le groupe de séniors sains (( $F_{(1,17)}=4,48$  ;  $R^2$  ajusté = 0,16 ;  $p=0,04$ ) (figure 24.A) mais pas dans le groupe de séniors diabétiques (( $F_{(1,19)}=0,36$  ;  $R^2$  ajusté = 0,02 ;  $p= 0,55$ ) (figure 27.B).

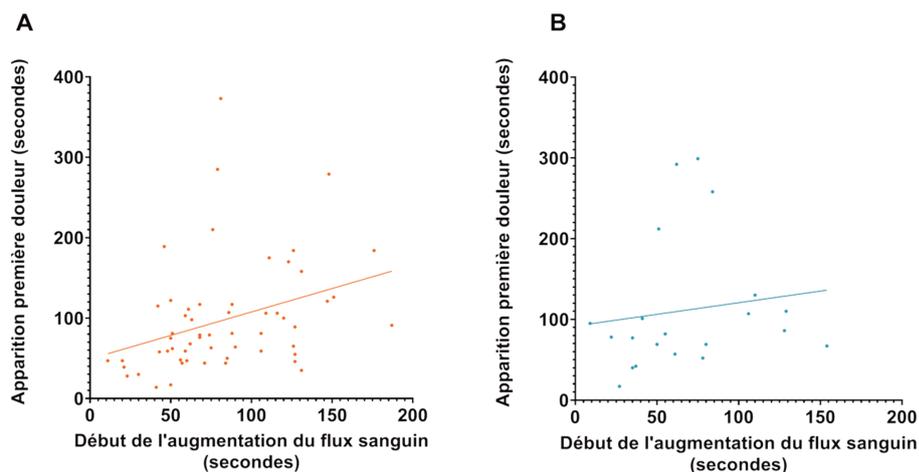


Figure 27. Corrélation entre l'augmentation du débit sanguin local (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées en bonne santé (A) et les diabétiques (B).

En revanche, aucune corrélation n'a été observée entre l'apparition de la douleur et le début de l'augmentation de la température cutanée chez les séniors en bonne santé (( $F_{(1,57)}=0,61$  ;  $R2$  ajusté = 0,01 ;  $p = 0,44$ ) ou chez les séniors diabétiques (( $F_{(1,26)}=0,11$  ;  $R2$  ajusté = 0,004 ;  $p = 0,75$ ) (figure 28).

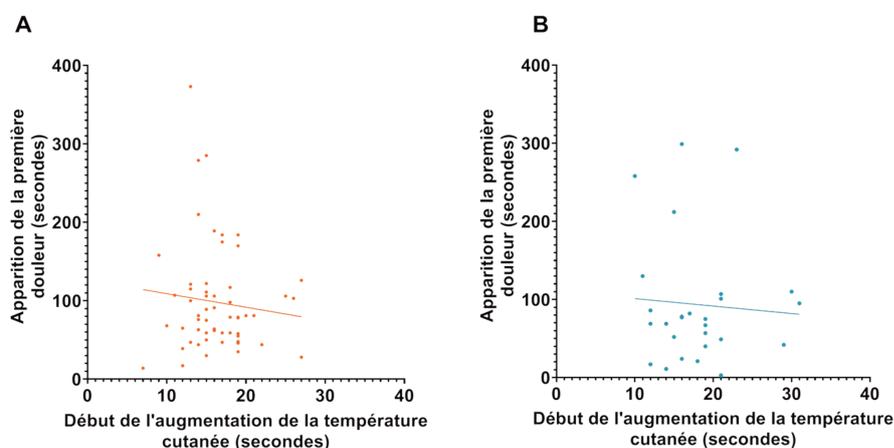


Figure 28. Corrélation entre le début de l'augmentation de la température locale de la peau (en secondes) et l'apparition de la douleur (en secondes) chez les personnes âgées en bonne santé (A) et les diabétiques (B).

### 3.4.2 Lien entre la glycémie et les mesures de douleur

Afin de déterminer s'il existe un effet de la glycémie (g/L) sur les mesures de douleur, nous avons effectué une analyse de régression linéaire entre la valeur de la glycémie à jeun et la tolérance à la douleur ainsi que l'apparition de la première douleur.

À noter que 24 séniors sains et 4 participants diabétiques ne disposaient pas de mesure de glycémie datant de moins d'un an et ont été exclus des analyses suivantes. De plus, nous avons exclu les séniors ayant toléré la douleur jusqu'à la fin du test, car nous considérons que l'arrêt du test après 15 minutes de tolérance ne rend pas compte de leur véritable capacité de tolérance. Autrement dit, puisque que nous avons fixé une limite de temps maximale, nous n'avons pas été en mesure de mesurer chez eux la période nécessaire pour qu'ils atteignent une sensation de douleur intolérable.

Aucune corrélation n'a été observée entre la valeur de la glycémie et la durée de tolérance chez les diabétiques ( $F_{(1,23)}=2,34$  ;  $R^2$  ajusté=0,55 ;  $p=0,14$ ) ainsi que chez les séniors sains ( $F_{(1,22)}=2,3$  ;  $p=0,14$ ). En outre, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la valeur de la glycémie et le moment de la première sensation de douleur chez les séniors diabétiques ( $F_{(1,23)}=0,03$  ;  $R^2$  ajusté=0,001 ;  $p=0,87$ ). En revanche, une tendance à cet effet a été observée chez les sujets sains ( $F_{(1,39)}=3,09$  ;  $R^2$  ajusté=0,47 ;  $p=0,08$ ).

### 3.4.3 Lien entre la durée du DT2 et les mesures de douleur

Chez les séniors diabétiques, 7 d'entre eux ont été exclus des analyses suivantes en raison de l'absence de données concernant la durée de leur diabète.

Les analyses de régression linéaire n'ont montré aucune corrélation entre la durée du diabète et l'apparition de la première sensation de douleur ( $F_{(1,19)}=0,84$  ;  $R^2$  ajusté=0,45 ;  $p=0,37$ ) (Figure 29.A). Également, aucune corrélation n'a été observée entre la durée du diabète et la durée de tolérance ( $F_{(1,19)}=1,72$  ;  $R^2$  ajusté=0,35 ;  $p=0,21$ ) (Figure 29.B).

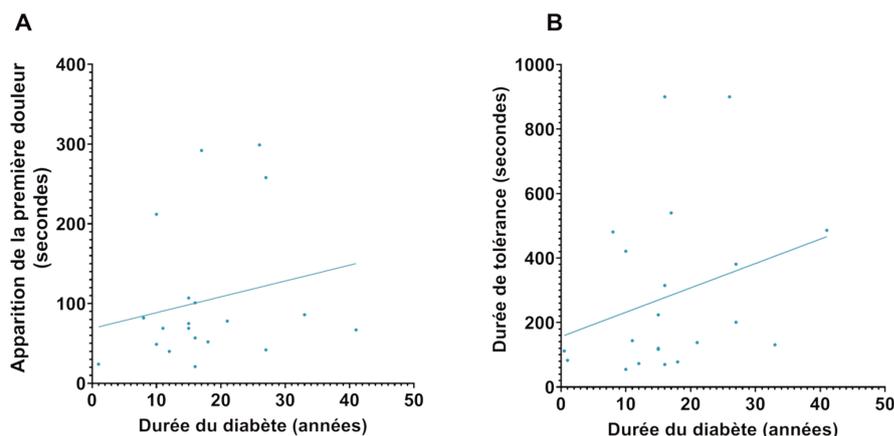


Figure 29. Corrélation entre la durée du diabète (en années) et l'apparition de la douleur (en secondes) (A). Corrélation entre la durée du diabète (en années) et la durée de tolérance (en secondes) (B).

#### 4. Discussion

L'objectif de cette étude était de confirmer le lien entre l'altération de la vasodilatation locale et les modifications de la perception de la douleur chez des patients atteints de DT2. Conformément à notre hypothèse, nous avons constaté une réduction de la tolérance à la douleur prolongée chez les individus diabétiques par rapport aux personnes âgées en bonne santé.

En effet, 97% des patients diabétiques n'ont pas pu tolérer la douleur jusqu'à la fin du test (i.e 15 minutes), contre seulement 39% des sujets âgés sains. De plus, l'intensité de la douleur perçue par les patients diabétiques est significativement supérieure à celle ressentie chez les personnes âgées en bonne santé. Ces résultats évoquent ainsi une sensibilité accrue à la douleur dans le contexte du diabète de type 2.

En revanche, nos résultats ne nous ont pas permis de confirmer l'implication de l'altération de la vasodilatation locale dans les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur au sein de cette pathologie. En effet, bien que nos résultats confirment la corrélation entre l'augmentation du flux sanguin et l'apparition de la douleur chez les sujets âgés en bonne santé, cette relation n'a pas été observée chez les patients diabétiques. Par ailleurs, le lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur n'a pas pu être observé chez les personnes souffrant de DT2. En effet, en raison de la faible durée de tolérance chez les personnes diabétiques et de la forte proportion de ces dernières ne parvenant pas à tolérer la douleur, nous n'avons pas pu enregistrer les données de flux sur une période suffisamment longue. Par

conséquent, nous ne disposons pas de preuves solides permettant d'affirmer l'existence d'une altération de la vasodilatation locale plus marquée chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2.

L'absence de corrélation entre la vasodilatation, la perception et la tolérance à la douleur dans le contexte du diabète de type 2 peut s'expliquer en partie par le nombre restreint de données collectées au sein de notre échantillon de personnes atteintes de cette pathologie. En effet, afin d'étudier les influences du DT2 tout en minimisant les confusions potentielles des pathologies co-existantes, nous avons limité notre population à des individus diabétiques avec peu de complications liées à cette pathologie. Par conséquent, l'effectif du groupe de seniors diabétiques était relativement faible et l'exclusion de certains d'entre eux dans les analyses ont réduit davantage le nombre de données disponibles.

Toutefois, il demeure également possible que dans notre échantillon de seniors atteints de DT2, il n'y ait pas de corrélation entre la perturbation de la vasodilatation locale et les altérations de la perception de la douleur. Cette éventualité pourrait être attribuée au fait nous avons sélectionné des seniors souffrant de DT2 avec peu de complications associées à cette pathologie, il est possible que les altérations vasculaires ne soient pas significativement plus prononcées que celles observées chez les seniors en bonne santé. Cette hypothèse se trouve étayée par nos observations concernant les mesures de flux sanguin au repos, où aucun effet du diabète n'a été identifiée tant sur le FSL à la ligne de base qu'au moment de son augmentation. Il est possible qu'en incluant des individus atteints de DT2 présentant des problèmes de santé plus sévères, nous aurions pu observer des altérations plus marquées de la réponse vasculaire cutanée au repos. Cette conjecture s'accorde avec les résultats antérieurs de Strom et al. (1985), qui avaient également conclu à l'absence d'altérations significatives de la vasodilatation locale chez les diabétiques présentant peu de complications par rapport à des témoins du même âge (Strom et al. 2010). Une autre explication possible à l'absence d'effet du DT2 sur le flux sanguin réside dans la zone cutanée examinée. En effet, lorsque la perfusion sanguine est évaluée sur la peau velue, comme c'est le cas dans notre étude, certains travaux n'ont révélé aucune différence concernant le flux sanguin au repos entre les individus diabétiques et les sujets sains (Colberg et al. 2003; Mizeva et al. 2018). Or, l'effet du diabète sur la perfusion locale semble plutôt observé lorsque ces mesures sont effectuées sur la peau glabre (Jan et al. 2013; Rayman, Hassan, et Tooke 1986; Cacciatori et al. 1997; Stoyneva et al. 2017). Cette disparité de résultats en fonction de la zone cutanée évaluée peut être attribuée à la présence significative d'anastomoses artério-veineuses dans la peau glabre. Chez les individus

diabétiques, une diminution du tonus vasculaire entraîne l'ouverture de ces anastomoses artérioveineuses, redirigeant le flux sanguin vers les veinules sans passer par les boucles capillaires, ce qui pourrait entraîner spécifiquement une réduction du flux sanguin local au repos dans la peau glabre (Sharma, Kumar, et Dutta 2020).

Une autre manière permettant de soutenir l'hypothèse du lien entre la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans le DT2 était d'étudier l'effet de la glycémie sur la tolérance à la douleur. En effet, dans le DT2, il a été montré que l'hyperglycémie est associée à l'induction et à l'aggravation des dysfonctionnements de la microvascularisation (Calles-Escandon et Cipolla 2001; Tooke 1995; Oomen et al. 2002; Hadi et Suwaidi 2007). Plus intéressant encore, d'autres recherches ont révélé une corrélation entre les niveaux de glucose et la perception de la douleur (A. J. Boulton et al. 1982; Morley et al. 1984; Simon et Dewey 1981). Par exemple, il a été montré que des niveaux transitoirement élevés de glucose entraînent une augmentation de l'intensité de la douleur perçue. Il a également été suggéré qu'un mauvais contrôle du glucose chez des patients diabétiques semble être associé à un risque accru de neuropathie (Callaghan et al. 2012). En accord avec ce postulat, il a été montré que le maintien d'une glycémie normale pendant 24 heures chez les patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse, soulage les symptômes et s'accompagne d'une amélioration significative des scores de douleur (A. J. Boulton et al. 1982). Dans notre étude, chez les seniors en bonne santé, nous avons observé une tendance à un effet de la glycémie sur l'apparition de la première sensation de douleur. Ces résultats corroborent l'hypothèse selon laquelle le niveau de glycémie peut influencer la perception de la douleur. Toutefois, aucune corrélation n'a été observée entre la glycémie et la durée de tolérance chez les sujets sains.

Chez les individus diabétiques, contrairement à nos attentes, aucun lien n'a été observé entre les mesures de douleur (durée de tolérance, apparition de la première sensation de douleur) et les valeurs de glycémie. Outre le faible nombre de données chez les patients diabétiques, il est possible que la glycémie ne soit pas la mesure la plus adéquate pour illustrer le lien entre altération de la vasodilatation et des modifications de la perception et de la tolérance à la douleur. D'une part, parce que la glycémie est une mesure ponctuelle pouvant varier selon la prise alimentaire et l'activité physique. D'autre part, bien que l'hyperglycémie soit un facteur important dans l'altération des fibres sensorielles conduisant notamment au développement de la NP, d'autres changements y contribuent également. Effectivement, dans DT2, il a été supposé que la dyslipidémie joue un rôle majeur notamment dans le développement de la NP (Vincent et al. 2009). Il est donc possible que d'autres facteurs co-existants dans le DT2 soient à l'origine

à la fois des dysfonctionnements micro vasculaires et des modifications de la perception de la douleur.

Malgré le manque d'arguments confirmant le lien entre une altération de la réponse vasodilatatrice locale et la perception ainsi que la tolérance à la douleur dans le diabète, nous observons tout de même que l'augmentation du flux sanguin cutané local précède, dans les deux groupes de séniors, l'apparition de la sensation de douleur. De plus, la température cutanée associée à la première sensation de douleur est inférieure au seuil de d'activation des nocicepteurs. Bien que la différence ne soit pas significative entre les deux groupes de séniors, nous observons également que la température associée à la première sensation de douleur chez les diabétiques est inférieure à celles des sujets sains (40,44°C chez les séniors sains et 38,91°C chez les diabétiques). Par conséquent, les mécanismes responsables de l'apparition de la douleur chez les personnes âgées, avant même l'activation des nocicepteurs, semblent être plus prononcés dans le cas du DT2.

Néanmoins, il est également important de souligner que d'autres facteurs que l'altération de la vasodilatation puissent contribuer à la sensibilité accrue à la douleur observée dans le DT2. En effet, nous avons remarqué que les participants atteints de DT2 étaient plus âgés que les seniors en bonne santé, ce qui suggère que l'âge pourrait également exercer une influence sur leur tolérance à la douleur. En effet, les travaux de Larivière et al. (2007) ont montré que l'effet de l'âge sur les altérations de la perception de la douleur commence à se manifester à un âge moyen et s'intensifie avec les années (Larivière et al., 2007).

Nous pouvons également supposer qu'une altération de la modulation endogène dans le DT2 pourrait également être impliquée dans leur moindre tolérance à la douleur prolongée par rapport aux séniors sains. En effet, des études d'imagerie utilisant l'IRM ont montré que les personnes atteintes de DT2 souffrant de neuropathie douloureuse présentent une réduction du volume de la moelle épinière et de la matière grise corticale somatosensorielle primaire par rapport aux patients atteints de neuropathie non douloureuse (Selvarajah et al. 2019). Il a ainsi été suggéré qu'un traitement différent des signaux nociceptifs se produisait dans le système de modulation de la douleur du système nerveux central, entraînant une réduction de l'inhibition et une augmentation de l'amplification chez les patients souffrant de neuropathie douloureuse (Shillo et al. 2019). Ceci peut être évalué avec des mesures de QST (i.e. le CPM). Malheureusement, ces mesures sont peu étudiées dans le diabète. En effet, seulement deux études se sont intéressées à la modulation endogène dans le DT2 et ce, plus particulièrement dans le DT2 avec

neuropathie (Søfteland et al., 2014 ; Granovsky et al., 2017). Ces études n'ont montré aucune altération de la modulation endogène de la douleur dans le DT2 avec neuropathie. À l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué la modulation endogène à la douleur dans le DT2 sans neuropathie.

Un autre élément qui pourrait avoir contribué à la diminution de la tolérance à la douleur observée chez les personnes souffrant de DT2 est la constatation que les seniors diabétiques présentent des scores plus élevés au questionnaire sur la peur de la douleur que les sujets sains. Par conséquent, les niveaux de peur de la douleur plus élevés chez les seniors diabétiques pourraient influencer leur perception ainsi que leur tolérance à la douleur. Des recherches antérieures ont déjà mis en évidence l'importance de prendre en considération la peur de la douleur lors de l'évaluation de la douleur, car elle est associée à une réduction des seuils de douleur et à une augmentation des jugements de l'intensité de la douleur perçue (Hirsh et al. 2008; Michaelides et Zis 2019; George, Dannecker, et Robinson 2006). Bien qu'une telle corrélation n'ait pas fait l'objet d'étude dans le DT2, il est envisageable que dans notre étude, leur crainte plus prononcée de la douleur ait influencé leur perception de la douleur et ait encouragé un comportement de retrait lors du test, les incitant à y mettre fin plus tôt que les seniors en bonne santé. Toutefois, bien que la peur de la douleur soit associée à une plus grande sensibilité à la douleur chez les sujets sains, elle ne prédit pas la tolérance à la douleur (George, Dannecker, et Robinson 2006).

Il est également intéressant de noter que les variables psychologiques sont également à même de modifier les réponses physiologiques induites notamment par le CPT. Par exemple, dans une étude récente menée par Kakon et al., (2021) il a été montré que le catastrophisme était positivement corrélé à la douleur maximale ressentie et qu'il expliquait en partie la variance des variations de la fréquence cardiaque lors du CPT (Kakon et al. 2021). Les chercheurs ont ainsi conclu que ces résultats suggèrent l'existence d'une relation psychophysiologique entre les réponses cardiovasculaires et la perception de la douleur. Il serait donc intéressant d'examiner les interrelations entre le fonctionnement de la microcirculation et les dimensions psychologiques telles que l'anxiété, la peur de la douleur et le catastrophisme lors d'un test de tolérance à la douleur chez les patients atteints de DT2.

En résumé, nos résultats n'ont pas permis de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un lien entre les altérations de la perception de la douleur et la perturbation de la vasodilatation locale chez les seniors atteints de DT2. Cependant, il convient de noter que cette étude est la première à mettre en évidence une altération significative de la tolérance à la douleur thermique prolongée

ainsi qu'une augmentation de l'intensité de la douleur perçue chez les diabétiques sans neuropathie.

Pour obtenir des conclusions plus robustes sur la relation entre le flux sanguin et la douleur dans cette pathologie, il serait pertinent de conduire une expérience similaire avec un échantillon de patients diabétiques plus important, en veillant à appairer les participants en termes d'âge et de niveaux de peur de la douleur avec le groupe témoin. De plus, il serait essentiel de mesurer la réponse vasodilatatrice locale en réponse à un réchauffement cutané non douloureux et d'analyser ces mesures en corrélation avec les évaluations de la douleur.

Enfin, il serait intéressant de comparer les résultats entre différents profils de patients atteints de DT2, notamment ceux présentant ou non une neuropathie, ainsi que ceux ayant ou non des douleurs associées. Cette approche plus approfondie pourrait apporter des éclaircissements supplémentaires sur les mécanismes sous-jacents aux modifications de la perception de la douleur chez les patients atteints de DT2.

## Partie 4 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse avait pour objectif d'explorer la relation entre la microcirculation cutanée locale et la tolérance à la douleur prolongée chez les personnes âgées. Nos investigations expérimentales se sont concentrées sur la réponse vasodilatatrice cutanée locale, qui est connue pour être altérée avec l'âge.

Dans l'ensemble, nos résultats apportent des données originales à propos du lien entre l'altération de la vasodilatation chez les séniors et leur plus grande difficulté à tolérer la douleur. Les résultats de notre première expérience ont en effet, révélé que l'impact de l'âge sur la tolérance à la douleur se manifeste uniquement dans le cas de la douleur prolongée provoquée par la chaleur, tandis qu'aucun effet de l'âge n'a été observé lorsque la stimulation était froide. Par ailleurs, nos résultats montrent également l'absence d'effet de l'âge sur les seuils de tolérance à la douleur causée par la chaleur, ce qui suggère que la stimulation nociceptive chaude doit durer un certain temps pour observer un effet de l'âge.

Dans le cas d'une stimulation chaude nociceptive prolongée, le système de vasodilatation cutanée est activé, tandis que le système de vasoconstriction est sollicité en réponse à l'exposition au froid prolongé (Holowatz, Thompson-Torgerson, et Kenney 2010; Nisha Charkoudian 2003). Chez les personnes âgées, alors que la capacité de vasoconstriction locale semble relativement préservée (Thompson, Holowatz, et Kenney 2005), une altération de la vasodilatation locale a été largement observée (Mayhan et al. 2008; Christopher T. Minson et al. 2002b). Par conséquent, la divergence de résultats en fonction de la modalité thermique (chaleur et froid) suggère que la microcirculation sanguine, et plus spécifiquement la vasodilatation, pourrait jouer un rôle dans la moindre tolérance à la douleur chez les personnes âgées. Cette hypothèse est corroborée par les résultats de notre expérience 2 et 3. Dans un premier temps, ces résultats révèlent une corrélation positive entre l'augmentation du flux sanguin et l'apparition de la douleur. En outre, nous observons que la température cutanée au moment de l'apparition de la douleur se situe en deçà du seuil d'activation des nocicepteurs, suggérant ainsi qu'un mécanisme autre que l'activation des nocicepteurs est impliqué dans la survenue de la douleur chez les participants.

Par ailleurs, nos résultats mettent en évidence une altération de la réponse vasodilatatrice lors d'un réchauffement cutané local non nociceptif chez les individus âgés par rapport aux individus plus jeunes. Cette altération se manifeste par une diminution de l'amplitude de la réponse

vasodilatatrice, à la fois au pic initial et pendant la phase de plateau. De manière encore plus surprenante, cette altération micro vasculaire semble être spécifiquement associée aux individus âgés présentant une tolérance réduite à la douleur.

### **L'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur**

Nos résultats enrichissent les données présentes dans la littérature, car nous observons que l'altération de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées se manifeste uniquement lorsque la stimulation prolongée est chaude. Chez les individus âgés, cette altération se traduit par des périodes de tolérance plus courtes par rapport aux jeunes adultes, ainsi que par des évaluations de désagrément plus élevées. Ces constatations sont en accord avec une étude antérieure menée par Zhou et al. (2020), qui a également mis en évidence une altération de la tolérance à la douleur prolongée induite par la chaleur chez les personnes âgées (Zhou et al. 2020a).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les jeunes adultes et les personnes âgées lorsque la tolérance à la douleur a été évaluée au moyen de la stimulation froide nociceptive prolongée. Ces résultats ne sont pas surprenants, car les données de la littérature concernant l'effet de l'âge sur le CPT sont relativement contradictoires. Alors que les études de Walsh et al. (1989) ainsi qu'Edwards et al. (2003) ont montré une diminution du temps de tolérance au CPT avec l'âge, Neziri et al. (2011) et Washington et al. (2000) n'ont pas rapporté d'effet de l'âge, comme cela a été le cas dans notre étude.

Il est important de souligner que le CPT a initialement été conçu en recherche médicale afin d'évaluer la réactivité du système cardiovasculaire à un stress aigu (Wolf et Hardy 1941). Les réponses cardiovasculaires induites par le CPT comprennent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et permettent une diminution de la sensibilité à la douleur. Ces réponses cardiovasculaires sont liées à la libération de neurotransmetteurs (i.e noradrénaline, adrénaline, endorphines), qui peuvent réduire la sensibilité à la douleur. Or, ces réponses cardiovasculaires sont atténuées chez les personnes âgées (Jingu et al. 1989; Muller et al. 2013), ce qui pourrait entraîner une moindre libération de ces substances analgésiques. En conséquence, les personnes âgées pourraient avoir une plus grande sensibilité à la douleur (Randich et Maixner 1984).

Néanmoins, cette explication ne suffit pas à rendre compte des différences constatées dans les résultats en ce qui concerne l'impact de l'âge sur la tolérance à la douleur. Les divergences

observées dans les résultats concernant l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur peuvent être principalement attribuées à des différences méthodologiques. En effet, bien que le CPT soit normalement utilisé comme modèle efficace pour étudier la douleur chronique, un manque de normalisation et de contrôle de la température de l'eau a été mis en évidence, ce qui remet en question la comparabilité et la fiabilité des données (Eccleston et al. 1995). En outre, l'étude de Mitchell et al. (2004) a révélé que même une variation minimale de 2°C de la température appliquée lors du CPT pouvait considérablement faire varier l'intensité de douleur ressentie, et par conséquent, la durée de tolérance (Mitchell et al. 2004). En effet, chez les sujets sains de tous âges, les températures de l'eau utilisées dans les études précédentes varient entre 0°C et 7°C (Myers et al. 2001 ; Stevens et al. 2000 ; Freeman et al. 2000 ; Rainville et al. 1992 ; Compton et al. 1998 ; McCaul et al. 1992 ; Johnson et al. 1989 ; McCaul and Haugtvedt, 1982). Par ailleurs, la circulation de l'eau, essentielle pour prévenir l'accumulation de chaleur autour de la main, ne s'observait que dans environ la moitié des études. En utilisant des dispositifs qui ne maintiennent pas la température de manière précise, les participants pourraient expérimenter des fluctuations dans l'intensité de la stimulation, ce qui entraînerait à son tour des variations dans la perception de la douleur. Par conséquent, il est envisageable que ce manque de consensus et de précision méthodologique dans l'application du CPT puisse induire des variations interindividuelles significatives dans la perception de la douleur, ce qui pourrait potentiellement dissimuler un éventuel effet de l'âge.

Enfin, nos résultats ont également révélé que les mesures de seuils de tolérance à la douleur ne sont pas non plus la méthodologie la plus efficace pour mettre en évidence un effet de l'âge sur la tolérance à la douleur. En effet, nos résultats n'ont montré aucune différence significative entre les jeunes participants et les seniors sur les seuils de tolérance thermique. Cette absence d'effet corrobore les résultats d'études antérieures qui n'ont pas non plus identifié d'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur (R. R. Edwards et Fillingim 2001a; Pickering et al. 2002). Selon les données de la littérature, lorsque l'évaluation de la tolérance à la douleur repose sur l'utilisation des seuils de tolérance, l'effet de l'âge se manifeste essentiellement dans le cas de stimulations ischémiques et mécaniques (i.e pression) (Petrini et al., 2015 ; Pickering et al., 2002 ; Beck et al., 2002 ; Edwards et al., 2001). Afin d'expliquer ces divergences de résultats, il peut être nécessaire de prendre en considération l'activation des fibres nociceptives (i.e. les fibres A $\delta$  et C) en fonction de la nature de la stimulation, ainsi que les changements spécifiques liés à l'âge observés dans ces fibres. Par exemple, il a été supposé que les différents types de stimuli nociceptifs expérimentaux (i.e thermique, ischémique, mécanique) activent une

proportion plus ou moins faible des fibres C par rapport aux fibres A $\delta$  (MacIver et Tanelian 1992). Cela peut conduire à des profils de réponse différents dans les deux groupes d'âge selon la nature de la stimulation, les sujets plus âgés étant plus sensibles à la douleur ischémique, qui active sélectivement les fibres C (MacIver et Tanelian 1992).

Une autre explication potentielle de cette variation observée entre les seuils de tolérance thermique, ischémique et mécanique pourrait dépendre des changements associés au vieillissement dans les systèmes de modulation de la douleur au niveau du système nerveux central. Le vieillissement induit en effet une altération du système de modulation endogène de la douleur (pour revue: Bodnar, Romero, et Kramer 1988). Cette altération suggère que les modifications dans la modulation endogène de la douleur pourraient constituer un facteur explicatif de l'altération de la tolérance à la douleur liée à l'âge. Cependant, nous observons une différence dans l'altération de la tolérance à la douleur entre la douleur prolongée induite par la chaleur et par le froid chez les séniors. Ainsi, un défaut d'analgésie endogène lié à l'âge ne peut pas complètement expliquer ces variations, car celui-ci se manifesteraient de la même manière quel que soit la nature de la stimulation. Par conséquent, cela suggère qu'un autre mécanisme pourrait être à l'œuvre pour expliquer l'altération spécifique de la tolérance à la douleur en réponse à une stimulation chaude prolongée. Étant donné les altérations spécifiques de la vasodilatation locale avec l'âge (Thompson, Holowatz, et Kenney 2005; Mayhan et al. 2008; C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001), nous avons émis l'hypothèse le système vasomoteur puisse jouer un rôle dans cette altération de la tolérance à la douleur liée à l'âge.

Dans l'ensemble, nos résultats, à notre connaissance, sont les premiers à mettre en lumière que le manque de consensus concernant l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur pourrait être attribuable à la méthodologie utilisée pour son évaluation. Cependant, il est crucial de noter que le nombre d'études examinant l'effet de l'âge sur la tolérance à la douleur est limité, et parmi celles-ci, l'étude de Zhou et al. (2020) est, à notre connaissance, la seule à avoir observé une altération de la tolérance à la douleur en utilisant une stimulation chaude prolongée. Par conséquent, bien que nous ayons également constaté une altération de la tolérance à la douleur chez les personnes âgées lors de notre première et deuxième expérience, le manque de données ne nous permet pas de conclure avec certitude que l'exposition à une stimulation chaude prolongée constitue la méthodologie la plus appropriée pour mettre en évidence une altération de la tolérance chez les séniors.

## **Lien entre altération du flux sanguin et tolérance à la douleur prolongée**

Dans l'introduction, nous avons souligné que des études antérieures ont mis en évidence une corrélation étroite entre la perception de la douleur et le système vasomoteur. Par exemple, les travaux d'Arndt et Klement (1991) ont montré que différents types de stimuli nociceptifs appliqués directement sur les segments veineux de la main pouvaient provoquer une sensation de douleur (Arndt et Klement 1991a). Cette sensation de douleur diminuait lorsque des anesthésiques locaux étaient appliqués sur les parties stimulées de la veine. Cela suggère que la douleur ne provient pas uniquement de l'activation des nocicepteurs cutanés, mais que la réponse vasomotrice pourrait également contribuer à la sensation de douleur. Les recherches de Kunkle et al. (1949) ont également décrit deux types de douleur induits par une réponse vasomotrice lors de l'immersion prolongée d'une partie du corps dans un bain d'eau froide (i.e le CPT) (Kunkle 1949). La première douleur serait liée à la vasoconstriction, tandis que la seconde douleur, apparaissant après l'arrêt de la stimulation par le froid, serait due à la vasodilatation qui suit la phase de récupération de la vasoconstriction. Ces résultats suggèrent un rôle potentiel de la fonction vasculaire dans la perception de la douleur. Cette hypothèse est également appuyée par nos constatations concernant la tolérance à la douleur, qui semblait être altérée spécifiquement lors de l'exposition prolongée à la chaleur, une stimulation qui induit une réponse de vasodilatation locale.

### *Altération de la vasodilatation locale avec l'âge*

Le réchauffement local de la peau provoque une vasodilatation directe et importante dans la zone réchauffée. Chez l'Homme, une température locale maintenue à 40°C provoque une dilatation maximale des vaisseaux sanguins de la peau (Pérgola et al. 1993 ; Kellogg et al. 1999 ; Johnson et al. 1986). La réponse vasodilatatrice provoquée par le réchauffement local de la peau se manifeste en deux phases distinctes. Initialement, on observe une augmentation rapide du flux sanguin au cours des 10 premières minutes, suivie d'une diminution modérée. Ensuite, une vasodilatation plus lente se produit, atteignant un plateau environ 20 à 30 minutes après le début du réchauffement (Pérgola et al. 1993 ; Charkoudian et al. 2002 ; Minson et al. 2001). Il est à noter que ces réponses vasculaires sont sous-tendues principalement par des mécanismes locaux, étant donné qu'elles ne sont pas influencées par le blocage des nerfs proximaux (Pérgola et al. 1993; C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001) et qu'elles demeurent préservées même dans les zones de la peau greffée (Freund et al. 1981). Il est bien établi que

ces deux phases de la réponse vasodilatatrice sont affectées par le vieillissement (Mayhan et al. 2008; Christopher T. Minson et al. 2002b; Sagawa et al. 1988). Nos résultats confirment cette observation, car nous constatons une réduction de l'amplitude de la vasodilatation tant au pic initial qu'à la phase de plateau chez les individus âgés par rapport aux jeunes adultes.

Nous avons également montré que l'amplitude du pic initial était corrélée avec le seuil de perception de la chaleur. En d'autres termes, un seuil de perception de la chaleur élevé était associé à une amplitude réduite du pic. Ceci suggère que l'altération que nous observons du pic initial chez les individus âgés puisse être attribuée à une altération des fibres C. En effet, les fibres sensorielles responsables de la réactivité locale à la chaleur sont principalement des afférences des fibres C (C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001). Lors d'un réchauffement local cutané, les nocicepteurs des fibres C sont activés et entraînent deux types d'activités. La première, appelée orthodromique, permet la transmission du potentiel d'action vers la moelle épinière. La seconde, appelée antidromique, correspond à la propagation du potentiel d'action en direction des terminaisons périphériques de l'axone. Cette seconde réponse induit une vasodilatation locale par la libération antidromique de peptides tels que le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), la substance P et la neurokinine (Holzer 1998). Ces peptides vasoactifs se trouvent au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles de la peau humaine. En outre, l'activation des récepteurs TRPV1 sensibles à la chaleur sur les fibres sensorielles afférentes joue également un rôle dans la réponse vasodilatatrice réflexe initiale de l'axone lors du réchauffement cutané local (Munce et Kenney 2003). Des études ont montré, par exemple, que la sensibilisation de ces récepteurs par la capsaïcine abaisse le seuil de déclenchement du réflexe (Stephens et al. 2001). Or, le fonctionnement des fibres C et des récepteurs TRPV1 est altéré avec l'âge. Ainsi, la diminution de la réactivité vasculaire lors du pic initial chez les personnes âgées peut être liée à l'une des possibilités suivantes, comme suggéré par Minson et al. (2002) : 1) une altération du fonctionnement des fibres C et de leurs récepteurs impliqués dans le réflexe axonal, 2) une diminution de la libération de neurotransmetteurs par ces fibres sensorielles, et/ou 3) une réduction de la réactivité vasculaire aux neurotransmetteurs (Christopher T. Minson et al. 2002a).

La phase de plateau secondaire et prolongée de la réponse vasodilatatrice locale quant à elle, est sous-tendue à 70 % par la production de NO par les cellules endothéliales et à 30 % par l'EDHF (endothélium-derived hyperpolarizing factor) (Brunt et Minson 2011; C. T. Minson, Berry, et Joyner 2001; Matthieu Roustit et Cracowski 2013). Lors de cette seconde réponse vasodilatatrice différents récepteurs sont stimulés (CGRP-R, TRPV1, récepteurs adénosine) qui

activent à leur tour l'oxyde nitrique synthase. Le NO produit provoque la fermeture des canaux calciques et donc la vasorelaxation des cellules musculaires lisses. L'inhibition de l'oxyde nitrique synthase endothéliale avant (Dean L. Kellogg, Zhao, et Wu 2008) ou après (Hodges et Sparks 2014) le chauffage local de la peau entraîne une forte diminution de la vasodilatation induite par le chauffage local. Par conséquent, il a été supposé que l'altération avec l'âge, de la phase de plateau observée dans la littérature soit due à une réduction de l'activité endothéliale (G. A. Tew, Saxton, et Hodges 2012).

Cependant, l'endothélium n'est pas le seul composant affecté par le processus de vieillissement, susceptible de contribuer à la diminution de la vasodilatation observée. En effet, il a été signalé que le vieillissement altère également la relaxation du muscle lisse médiée par le NO (Utkan et al. 2002). De plus, les sites en aval de la production de vasodilatateurs dérivés de l'endothélium subissent également des altérations liées à l'âge, réduisant ainsi la vasodilatation indépendamment des modifications de la fonction endothéliale. Enfin, il a été rapporté que le vieillissement est associé à une diminution de la densité capillaire, accompagnée d'un amincissement de la face inférieure de l'épiderme et d'une altération de la qualité de la microcirculation cutanée (L. Li et al. 2006). Plus précisément, cela se manifeste par une réduction du nombre de boucles capillaires et de l'épaisseur de la membrane basale microvasculaire chez les personnes âgées (Li et al., 2006). Ainsi, ces modifications anatomiques peuvent également contribuer à la réduction de la seconde réponse vasodilatatrice.

Il convient de noter que ces hypothèses quant aux mécanismes sous-jacents à l'altération de la vasodilatation locale avec l'âge nécessitent davantage d'investigations. En effet, notre protocole expérimental n'a pas permis d'explorer en détail l'implication de la fonction endothéliale et le fonctionnement du muscle lisse. De futures études pourraient se pencher sur ces aspects pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux changements observés dans la réponse vasodilatatrice liée à l'âge et de son lien avec la perception et la tolérance à la douleur.

#### *Association entre altération de la vasodilatation locale et tolérance à la douleur*

Nos travaux apportent également des données supplémentaires à la littérature en ce qui concerne la relation entre l'altération de la microcirculation cutanée et la perception ainsi que la tolérance à la douleur chez les personnes âgées.

En effet, dans un premier temps, nos résultats ont révélé une corrélation entre l'apparition de la douleur et le début de l'augmentation du flux sanguin chez les individus âgés. De plus, la

température cutanée enregistrée au moment de l'apparition de la première sensation douloureuse était en deçà du seuil nécessaire pour activer les nocicepteurs. Ces constatations confirment la proposition antérieure formulée par Arndt et al. (1991), suggérant qu'un autre mécanisme que l'activation des nocicepteurs pourrait contribuer à cette perception douloureuse. Par conséquent, il est possible qu'une altération du flux sanguin local pourrait contribuer à l'émergence de sensations douloureuses, même à des températures normalement insuffisantes pour activer les nocicepteurs. Cette altération aurait, en retour, un impact sur la capacité des individus âgés à tolérer la douleur thermique lorsqu'elle est prolongée.

Cette hypothèse est corroborée par nos constatations, lesquelles ont montré que les sujets âgés qui ont une faible tolérance à la douleur prolongée, présentent une diminution significative du flux sanguin cutané par rapport aux jeunes et aux séniors ayant toléré la douleur. En comparaison avec les individus âgés qui ont toléré la douleur jusqu'à la fin du test, ceux qui n'y sont pas parvenu présentent une réduction de près de 57 % et 59 % de l'amplitude du flux sanguin local lors du pic et du plateau, respectivement. Par conséquent, ces données constituent, à notre connaissance, les premières preuves suggérant qu'un dysfonctionnement de la vasodilatation locale pourrait contribuer au déficit de tolérance à la douleur prolongée associé au vieillissement.

Le lien complexe entre l'altération de la vasodilatation cutanée locale et la tolérance à la douleur peut s'expliquer par plusieurs mécanismes interdépendants. En effet, il est possible que les mécanismes sous-tendant ce lien entre l'altération de la vasodilatation et la perception, ainsi que la tolérance à la douleur, soient liés à une altération du fonctionnement des fibres C, impliquées dans le réflexe axonal. Les résultats obtenus dans le cadre de l'expérience 3 corroborent cette hypothèse, car nous constatons une relation inverse entre les seuils de perception de la chaleur (qui dépendent de l'activation des fibres C) et la réponse vasodilatatrice locale, ainsi que la tolérance à la douleur prolongée. En effet, nos résultats ont révélé une augmentation graduelle des seuils de détection de la chaleur chez les jeunes, les personnes âgées ayant une haute tolérance à la douleur et celles présentant une faible tolérance.

Toutefois, il est possible que cette altération des fibres C soit elle-même liée à l'altération de la vasodilatation locale. En effet, lorsque les nocicepteurs réagissent à un stimulus nociceptif, ils libèrent des médiateurs chimiques tels que les prostaglandines et les bradykinines, qui ont pour effet de détendre les muscles lisses des vaisseaux sanguins, induisant une vasodilatation locale. Cette réaction réflexe vise à augmenter le flux sanguin vers la zone cutanée stimulée, favorisant ainsi l'approvisionnement en oxygène et en nutriments pour les cellules de la région stimulée.

Cependant, lorsque la vasodilatation cutanée locale est altérée, cette réponse vasculaire peut être moins efficace. En conséquence, une vasodilatation locale réduite peut entraîner une altération des fibres sensorielles en raison de la réduction de leur approvisionnement en oxygène et en nutriments.

Il convient également de noter qu'il est peu probable que le NO ait contribué à la relation entre l'altération de la vasodilatation et de la tolérance à la douleur. Cela s'explique en partie par le fait que, dans notre étude, l'augmentation initiale du flux sanguin, correspondant à la réponse réflexe précoce, est corrélée avec l'apparition de la douleur chez les individus âgés. En outre, les personnes âgées qui ne pouvaient pas tolérer la douleur ont interrompu le test bien avant l'apparition de la seconde phase de vasodilatation dépendante du NO.

### ***Étude du lien entre l'altération de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans le diabète.***

Étant donné la relation entre la vasodilatation et la tolérance à la douleur chez les personnes âgées en bonne santé, nous avons élargi notre étude au contexte du DT2. En effet, chez les patients atteints de cette pathologie, il a été observé des altérations à la fois dans la perception de la douleur et dans la microvascularisation (Fuchs et al. 2017). Lorsqu'ils sont soumis à un test de réchauffement cutané local, les patients atteints du DT2 présentent une réactivité microvasculaire altérée, se traduisant par une réduction significative du flux sanguin à la fois lors de la phase initiale et de la phase de plateau (Arora et al. 1998; Nisha Charkoudian 2003; Veves et al. 1998).

D'un point de vue physiologique, ces altérations de la microcirculation dans le DT2 peuvent être attribuées à un remodelage microvasculaire pathologique. Une prolifération excessive des cellules musculaires lisses dans la paroi médiale est observée dans le DT2, entraînant une augmentation du rapport média/lumière, ce qui caractérise une hypertrophie vasculaire (Rizzoni et al. 2001). Cette hypertrophie induit notamment des altérations de la vasodilatation dépendante de l'endothélium (c'est-à-dire la production de NO), se manifestant par une réduction de la phase de plateau lors d'un réchauffement local de la peau. Il est désormais bien établi que la dysfonction endothéliale est courante chez les patients diabétiques, et l'hypothèse d'une altération précoce de la fonction des cellules musculaires lisses pourrait contribuer à cette dysfonction microvasculaire (Montero et al. 2013). Il est à noter également qu'une diminution de la densité vasculaire a été observée au niveau cutané, ce phénomène pouvant participer à

l'altération de la vasodilatation locale (Mårin et al. 1994). Ce changement structurel pathologique est plus prononcé dans les jambes de sujets diabétiques, ceci étant possiblement dû à une pression hydrostatique plus importante (Khodabandehlou et al. 1997).

Compte tenu de ces altérations vasculaires caractéristiques de cette pathologie, nous nous attendions à confirmer lien entre la détérioration de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans ce contexte. Cela pouvant davantage renforcer l'hypothèse selon laquelle le déclin de la vasodilatation avec l'âge pourrait jouer un rôle dans les altérations de la perception et de la tolérance à la douleur associées au vieillissement.

Dans un premier temps, nos résultats ont montré, pour la première fois, une altération de la tolérance à la douleur prolongée dans cette pathologie. En effet, pratiquement tous les diabétiques, soit 97 % d'entre eux, n'ont pas pu tolérer la douleur jusqu'à la fin du test, alors que cette proportion était significativement plus basse, à hauteur de 39 %, chez les séniors en bonne santé. Néanmoins, nos investigations n'ont pas fourni de preuves indiquant qu'une altération du flux sanguin pourrait être responsable de la diminution de la tolérance à la douleur dans le DT2. Cela s'explique, d'une part, par la courte durée de tolérance chez les séniors souffrant de DT2, ne nous permettant pas de collecter des données sur le flux sanguin nécessaires pour évaluer l'amplitude de la vasodilatation au pic ou à la phase de plateau. De plus, contrairement à ce que nous avons observé chez les personnes âgées en bonne santé, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le début de l'augmentation du flux sanguin et l'apparition de la douleur dans cette population. Cela peut être attribuée à la taille réduite de l'échantillon dans le groupe des séniors diabétiques par rapport au groupe des séniors en bonne santé. Il est également possible que l'absence de corrélation entre le début de l'augmentation du flux sanguin et l'apparition de la douleur chez les patients souffrant de DT2 pourrait s'expliquer par une altération vasculaire plus prononcée au sein de cette pathologie. En effet, il est possible que chez les sujets diabétiques, les altérations vasculaires entraînent une moindre dissipation de chaleur lors d'une exposition à une stimulation chaude prolongée par rapport aux séniors en bonne santé. Cette moindre dissipation de chaleur pourrait résulter en une activation plus rapide des récepteurs nociceptifs, possiblement même avant le début de l'augmentation significative du flux sanguin. Ainsi, la sensation de douleur pourrait se manifester plus précocement chez les patients atteints de DT2 avant même l'observation de l'augmentation du flux sanguin local. Toutefois, cette hypothèse ne suffit pas à expliquer l'absence de de corrélation entre la vasodilatation et la perception de la douleur, puisque le moment de l'apparition de la douleur est similaire entre les

séniors en bonne santé et les sujets diabétiques. Par ailleurs, aucune différence de température cutanée n'est relevée entre les deux groupes de séniors.

## **Conclusion et perspectives :**

L'objectif de ce travail de thèse était d'explorer le lien entre l'altération de la vasodilatation locale et des modifications de la tolérance à la douleur associée au vieillissement. Nos résultats procurent des pistes quant à l'implication possible de l'altération de la vasodilatation chez les séniors dans leur plus grande difficulté à tolérer la douleur. Nous avons, en effet, montré un lien entre l'apparition de la douleur et le début de l'augmentation de la vasodilatation chez les séniors. Il apparaît également qu'une réduction de la réponse vasodilatatrice est observée chez les séniors et ce, davantage chez ceux ne parvenant pas à tolérer la douleur prolongée. Cette diminution de la réponse vasodilatatrice est également associée à des niveaux plus élevés de douleur perçue lors du test de tolérance à la douleur prolongée. Par conséquent, il peut être supposé que l'altération de la microcirculation soit une explication alternative aux modifications de la perception thermique observées avec l'âge (Heft et al. 1996; Meh et Denislic 1994; Lin et al. 2005; Stefan Lautenbacher et al. 2005).

Cela ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche en douleur chez l'homme. En effet, les stimuli thermiques sont fréquemment utilisés pour étudier la douleur, lesquels provoquent une réaction vasculaire locale. Si cette réponse vasculaire contribue dans une certaine mesure à la sensation nociceptive et à la tolérance à la douleur, il est important de mieux comprendre les liens entre vasomotricité et douleur. Par ailleurs, ces connaissances pourraient contribuer à une meilleure compréhension du développement de la douleur chronique chez les personnes âgées.

La dernière expérience de cette thèse a ouvert une perspective intéressante en examinant le lien entre l'altération de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur prolongée chez les patients atteints de DT2 sans neuropathies évidentes. Bien que nos résultats n'aient pas établi de lien direct entre l'altération de la vasodilatation locale et la tolérance à la douleur dans cette pathologie, ils ont révélé une altération significative de la tolérance à la douleur chez les patients diabétiques. L'association entre la vasodilatation et la douleur mérite une exploration plus approfondie dans le cadre du DT2, car les anomalies micro-vasculaires semblent contribuer au développement de la neuropathie diabétique. Mieux comprendre ce lien pourrait ainsi permettre de développer de nouveaux examens cliniques qui pourraient détecter avec une meilleure sensibilité les complications liées au diabète

## Bibliographie

- Al Absi, Mustafa, et Paul D. Rokke. 1991. « Can Anxiety Help Us Tolerate Pain? » *Pain* 46 (1): 43-51. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90032-S](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90032-S).
- Al-Goblan, Abdullah S., Mohammed A. Al-Alfi, et Muhammad Z. Khan. 2014. « Mechanism Linking Diabetes Mellitus and Obesity ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 7: 587-91. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>.
- Alloui, Abdelkrim, Katharina Zimmermann, Julien Mamet, Fabrice Duprat, Jacques Noël, Jean Chemin, Nicolas Guy, et al. 2006. « TREK-1, a K<sup>+</sup> Channel Involved in Polymodal Pain Perception ». *The EMBO Journal* 25 (11): 2368-76. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601116>.
- Allport, Alan. 1989. « Visual attention ». In *Foundations of cognitive science*, 631-82. Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- Amaya, F., I. Decosterd, T. A. Samad, C. Plumpton, S. Tate, R. J. Mannion, M. Costigan, et C. J. Woolf. 2000. « Diversity of Expression of the Sensory Neuron-Specific TTX-Resistant Voltage-Gated Sodium Ion Channels SNS and SNS2 ». *Molecular and Cellular Neurosciences* 15 (4): 331-42. <https://doi.org/10.1006/mcne.1999.0828>.
- Apkarian, A. Vania, M. Catherine Bushnell, Rolf-Detlef Treede, et Jon-Kar Zubieta. 2005a. « Human Brain Mechanisms of Pain Perception and Regulation in Health and Disease ». *European Journal of Pain (London, England)* 9 (4): 463-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>.
- . 2005b. « Human Brain Mechanisms of Pain Perception and Regulation in Health and Disease ». *European Journal of Pain (London, England)* 9 (4): 463-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>.
- Arndt, J. O., et W. Klement. 1991a. « Pain Evoked by Polymodal Stimulation of Hand Veins in Humans ». *The Journal of Physiology* 440: 467-78. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018719>.
- . 1991b. « Pain Evoked by Polymodal Stimulation of Hand Veins in Humans ». *The Journal of Physiology* 440: 467-78. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018719>.
- Arora, S., P. Smakowski, R. G. Frykberg, L. R. Simeone, R. Freeman, F. W. LoGerfo, et A. Veves. 1998. « Differences in Foot and Forearm Skin Microcirculation in Diabetic Patients with and without Neuropathy ». *Diabetes Care* 21 (8): 1339-44. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.8.1339>.
- Arya, Awadhesh K, Richik Tripathi, Santosh Kumar, et Kamlakar Tripathi. 2014. « Recent advances on the association of apoptosis in chronic non healing diabetic wound ». *World Journal of Diabetes* 5 (6): 756-62. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.756>.
- Asmundson, Gordon J. G., Candice V. Bovell, R. Nicholas Carleton, et Lachlan A. McWilliams. 2008. « The Fear of Pain Questionnaire-Short Form (FPQ-SF): Factorial Validity and Psychometric Properties ». *Pain* 134 (1-2): 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.033>.
- Attal, Nadine, Anne Masselin-Dubois, Valéria Martinez, Christian Jayr, Aline Albi, Jacques Fermanian, Didier Bouhassira, et Sophie Baudic. 2014. « Does Cognitive Functioning Predict Chronic Pain? Results from a Prospective Surgical Cohort ». *Brain: A Journal of Neurology* 137 (Pt 3): 904-17. <https://doi.org/10.1093/brain/awt354>.
- Augustin, Hellmut G., Detlef H. Kozian, et Robert C. Johnson. 1994. « Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes ». *Bioessays* 16 (12): 901-6.
- Baciu, M. V., B. L. Bonaz, E. Papillon, R. A. Bost, J. F. Le Bas, J. Fournet, et C. M. Segebarth. 1999. « Central Processing of Rectal Pain: A Functional MR Imaging Study ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 20 (10): 1920-24.

- Bailey, S. R., A. H. Eid, S. Mitra, S. Flavahan, et N. A. Flavahan. 2004. « Rho Kinase Mediates Cold-Induced Constriction of Cutaneous Arteries: Role of Alpha2C-Adrenoceptor Translocation ». *Circulation Research* 94 (10): 1367-74. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000128407.45014.58>.
- Bailey, S. R., S. Mitra, S. Flavahan, et N. A. Flavahan. 2005. « Reactive Oxygen Species from Smooth Muscle Mitochondria Initiate Cold-Induced Constriction of Cutaneous Arteries ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 289 (1): H243-250. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01305.2004>.
- Baliki, Marwan N., Bogdan Petre, Souraya Torbey, Kristina M. Herrmann, Lejian Huang, Thomas J. Schnitzer, Howard L. Fields, et A. Vania Apkarian. 2012. « Corticostriatal Functional Connectivity Predicts Transition to Chronic Back Pain ». *Nature Neuroscience* 15 (8): 1117-19. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>.
- Baliunas, Dolly O., Benjamin J. Taylor, Hyacinth Irving, Michael Roerecke, Jayadeep Patra, Satya Mohapatra, et Jürgen Rehm. 2009. « Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 32 (11): 2123-32. <https://doi.org/10.2337/dc09-0227>.
- Bantick, Susanna J., Richard G. Wise, Alexander Ploghaus, Stuart Clare, Stephen M. Smith, et Irene Tracey. 2002. « Imaging How Attention Modulates Pain in Humans Using Functional MRI ». *Brain: A Journal of Neurology* 125 (Pt 2): 310-19. <https://doi.org/10.1093/brain/awf022>.
- Barcroft, H., et O. G. Edholm. 1943. « The Effect of Temperature on Blood Flow and Deep Temperature in the Human Forearm ». *The Journal of Physiology* 102 (1): 5-20. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1943.sp004009>.
- Barman, Diplina, Soumya Mishra, Jayanti Mishra, Pranab Mahapatra, et Magna Manjareeka. 2015. « Association Between Depression and Acute Pain in Adults Attending a Tertiary Care Hospital in Bhubaneswar ». *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 9 (7): CC08-11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12008.6179>.
- Basbaum, A. I., et H. L. Fields. 1984. « Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry ». *Annual Review of Neuroscience* 7: 309-38. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001521>.
- Baskin, D. S., W. R. Mehler, Y. Hosobuchi, D. E. Richardson, J. E. Adams, et M. A. Flitter. 1986. « Autopsy Analysis of the Safety, Efficacy and Cartography of Electrical Stimulation of the Central Gray in Humans ». *Brain Research* 371 (2): 231-36. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90358-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90358-6).
- Bässler, E. L., T. J. Ngo-Anh, H. S. Geisler, J. P. Ruppertsberg, et S. Gründer. 2001. « Molecular and Functional Characterization of Acid-Sensing Ion Channel (ASIC) 1b ». *The Journal of Biological Chemistry* 276 (36): 33782-87. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104030200>.
- Baumgärtner, Ulf, Wiebke Tiede, Rolf-Detlef Treede, et A. D. Bud Craig. 2006. « Laser-Evoked Potentials Are Graded and Somatotopically Organized Anteroposteriorly in the Operculoinular Cortex of Anesthetized Monkeys ». *Journal of Neurophysiology* 96 (5): 2802-8. <https://doi.org/10.1152/jn.00512.2006>.
- Beckman, Joshua A., Francesco Paneni, Francesco Cosentino, et Mark A. Creager. 2013. « Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part II ». *European Heart Journal* 34 (31): 2444-52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh142>.
- Beecher, Henry Knowles. 1959. « Measurement of subjective responses: quantitative effects of drugs. »
- Bek, Nilgün, Fatma Uygur, Banu Bayar, et Kadriye Armutlu. 2002. « Analysis of age and gender related differences in pressure pain threshold and pressure pain tolerance levels ». *The Pain Clinic* 14 (4): 309-14. <https://doi.org/10.1163/15685690260494843>.

- Bennett, Lee Ann T., John M. Johnson, Dan P. Stephens, Adham R. Saad, et Dean L. Kellogg. 2003. « Evidence for a Role for Vasoactive Intestinal Peptide in Active Vasodilatation in the Cutaneous Vasculature of Humans ». *The Journal of Physiology* 552 (Pt 1): 223-32. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.042135>.
- Benrath, J., C. Eschenfelder, M. Zimmerman, et F. Gillardon. 1995. « Calcitonin Gene-Related Peptide, Substance P and Nitric Oxide Are Involved in Cutaneous Inflammation Following Ultraviolet Irradiation ». *European Journal of Pharmacology* 293 (1): 87-96. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(95\)90022-5](https://doi.org/10.1016/0926-6917(95)90022-5).
- Bentov, Itay, et May J. Reed. 2015. « The Effect of Aging on the Cutaneous Microvasculature ». *Microvascular Research* 100 (juillet): 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.04.004>.
- Berna, C., et J. Desmeules. 2009. « [Cognitive and affective modulation of pain perception: mechanisms of certain clinical approaches revealed by neurosciences] ». *Revue Medicale Suisse* 5 (208): 1352-55.
- Berthier, M., S. Starkstein, et R. Leiguarda. 1988. « Asymbolia for Pain: A Sensory-Limbic Disconnection Syndrome ». *Annals of Neurology* 24 (1): 41-49. <https://doi.org/10.1002/ana.410240109>.
- Besn , Isabelle, Caroline Descombes, et Lionel Breton. 2002. « Effect of Age and Anatomical Site on Density of Sensory Innervation in Human Epidermis ». *Archives of Dermatology* 138 (11): 1445-50. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1445>.
- Beydoun, A., T. J. Morrow, J. F. Shen, et K. L. Casey. 1993. « Variability of Laser-Evoked Potentials: Attention, Arousal and Lateralized Differences ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 88 (3): 173-81. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90002-7).
- Bingel, U. 2010. « [Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia : functional imaging findings] ». *Schmerz (Berlin, Germany)* 24 (2): 122-29. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0901-7>.
- Bingel, Ulrike, et Irene Tracey. 2008. « Imaging CNS Modulation of Pain in Humans ». *Physiology (Bethesda, Md.)* 23 (décembre): 371-80. <https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2008>.
- Blackwell, H. Richard. 1953. *Psychophysical Thresholds; Experimental Studies of Methods of Measurement*. University of Michigan. Ann Arbor: Engineering Research Institute, Univ. of Michigan.
- Blomqvist, A., et K. J. Berkley. 1992. « A Re-Examination of the Spino-Reticulo-Diencephalic Pathway in the Cat ». *Brain Research* 579 (1): 17-31. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90737-t](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90737-t).
- Bodnar, R. J., M. T. Romero, et E. Kramer. 1988. « Organismic Variables and Pain Inhibition: Roles of Gender and Aging ». *Brain Research Bulletin* 21 (6): 947-53. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90032-9).
- Bogdanov, Volodymyr B., Alessandro Vigan , Quentin Noirhomme, Olena V. Bogdanova, Nathalie Guy, Steven Laureys, Perry F. Renshaw, Radhouane Dallel, Christophe Phillips, et Jean Schoenen. 2015. « Cerebral Responses and Role of the Prefrontal Cortex in Conditioned Pain Modulation: An FMRI Study in Healthy Subjects ». *Behavioural Brain Research* 281 (mars): 187-98. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.028>.
- Bouche, P., F. Cattelin, O. Saint-Jean, J. M. L ger, S. Queslati, D. Guez, A. Moulonguet, Y. Brault, J. P. Aquino, et P. Simunek. 1993. « Clinical and Electrophysiological Study of the Peripheral Nervous System in the Elderly ». *Journal of Neurology* 240 (5): 263-68. <https://doi.org/10.1007/BF00838158>.

- Bouhassira, D., et N. Attal. 2016. « Translational Neuropathic Pain Research: A Clinical Perspective ». *Neuroscience* 338 (décembre): 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.029>.
- Boulant, Jack A. 2006. « Neuronal Basis of Hammel's Model for Set-Point Thermoregulation ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 100 (4): 1347-54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01064.2005>.
- Boulton, A. J., J. Drury, B. Clarke, et J. D. Ward. 1982. « Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Management of Painful Diabetic Neuropathy ». *Diabetes Care* 5 (4): 386-90. <https://doi.org/10.2337/diacare.5.4.386>.
- Boulton, Andrew J. M., Arthur I. Vinik, Joseph C. Arezzo, Vera Bril, Eva L. Feldman, Roy Freeman, Rayaz A. Malik, et al. 2005. « Diabetic Neuropathies: A Statement by the American Diabetes Association ». *Diabetes Care* 28 (4): 956-62. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>.
- Bourne, Sarah, Andre G. Machado, et Sean J. Nagel. 2014. « Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways ». *Neurosurgery Clinics of North America* 25 (4): 629-38. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.06.001>.
- Boyle, Patrick J. 2007. « Diabetes Mellitus and Macrovascular Disease: Mechanisms and Mediators ». *The American Journal of Medicine* 120 (9 Suppl 2): S12-17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.003>.
- Bradley, Eamonn, Andrea Law, David Bell, et Christopher D. Johnson. 2003. « Effects of Varying Impulse Number on Cotransmitter Contributions to Sympathetic Vasoconstriction in Rat Tail Artery ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 284 (6): H2007-2014. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01061.2002>.
- Braverman, I. M. 1997. « The Cutaneous Microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization ». *Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)* 4 (3): 329-40. <https://doi.org/10.3109/10739689709146797>.
- . 2000. « The Cutaneous Microcirculation ». *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings* 5 (1): 3-9. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x>.
- Braverman, I. M., et A. Yen. 1977. « Ultrastructure of the Capillary Loops in the Dermal Papillae of Psoriasis ». *The Journal of Investigative Dermatology* 68 (1): 53-60. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12485169>.
- Brighina, Filippo, Marina De Tommaso, Francesca Giglia, Simona Scalia, Giuseppe Cosentino, Angela Puma, Maristella Panetta, Giuseppe Giglia, et Brigida Fierro. 2011. « Modulation of Pain Perception by Transcranial Magnetic Stimulation of Left Prefrontal Cortex ». *The Journal of Headache and Pain* 12 (2): 185-91. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0322-8>.
- Brooks, J. C. W., L. Zambreau, A. Godinez, A. D. Bud Craig, et I. Tracey. 2005. « Somatotopic Organisation of the Human Insula to Painful Heat Studied with High Resolution Functional Imaging ». *NeuroImage* 27 (1): 201-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.041>.
- Bruce, A. Ninian. 1913. « Vaso-Dilator Axon-Reflexes ». *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 6 (4): 339-54. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1913.sp000144>.
- Brunt, Vienna E., et Christopher T. Minson. 2011. « Cutaneous Thermal Hyperemia: More than Skin Deep ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 111 (1): 5-7. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00544.2011>.
- Buck, S. H., T. F. Burks, et H. I. Yamamura. 1982. « Neuropeptide Alterations in the Central Nervous System in Aging ». *Gerontology* 28 Suppl 1: 25-34. <https://doi.org/10.1159/000212571>.

- Buhle, Jason, et Tor D. Wager. 2010. « Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task ». *Pain* 149 (1): 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.027>.
- Bunk, Steffie, Mónica Emch, Kathrin Koch, Stefan Lautenbacher, Sytse Zuidema, et Miriam Kunz. 2020. « Pain Processing in Older Adults and Its Association with Prefrontal Characteristics ». *Brain Sciences* 10 (8). <https://doi.org/10.3390/brainsci10080477>.
- Bushnell, M. C., G. H. Duncan, R. K. Hofbauer, B. Ha, J. I. Chen, et B. Carrier. 1999. « Pain Perception: Is There a Role for Primary Somatosensory Cortex? » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (14): 7705-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7705>.
- Bushnell, M. Catherine, Marta Ceko, et Lucie A. Low. 2013. « Cognitive and Emotional Control of Pain and Its Disruption in Chronic Pain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 14 (7): 502-11. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>.
- Caballero, A. E., S. Arora, R. Saouaf, S. C. Lim, P. Smakowski, J. Y. Park, G. L. King, F. W. LoGerfo, E. S. Horton, et A. Veves. 1999. « Microvascular and Macrovascular Reactivity Is Reduced in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes ». *Diabetes* 48 (9): 1856-62. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1856>.
- Cacciatori, V., A. Dellera, F. Bellavere, L. G. Bongiovanni, F. Teatini, M. L. Gemma, et M. Muggeo. 1997. « Comparative Assessment of Peripheral Sympathetic Function by Postural Vasoconstriction Arteriolar Reflex and Sympathetic Skin Response in NIDDM Patients ». *The American Journal of Medicine* 102 (4): 365-70. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00088-0).
- Callaghan, Brian C., Ann A. Little, Eva L. Feldman, et Richard A. C. Hughes. 2012. « Enhanced Glucose Control for Preventing and Treating Diabetic Neuropathy ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6 (6): CD007543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007543.pub2>.
- Calles-Escandon, J., et M. Cipolla. 2001. « Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective ». *Endocrine Reviews* 22 (1): 36-52. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0417>.
- Calvino, Bernard, et Rose Marie Grilo. 2006. « Le contrôle central de la douleur ». *Revue du Rhumatisme* 73 (1): 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.11.012>.
- Cameron, N. E., S. E. Eaton, M. A. Cotter, et S. Tesfaye. 2001. « Vascular Factors and Metabolic Interactions in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy ». *Diabetologia* 44 (11): 1973-88. <https://doi.org/10.1007/s001250100001>.
- Campos, Juan-Manuel, et Pilar Paniagua. 2008. « Hypothermia during Cardiac Surgery ». *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology* 22 (4): 695-709. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.03.001>.
- Casey, K. L., S. Minoshima, T. J. Morrow, et R. A. Koeppe. 1996. « Comparison of Human Cerebral Activation Pattern during Cutaneous Warmth, Heat Pain, and Deep Cold Pain ». *Journal of Neurophysiology* 76 (1): 571-81. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.1.571>.
- Caterina, M. J., T. A. Rosen, M. Tominaga, A. J. Brake, et D. Julius. 1999. « A Capsaicin-Receptor Homologue with a High Threshold for Noxious Heat ». *Nature* 398 (6726): 436-41. <https://doi.org/10.1038/18906>.
- Catterall, William A., Alan L. Goldin, et Stephen G. Waxman. 2005. « International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels ». *Pharmacological Reviews* 57 (4): 397-409. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.4>.

- Cendre, Romain. 2021. « Classification par méthodes d'apprentissage supervisé et faiblement supervisé d'images multimodales pour l'aide au diagnostic du lentigo malin en dermatologie ».
- Chakour, M. C., S. J. Gibson, M. Bradbeer, et R. D. Helme. 1996. « The Effect of Age on A Delta- and C-Fibre Thermal Pain Perception ». *Pain* 64 (1): 143-52. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00102-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00102-6).
- Chantelau, E., T. Wienemann, et A. Richter. 2012. « Pressure Pain Thresholds at the Diabetic Charcot-Foot: An Exploratory Study ». *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 12 (2): 95-101.
- Chao, Chi-Chao, Sung-Tsang Hsieh, Ming-Jang Chiu, Ming-Tsung Tseng, et Yang-Chyuan Chang. 2007. « Effects of Aging on Contact Heat-Evoked Potentials: The Physiological Assessment of Thermal Perception ». *Muscle & Nerve* 36 (1): 30-38. <https://doi.org/10.1002/mus.20815>.
- Charkoudian, N., D. P. Stephens, K. C. Pirkle, W. A. Kosiba, et J. M. Johnson. 1999. « Influence of Female Reproductive Hormones on Local Thermal Control of Skin Blood Flow ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 87 (5): 1719-23. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.5.1719>.
- Charkoudian, Nisha. 2003. « Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How It Works, When It Does Not, and Why ». *Mayo Clinic Proceedings* 78 (5): 603-12. <https://doi.org/10.4065/78.5.603>.
- Chen, C. C., S. England, A. N. Akopian, et J. N. Wood. 1998. « A Sensory Neuron-Specific, Proton-Gated Ion Channel ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (17): 10240-45. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.10240>.
- Chen, Jen-I., Brian Ha, M. Catherine Bushnell, Bruce Pike, et Gary H. Duncan. 2002. « Differentiating Noxious- and Innocuous-Related Activation of Human Somatosensory Cortices Using Temporal Analysis of FMRI ». *Journal of Neurophysiology* 88 (1): 464-74. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.1.464>.
- Coffman, J. D. 1972. « Total and Nutritional Blood Flow in the Finger ». *Clinical Science* 42 (3): 243-50. <https://doi.org/10.1042/cs0420243>.
- Coghill, R. C., C. N. Sang, J. M. Maisog, et M. J. Iadarola. 1999. « Pain Intensity Processing within the Human Brain: A Bilateral, Distributed Mechanism ». *Journal of Neurophysiology* 82 (4): 1934-43. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.4.1934>.
- Colberg, Sheri R., Henri K. Parson, D. Robb Holton, Tanja Nunnold, et Aaron I. Vinik. 2003. « Cutaneous Blood Flow in Type 2 Diabetic Individuals after an Acute Bout of Maximal Exercise ». *Diabetes Care* 26 (6): 1883-88. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1883>.
- Cole, Leonie J., Michael J. Farrell, Stephen J. Gibson, et Gary F. Egan. 2010. « Age-Related Differences in Pain Sensitivity and Regional Brain Activity Evoked by Noxious Pressure ». *Neurobiology of Aging* 31 (3): 494-503. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.012>.
- Cole, Leonie J., Maria Gavrilescu, Leigh A. Johnston, Stephen J. Gibson, Michael J. Farrell, et Gary F. Egan. 2011. « The Impact of Alzheimer's Disease on the Functional Connectivity between Brain Regions Underlying Pain Perception ». *European Journal of Pain (London, England)* 15 (6): 568.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.10.010>.
- COLLINS, W. F., Jr., FRANK E. NULSEN, et CLARK T. RANDT. 1960. « Relation of Peripheral Nerve Fiber Size and Sensation in Man ». *Archives of Neurology* 3 (4): 381-85. <https://doi.org/10.1001/archneur.1960.00450040031003>.
- Compton P. Pain tolerance in opioid addicts on and off naltrexone pharmacotherapy: a pilot study. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Jul;16(1):21-8. doi: 10.1016/s0885-3924(98)00035-9. PMID: 9707654.

- Cosson, E. 2010. « [Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus] ». *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 39 (8 Suppl 2): S239-250. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(10\)70050-8](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(10)70050-8).
- Coste, Bertrand, Jayanti Mathur, Manuela Schmidt, Taryn J. Earley, Sanjeev Ranade, Matt J. Petrus, Adrienne E. Dubin, et Ardem Patapoutian. 2010. « Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels ». *Science (New York, N.Y.)* 330 (6000): 55-60. <https://doi.org/10.1126/science.1193270>.
- Cracowski, Jean-Luc, Christopher T. Minson, Muriel Salvat-Melis, et John R. Halliwill. 2006. « Methodological Issues in the Assessment of Skin Microvascular Endothelial Function in Humans ». *Trends in Pharmacological Sciences* 27 (9): 503-8. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.07.008>.
- Cracowski, Jean-Luc, et Matthieu Roustit. 2020. « Human Skin Microcirculation ». *Comprehensive Physiology* 10 (3): 1105-54. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>.
- Cronenwett, J. L., et S. M. Lindenauer. 1977. « Direct Measurement of Arteriovenous Anastomotic Blood Flow after Lumbar Sympathectomy ». *Surgery* 82 (1): 82-89.
- Cruz-Almeida, Yenisel, et Roger B. Fillingim. 2014. « Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? ». *Pain medicine (Malden, Mass.)* 15 (1): 61-72. <https://doi.org/10.1111/pme.12230>.
- Cummins, Theodore R., Patrick L. Sheets, et Stephen G. Waxman. 2007. « The Roles of Sodium Channels in Nociception: Implications for Mechanisms of Pain ». *Pain* 131 (3): 243-57. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.026>.
- Davenport, P. W., et F. J. Thompson. 1987. « Mechanosensitive Afferents of Femoral-Saphenous Vein ». *The American Journal of Physiology* 252 (2 Pt 2): R367-370. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.252.2.R367>.
- Defrin, Ruth, Merav Shachal-Shiffer, Mischel Hadgadg, et Chava Peretz. 2006. « Quantitative Somatosensory Testing of Warm and Heat-Pain Thresholds: The Effect of Body Region and Testing Method ». *The Clinical Journal of Pain* 22 (2): 130-36. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000154048.68273.d8>.
- Démarchez, Michel. 2023. « Biologie de la peau ». <https://biologiedelapeau.fr>. 9 mai 2023. [http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=29&id\\_forum=171](http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=29&id_forum=171).
- Deshpande, Nandini, E. Jeffery Metter, Shari Ling, Robin Conwit, et Luigi Ferrucci. 2008. « Physiological Correlates of Age-Related Decline in Vibrotactile Sensitivity ». *Neurobiology of Aging* 29 (5): 765-73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.002>.
- Di Francescomarino, Samanta, Adolfo Sciartilli, Valentina Di Valerio, Angela Di Baldassarre, et Sabina Gallina. 2009. « The Effect of Physical Exercise on Endothelial Function ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 39 (10): 797-812. <https://doi.org/10.2165/11317750-000000000-00000>.
- Dickenson, A. H., J. P. Rivot, A. Chaouch, J. M. Besson, et D. Le Bars. 1981. « Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) in the Rat with or without PCPA Pretreatment ». *Brain Research* 216 (2): 313-21. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90133-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90133-5).
- Diotaiuti, Pierluigi, Stefano Corrado, Stefania Mancone, Marco Palombo, Angelo Rodio, Lavinia Falese, Elisa Langiano, Thais Cristina Siqueira, et Alexandro Andrade. 2022. « Both Gender and Agonistic Experience Affect Perceived Pain during the Cold Pressor Test ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (4): 2336. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042336>.
- Diotaiuti, Pierluigi, Angelo Rodio, Stefano Corrado, Stefania Mancone, Fernando Bellizzi, Thais Cristina Siqueira, et Alexandro Andrade. 2022. « Perceived Pain in Athletes: A Comparison between Endurance Runners and Powerlifters through a Cold Experimental

- Stimulation and Two Sessions of Various Physical Activation ». *Sports (Basel, Switzerland)* 10 (12): 211. <https://doi.org/10.3390/sports10120211>.
- Drac, H., M. Babiuch, et W. Wiśniewska. 1991. « Morphological and Biochemical Changes in Peripheral Nerves with Aging ». *Neuropatologia Polska* 29 (1-2): 49-67.
- Duncan, G. H., M. C. Bushnell, G. J. Lavigne, et P. Duquette. 1988. « Développement d'une échelle verbale française pour mesurer l'intensité sensorielle et l'aspect désagréable de la douleur ». *Douleur et Analgésie* 1 (3): 121-26. <https://doi.org/10.1007/BF03006307>.
- Dyck, P. J., I. R. Zimmerman, P. C. O'Brien, A. Ness, P. E. Caskey, J. Karnes, et W. Bushek. 1978. « Introduction of Automated Systems to Evaluate Touch-Pressure, Vibration, and Thermal Cutaneous Sensation in Man ». *Annals of Neurology* 4 (6): 502-10. <https://doi.org/10.1002/ana.410040605>.
- Eccleston C. The attentional control of pain: methodological and theoretical concerns. *Pain*. 1995 Oct;63(1):3-10. doi: 10.1016/0304-3959(95)00093-8. PMID: 8577487.
- Edens, Jennifer L., et Karen M. Gil. 1995. « Experimental induction of pain: Utility in the study of clinical pain ». *Behavior Therapy* 26: 197-216. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80102-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80102-9).
- Edwards, R. R., et R. B. Fillingim. 2001a. « Age-Associated Differences in Responses to Noxious Stimuli ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 56 (3): M180-185. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m180>.
- . 2001b. « Age-Associated Differences in Responses to Noxious Stimuli ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 56 (3): M180-185. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m180>.
- . 2001c. « Effects of Age on Temporal Summation and Habituation of Thermal Pain: Clinical Relevance in Healthy Older and Younger Adults ». *The Journal of Pain* 2 (6): 307-17. <https://doi.org/10.1054/jpai.2001.25525>.
- Edwards, Robert R., Roger B. Fillingim, et Timothy J. Ness. 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): 155-65. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00324-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00324-x).
- Edwards, Robert R., Timothy J. Ness, Douglas A. Weigent, et Roger B. Fillingim. 2003. « Individual Differences in Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC): Association with Clinical Variables ». *Pain* 106 (3): 427-37. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.09.005>.
- Eid, A. H., K. Maiti, S. Mitra, M. A. Chotani, S. Flavahan, S. R. Bailey, C. S. Thompson-Torgerson, et N. A. Flavahan. 2007. « Estrogen Increases Smooth Muscle Expression of Alpha2C-Adrenoceptors and Cold-Induced Constriction of Cutaneous Arteries ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 293 (3): H1955-1961. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00306.2007>.
- Eijkelkamp, N., J. E. Linley, J. M. Torres, L. Bee, A. H. Dickenson, M. Gringhuis, M. S. Minett, et al. 2013. « A Role for Piezo2 in EPAC1-Dependent Mechanical Allodynia ». *Nature Communications* 4 (1): 1682. <https://doi.org/10.1038/ncomms2673>.
- Eippert, Falk, Ulrike Bingel, Eszter D. Schoell, Juliana Yacubian, Regine Klingler, Jürgen Lorenz, et Christian Büchel. 2009. « Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia ». *Neuron* 63 (4): 533-43. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>.
- Ekblad, E., L. Edvinsson, C. Wahlestedt, R. Uddman, R. Håkanson, et F. Sundler. 1984. « Neuropeptide Y Co-Exists and Co-Operates with Noradrenaline in Perivascular Nerve Fibers ». *Regulatory Peptides* 8 (3): 225-35. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(84\)90064-8](https://doi.org/10.1016/0167-0115(84)90064-8).

- Ekelund, Ulf, Soren Brage, Simon J. Griffin, et Nicholas J. Wareham. 2009. « Objectively Measured Moderate- and Vigorous-Intensity Physical Activity but Not Sedentary Time Predicts Insulin Resistance in High-Risk Individuals ». *Diabetes Care* 32 (6): 1081. <https://doi.org/10.2337/dc08-1895>.
- Ekenvall, L., L. E. Lindblad, O. Norbeck, et B. M. Ezzell. 1988. « Alpha-Adrenoceptors and Cold-Induced Vasoconstriction in Human Finger Skin ». *The American Journal of Physiology* 255 (5 Pt 2): H1000-1003. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1988.255.5.H1000>.
- Fayaz, A., P. Croft, R. M. Langford, L. J. Donaldson, et G. T. Jones. 2016. « Prevalence of Chronic Pain in the UK: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Studies ». *BMJ Open* 6 (6): e010364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>.
- Fechner, Gustav Theodor. 1860. *Elemente der Psychophysik*. Breitkopf und Härtel.
- Feldman, Eva L., Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W. Zochodne, Douglas E. Wright, David L. Bennett, Vera Bril, James W. Russell, et Vijay Viswanathan. 2019. « Diabetic Neuropathy ». *Nature Reviews. Disease Primers* 5 (1): 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>.
- Féry, F., et N. Paquot. 2005. « [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes] ». *Revue Medicale De Liege* 60 (5-6): 361-68.
- Fields, H. L., M. M. Heinricher, et P. Mason. 1991. « Neurotransmitters in Nociceptive Modulatory Circuits ». *Annual Review of Neuroscience* 14: 219-45. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.001251>.
- Fillingim, Roger B., et William Maixner. 1995. « Gender Differences in the Responses to Noxious Stimuli ». *Pain Forum* 4 (4): 209-21. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(11\)80022-X](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(11)80022-X).
- Fishman, Scott, Jane Ballantyne, James P. Rathmell, et John J. Bonica. 2010. *Bonica's Management of Pain*. Fourth edition. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins. <http://site.ebrary.com/id/10822842>.
- Forss, Nina, Tuukka T. Rajj, Mika Seppä, et Riitta Hari. 2005. « Common Cortical Network for First and Second Pain ». *NeuroImage* 24 (1): 132-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.032>.
- Fowler, C. J., M. B. Carroll, D. Burns, N. Howe, et K. Robinson. 1987. « A Portable System for Measuring Cutaneous Thresholds for Warming and Cooling ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 50 (9): 1211-15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1211>.
- Fox, R. H., et O. G. Edholm. 1963. « Nervous Control of the Cutaneous Circulation ». *British Medical Bulletin* 19 (mai): 110-14. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070027>.
- Fraisse, Paul. 1954. « La mesure des seuils ». *Bulletin de psychologie* 7 (10): 616-28.
- Frank, S. M., S. N. Raja, C. F. Bulcao, et D. S. Goldstein. 1999. « Relative Contribution of Core and Cutaneous Temperatures to Thermal Comfort and Autonomic Responses in Humans ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 86 (5): 1588-93. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.5.1588>.
- Freeman R, Barabasz A, Barabasz M, Warner D. Hypnosis and distraction differ in their effects on cold pressor pain. *Am J Clin Hypn.* 2000 Oct;43(2):137-48. doi: 10.1080/00029157.2000.10404266. PMID: 11022363.
- Freund, P. R., G. L. Brengelmann, L. B. Rowell, L. Engrav, et D. M. Heimbach. 1981. « Vasomotor Control in Healed Grafted Skin in Humans ». *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 51 (1): 168-71. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.51.1.168>.

- Frid, M., G. Singer, T. Oei, et C. Rana. 1981. « Reactions to Ischemic Pain: Interactions between Individual, Situational and Naloxone Effects ». *Psychopharmacology* 73 (2): 116-19. <https://doi.org/10.1007/BF00429200>.
- Frid, M., G. Singer, et C. Rana. 1979. « Interactions between Personal Expectations and Naloxone: Effects on Tolerance to Ischemic Pain ». *Psychopharmacology* 65 (3): 225-31. <https://doi.org/10.1007/BF00492208>.
- Fritz, Hans-Christian, James H. McAuley, Katharina Wittfeld, Katrin Hegenscheid, Carsten O. Schmidt, Sönke Langner, et Martin Lotze. 2016. « Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results From a Population-Based Cohort Study ». *The Journal of Pain* 17 (1): 111-18. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.003>.
- Fruhstorfer, Heinrich, et Ulf Lindblom. 1983. « Vascular Participation in Deep Cold Pain ». *Pain* 17 (3): 235-41. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90096-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90096-9).
- Fuchs, Dagmar, Pepijn P. Dupon, Laura A. Schaap, et Richard Draijer. 2017. « The Association between Diabetes and Dermal Microvascular Dysfunction Non-Invasively Assessed by Laser Doppler with Local Thermal Hyperemia: A Systematic Review with Meta-Analysis ». *Cardiovascular Diabetology* 16 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0487-1>.
- Fundin, B. T., E. Bergman, et B. Ulfhake. 1997. « Alterations in Mystacial Pad Innervation in the Aged Rat ». *Experimental Brain Research* 117 (2): 324-40. <https://doi.org/10.1007/s002210050226>.
- Furchgott, R. F., et J. V. Zawadzki. 1980. « The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine ». *Nature* 288 (5789): 373-76. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.
- Gagge, A., et Richard Gonzalez. 2011. « Mechanisms of Heat Exchange: Biophysics and Physiology ». In *Compr Physiol*. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp040104>.
- Gagliese, Lucia. 2009a. « Pain and Aging: The Emergence of a New Subfield of Pain Research ». *The Journal of Pain* 10 (4): 343-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.013>.
- . 2009b. « Pain and Aging: The Emergence of a New Subfield of Pain Research ». *The Journal of Pain* 10 (4): 343-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.013>.
- Gasser, H. S., et J. Erlanger. 1927. « The Differential Action of Pressure on Fibers of Different Sizes in a Mixed Nerve. » *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 24 (4): 313-14. <https://doi.org/10.3181/00379727-24-3344>.
- Gavin, Timothy P., Howard W. Stallings, Kevin A. Zwetsloot, Lenna M. Westerkamp, Nicholas A. Ryan, Rebecca A. Moore, Walter E. Pofahl, et Robert C. Hickner. 2005. « Lower Capillary Density but No Difference in VEGF Expression in Obese vs. Lean Young Skeletal Muscle in Humans ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 98 (1): 315-21. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00353.2004>.
- Gavva, Narender R., Anthony W. Bannon, Sekhar Surapaneni, David N. Hovland, Sonya G. Lehto, Anu Gore, Todd Juan, et al. 2007. « The Vanilloid Receptor TRPV1 Is Tonicly Activated in Vivo and Involved in Body Temperature Regulation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (13): 3366-74. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4833-06.2007>.
- Ge, Hong-You, Pascal Madeleine, et Lars Arendt-Nielsen. 2004. « Sex Differences in Temporal Characteristics of Descending Inhibitory Control: An Evaluation Using Repeated Bilateral Experimental Induction of Muscle Pain ». *Pain* 110 (1-2): 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.005>.

- Gee, M. D., B. Lynn, et B. Cotsell. 1997. « The Relationship between Cutaneous C Fibre Type and Antidromic Vasodilatation in the Rabbit and the Rat ». *The Journal of Physiology* 503 ( Pt 1) (Pt 1): 31-44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.031bi.x>.
- George, Steven Z., Erin A. Dannecker, et Michael E. Robinson. 2006. « Fear of Pain, Not Pain Catastrophizing, Predicts Acute Pain Intensity, but Neither Factor Predicts Tolerance or Blood Pressure Reactivity: An Experimental Investigation in Pain-Free Individuals ». *European Journal of Pain (London, England)* 10 (5): 457-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.007>.
- Gibson, S. J., et R. D. Helme. 2001. « Age-Related Differences in Pain Perception and Report ». *Clinics in Geriatric Medicine* 17 (3): 433-56, v-vi. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(05\)70079-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(05)70079-3).
- Göbel, H., et W. Westphal. 1987. « [Lateral asymmetry of the human pain sensitivity.] ». *Schmerz (Berlin, Germany)* 1 (2): 114-21. <https://doi.org/10.1007/BF02527738>.
- Goffaux, Philippe, William John Redmond, Pierre Rainville, et Serge Marchand. 2007. « Descending Analgesia--When the Spine Echoes What the Brain Expects ». *Pain* 130 (1-2): 137-43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.11.011>.
- Gomes, Marília B., Alessandra S. M. Matheus, et Eduardo Tibiriçá. 2008. « Evaluation of Microvascular Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes Using Laser-Doppler Perfusion Monitoring: Which Method to Choose? ». *Microvascular Research* 76 (2): 132-33. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.04.003>.
- González-Roldán, Ana M., Juan L. Terrasa, Carolina Sitges, Marian van der Meulen, Fernand Anton, et Pedro Montoya. 2020. « Age-Related Changes in Pain Perception Are Associated With Altered Functional Connectivity During Resting State ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 12: 116. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00116>.
- Gracely, R. H., L. Lota, D. J. Walter, et R. Dubner. 1988. « A Multiple Random Staircase Method of Psychophysical Pain Assessment ». *Pain* 32 (1): 55-63. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90023-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90023-1).
- Grachev, I. D., A. Swarnkar, N. M. Szeverenyi, T. S. Ramachandran, et A. V. Apkarian. 2001. « Aging Alters the Multichemical Networking Profile of the Human Brain: An in Vivo (1)H-MRS Study of Young versus Middle-Aged Subjects ». *Journal of Neurochemistry* 77 (1): 292-303. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.t01-1-00238.x>.
- Grashorn, Wiebke, Christian Sprenger, Katarina Forkmann, Nathalie Wrobel, et Ulrike Bingel. 2013. « Age-Dependent Decline of Endogenous Pain Control: Exploring the Effect of Expectation and Depression ». *PloS One* 8 (9): e75629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075629>.
- Green, Barry G. 2004. « Temperature Perception and Nociception ». *Journal of Neurobiology* 61 (1): 13-29. <https://doi.org/10.1002/neu.20081>.
- Grevert, Priscilla, Leonard H. Albert, et Avram Goldstein. 1983. « Partial Antagonism of Placebo Analgesia by Naloxone ». *Pain* 16 (2): 129-43. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90203-8).
- Guergova, Slava, et André Dufour. 2011. « Thermal Sensitivity in the Elderly: A Review ». *Ageing Research Reviews* 10 (1): 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.009>.
- Guirimand, F., et D. Le Bars. 1996. « [Physiology of nociception] ». *Annales Francaises D'anesthesie Et De Reanimation* 15 (7): 1048-79. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(96\)89477-9](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(96)89477-9).
- Guo, Wei, Yun-Ming Li, Zhi-Hua Ai, Zhi-Qing You, Yong Wan, Ying Cheng, et Hong-Mei Lang. 2013. « [Joint diagnostic value of four temperature sensation tests in elderly patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy] ». *Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Sichuan University. Medical Science Edition* 44 (4): 673-76.

- Hackett, Jason, Keith E. Naugle, et Kelly M. Naugle. 2020a. « The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation ». *The Journal of Pain* 21 (5-6): 514-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.09.005>.
- . 2020b. « The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation ». *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 21 (5-6): 514-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.09.005>.
- Hadi, Hadi AR, et Jassim Al Suwaidi. 2007. « Endothelial dysfunction in diabetes mellitus ». *Vascular Health and Risk Management* 3 (6): 853-76.
- Hadjipavlou, George, Paul Duncley, Timothy E. Behrens, et Irene Tracey. 2006. « Determining Anatomical Connectivities between Cortical and Brainstem Pain Processing Regions in Humans: A Diffusion Tensor Imaging Study in Healthy Controls ». *Pain* 123 (1-2): 169-78. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.027>.
- Haley, J. E., A. H. Dickenson, et M. Schachter. 1992. « Electrophysiological Evidence for a Role of Nitric Oxide in Prolonged Chemical Nociception in the Rat ». *Neuropharmacology* 31 (3): 251-58. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(92\)90175-o](https://doi.org/10.1016/0028-3908(92)90175-o).
- Harkins, Stephen W., et Richard C. Chapman. 1976a. « Detection and Decision Factors in Pain Perception in Young and Elderly Men ». *Pain* 2 (3): 253-64. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90004-X).
- . 1976b. « Detection and Decision Factors in Pain Perception in Young and Elderly Men ». *Pain* 2 (3): 253-64. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90004-X).
- Harkins, Stephen W., Donald D. Price, et Michael Martelli. 1986. « Effects of Age on Pain Perception: Thermonociception1 ». *Journal of Gerontology* 41 (1): 58-63. <https://doi.org/10.1093/geronj/41.1.58>.
- Hees, J. Van, et J. Gybels. 1981. « C Nociceptor Activity in Human Nerve during Painful and Non Painful Skin Stimulation. ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 44 (7): 600-607. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.7.600>.
- Heft, M. W., B. Y. Cooper, K. K. O'Brien, E. Hemp, et R. O'Brien. 1996. « Aging Effects on the Perception of Noxious and Non-Noxious Thermal Stimuli Applied to the Face ». *Aging (Milan, Italy)* 8 (1): 35-41. <https://doi.org/10.1007/BF03340113>.
- Herbert, M. K., et P. Holzer. 2002. « Die neurogene Entzündung ». *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 37 (6): 314-25. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32233>.
- Hill, H. E., C. H. Kornetsky, H. G. Flanary, et A. Wikler. 1952. « Studies on Anxiety Associated with Anticipation of Pain. I. Effects of Morphine ». *A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry* 67 (5): 612-19. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1952.02320170030004>.
- Hirsh, Adam T., Steven Z. George, Joel E. Bialosky, et Michael E. Robinson. 2008. « Fear of Pain, Pain Catastrophizing, and Acute Pain Perception: Relative Prediction and Timing of Assessment ». *The Journal of Pain* 9 (9): 806-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.012>.
- Hjermstad, Marianne Jensen, Peter M. Fayers, Dagny F. Haugen, Augusto Caraceni, Geoffrey W. Hanks, Jon H. Loge, Robin Fainsinger, Nina Aass, Stein Kaasa, et European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). 2011. « Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review ». *Journal of Pain and Symptom Management* 41 (6): 1073-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>.

- Hodges, Gary J., Wojciech A. Kosiba, Kun Zhao, et John M. Johnson. 2009. « The Involvement of Heating Rate and Vasoconstrictor Nerves in the Cutaneous Vasodilator Response to Skin Warming ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 296 (1): H51-56. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00919.2008>.
- Hodges, Gary J., Lisa Sharp, Richard E. Clements, David F. Goldspink, Keith P. George, et Nigel T. Cable. 2010. « Influence of Age, Sex, and Aerobic Capacity on Forearm and Skin Blood Flow and Vascular Conductance ». *European Journal of Applied Physiology* 109 (6): 1009-15. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1441-7>.
- Hodges, Gary J., Lisa Sharp, Claire Stephenson, Ashish Y. Patwala, Keith P. George, David F. Goldspink, et N. Tim Cable. 2010. « The Effect of 48 Weeks of Aerobic Exercise Training on Cutaneous Vasodilator Function in Post-Menopausal Females ». *European Journal of Applied Physiology* 108 (6): 1259-67. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1330-0>.
- Hodges, Gary J., et Paul A. Sparks. 2014. « Noradrenaline and Neuropeptide Y Contribute to Initial, but Not Sustained, Vasodilatation in Response to Local Skin Warming in Humans ». *Experimental Physiology* 99 (2): 381-92. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075549>.
- Hodges, Gary J., Kun Zhao, Wojciech A. Kosiba, et John M. Johnson. 2006. « The Involvement of Nitric Oxide in the Cutaneous Vasoconstrictor Response to Local Cooling in Humans ». *The Journal of Physiology* 574 (Pt 3): 849-57. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.109884>.
- Hofbauer, R. K., P. Rainville, G. H. Duncan, et M. C. Bushnell. 2001. « Cortical Representation of the Sensory Dimension of Pain ». *Journal of Neurophysiology* 86 (1): 402-11. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.402>.
- Holowatz, Lacy A., Caitlin Thompson-Torgerson, et W. Larry Kenney. 2010. « Aging and the Control of Human Skin Blood Flow ». *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 15 (2): 718-39. <https://doi.org/10.2741/3642>.
- Holthusen, H., et J. O. Arndt. 1994. « Nitric Oxide Evokes Pain in Humans on Intracutaneous Injection ». *Neuroscience Letters* 165 (1-2): 71-74. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90712-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90712-9).
- Holzer, P. 1998. « Neurogenic Vasodilatation and Plasma Leakage in the Skin ». *General Pharmacology* 30 (1): 5-11. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(97\)00078-5](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(97)00078-5).
- Hosobuchi, Y. 1980. « The Current Status of Analgesic Brain Stimulation ». *Acta Neurochirurgica. Supplementum* 30: 219-27. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8592-6\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8592-6_27).
- Hu, F. B., J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. Colditz, S. Liu, C. G. Solomon, et W. C. Willett. 2001. « Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women ». *The New England Journal of Medicine* 345 (11): 790-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010492>.
- Hübscher, Markus, Niamh Moloney, Andrew Leaver, Trudy Rebeck, James H. McAuley, et Kathryn M. Refshauge. 2013. « Relationship between Quantitative Sensory Testing and Pain or Disability in People with Spinal Pain-a Systematic Review and Meta-Analysis ». *Pain* 154 (9): 1497-1504. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.031>.
- Iannetti, G. D., M. Leandri, A. Truini, L. Zambreau, G. Cruccu, et I. Tracey. 2004. « Delta Nociceptor Response to Laser Stimuli: Selective Effect of Stimulus Duration on Skin Temperature, Brain Potentials and Pain Perception ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (11): 2629-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.023>.

- Ikawa, M., K. Ikawa, et H. Horiuchi. 1998. « The Effects of Thermal and Mechanical Stimulation on Blood Flow in Healthy and Inflamed Gingiva in Man ». *Archives of Oral Biology* 43 (2): 127-32. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(97\)00103-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(97)00103-9).
- Ikeuchi, M., S. J. Kolker, L. A. Burnes, R. Y. Walder, et K. A. Sluka. 2008. « Role of ASIC3 in the Primary and Secondary Hyperalgesia Produced by Joint Inflammation in Mice ». *Pain* 137 (3): 662-69. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.020>.
- Iwata, Koichi, Tetsuo Fukuoka, Eji Kondo, Yoshiyuki Tsuboi, Akimasa Tashiro, Koichi Noguchi, Yuji Masuda, Toshifumi Morimoto, et Kenro Kanda. 2002. « Plastic Changes in Nociceptive Transmission of the Rat Spinal Cord with Advancing Age ». *Journal of Neurophysiology* 87 (2): 1086-93. <https://doi.org/10.1152/jn.00243.2001>.
- Jafarzadeh, H. 2009. « Laser Doppler Flowmetry in Endodontics: A Review ». *International Endodontic Journal* 42 (6): 476-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01548.x>.
- Jan, Yih-Kuen, Sa Shen, Robert D. Foreman, et William J. Ennis. 2013. « Skin Blood Flow Response to Locally Applied Mechanical and Thermal Stresses in the Diabetic Foot ». *Microvascular Research* 89 (septembre): 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.05.004>.
- Janal, Malvin N., Edward W. D. Colt, Crawford W. Clark, et Murray Glusman. 1984. « Pain Sensitivity, Mood and Plasma Endocrine Levels in Man Following Long-Distance Running: Effects of Naloxone ». *Pain* 19 (1): 13-25. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90061-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(84)90061-7).
- Jansen, I., R. Uddman, M. Hocherman, R. Ekman, K. Jensen, J. Olesen, P. Stiernholm, et L. Edvinsson. 1986. « Localization and Effects of Neuropeptide Y, Vasoactive Intestinal Polypeptide, Substance P, and Calcitonin Gene-Related Peptide in Human Temporal Arteries ». *Annals of Neurology* 20 (4): 496-501. <https://doi.org/10.1002/ana.410200409>.
- Jensen, Rigmor, Birthe Krogh Rasmussen, Birthe Pedersen, Inger Lous, et Jes Olesen. 1992. « Cephalic Muscle Tenderness and Pressure Pain Threshold in a General Population ». *Pain* 48 (2): 197-203. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90059-K](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90059-K).
- Ji, Ru-Rong, Andrea Nackley, Yul Huh, Niccolò Terrando, et William Maixner. 2018. « Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain ». *Anesthesiology* 129 (2): 343-66. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>.
- Jingu, S., A. Takeshita, T. Imaizumi, K. Sakai, et M. Nakamura. 1989. « Age-Related Decreases in Cardiac Receptor Control of Forearm Vascular Resistance in Humans ». *Clinical and Experimental Hypertension. Part A, Theory and Practice* 11 Suppl 1: 211-16. <https://doi.org/10.3109/10641968909045425>.
- Johnson, J. M., D. S. O'Leary, W. F. Taylor, et W. Kosiba. 1986. « Effect of Local Warming on Forearm Reactive Hyperaemia ». *Clinical Physiology (Oxford, England)* 6 (4): 337-46. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1986.tb00239.x>.
- Johnson, John M., Tony C. Yen, Kun Zhao, et Wojciech A. Kosiba. 2005. « Sympathetic, Sensory, and Nonneuronal Contributions to the Cutaneous Vasoconstrictor Response to Local Cooling ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 288 (4): H1573-1579. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00849.2004>.
- Johnson MI, Ashton CH, Bousfield DR, Thompson JW. Analgesic effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold-induced pain in normal subjects. *Pain*. 1989 Nov;39(2):231-236. doi: 10.1016/0304-3959(89)90010-9. PMID: 2594401.
- Jones, R. Carter W., Linjing Xu, et G. F. Gebhart. 2005. « The Mechanosensitivity of Mouse Colon Afferent Fibers and Their Sensitization by Inflammatory Mediators Require Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Acid-Sensing Ion Channel 3 ». *The*

- Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (47): 10981-89. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0703-05.2005>.
- Jr, William D. Willis, et Richard E. Coggeshall. 2012. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord: Volume 1 Primary Afferent Neurons and the Spinal Dorsal Horn*. Springer Science & Business Media.
- Julius, D., et A. I. Basbaum. 2001. « Molecular Mechanisms of Nociception ». *Nature* 413 (6852): 203-10. <https://doi.org/10.1038/35093019>.
- Kakigi, Ryusuke, Koji Inui, Diep Tuan Tran, Yunhai Qiu, Xiahong Wang, Shoko Watanabe, et Minoru Hoshiyama. 2004. « Human Brain Processing and Central Mechanisms of Pain as Observed by Electro- and Magneto-Encephalography ». *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 67 (8): 377-86.
- Kakon, Gabriel, Amir-Arshiya Kaffash Mohamadi, Natalie Levtova, Meagane E. I. Maurice-Ventouris, Emilie-Anne Benoit, Florian Chouchou, Peter J. Darlington, et Geoffrey Dover. 2021. « Elevated Heart Rate and Pain During a Cold Pressor Test Correlates to Pain Catastrophizing ». *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 46 (4): 359-66. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09520-4>.
- Kalin, Ned H., Steven E. Shelton, et Richard J. Davidson. 2004. « The Role of the Central Nucleus of the Amygdala in Mediating Fear and Anxiety in the Primate ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (24): 5506-15. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0292-04.2004>.
- Kang, David, Negin Hesam-Shariati, James H. McAuley, Monzurul Alam, Zina Trost, Caroline D. Rae, et Sylvia M. Gustin. 2021. « Disruption to Normal Excitatory and Inhibitory Function within the Medial Prefrontal Cortex in People with Chronic Pain ». *European Journal of Pain (London, England)* 25 (10): 2242-56. <https://doi.org/10.1002/ejp.1838>.
- Kang, David, James H. McAuley, Mustafa S. Kassem, Justine M. Gatt, et Sylvia M. Gustin. 2019. « What Does the Grey Matter Decrease in the Medial Prefrontal Cortex Reflect in People with Chronic Pain? » *European Journal of Pain (London, England)* 23 (2): 203-19. <https://doi.org/10.1002/ejp.1304>.
- Kauppila, Timo, Vesa K Kontinen, Hong Wei, Erkki Jyväsjärvi, et Antti Pertovaara. 2002. « Cutaneous Vascular Responses Evoked by Noxious Stimulation in Rats with the Spinal Nerve Ligation-Induced Model of Neuropathy ». *Brain Research Bulletin* 58 (1): 21-26. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(02\)00751-7](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00751-7).
- Kawar, P., et J. W. Dundee. 1982. « Frequency of Pain on Injection and Venous Sequelae Following the I.V. Administration of Certain Anaesthetics and Sedatives ». *British Journal of Anaesthesia* 54 (9): 935-39. <https://doi.org/10.1093/bja/54.9.935>.
- Kellogg, D. L., Y. Liu, I. F. Kosiba, et D. O'Donnell. 1999. « Role of Nitric Oxide in the Vascular Effects of Local Warming of the Skin in Humans ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 86 (4): 1185-90. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.4.1185>.
- Kellogg, D. L., P. E. Pérgola, K. L. Piest, W. A. Kosiba, C. G. Crandall, M. Grossmann, et J. M. Johnson. 1995a. « Cutaneous Active Vasodilation in Humans Is Mediated by Cholinergic Nerve Cotransmission ». *Circulation Research* 77 (6): 1222-28. <https://doi.org/10.1161/01.res.77.6.1222>.
- . 1995b. « Cutaneous Active Vasodilation in Humans Is Mediated by Cholinergic Nerve Cotransmission ». *Circulation Research* 77 (6): 1222-28. <https://doi.org/10.1161/01.res.77.6.1222>.
- Kellogg, Dean L., Joan L. Zhao, et Yubo Wu. 2008. « Endothelial Nitric Oxide Synthase Control Mechanisms in the Cutaneous Vasculature of Humans in Vivo ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 295 (1): H123-129. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00082.2008>.

- Kenshalo, D. R., R. B. Leonard, J. M. Chung, et W. D. Willis. 1979. « Responses of Primate Spinothalamic Neurons to Graded and to Repeated Noxious Heat Stimuli ». *Journal of Neurophysiology* 42 (5): 1370-89. <https://doi.org/10.1152/jn.1979.42.5.1370>.
- Khan, Junad, Olga Korczeniewska, Rafael Benoliel, Mythili Kalladka, Eli Eliav, et Cibelle Nasri-Heir. 2018. « Age and Gender Differences in Mechanically Induced Intraoral Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation in Healthy Subjects ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 126 (2): 134-41. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.021>.
- Khavkin, Jeannie, et David A. F. Ellis. 2011. « Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology ». *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 19 (2): 229-34. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.04.003>.
- Khodabandehlou, T., H. Zhao, M. Vimeux, et C. Le Dévéhat. 1997. « The Autoregulation of the Skin Microcirculation in Healthy Subjects and Diabetic Patients with and without Vascular Complications ». *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 17 (5): 357-62.
- Kindgen-Milles, D., et J. O. Arndt. 1996. « Nitric Oxide as a Chemical Link in the Generation of Pain from Veins in Humans ». *Pain* 64 (1): 139-42. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00081-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00081-X).
- Knutti, I. A., M. R. Suter, et E. Opsommer. 2014. « Test-Retest Reliability of Thermal Quantitative Sensory Testing on Two Sites within the L5 Dermatome of the Lumbar Spine and Lower Extremity ». *Neuroscience Letters* 579 (septembre): 157-62. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.023>.
- Koganezawa, Tadachika, Tomohisa Ishikawa, Yuki Yoshi Fujita, Tomonari Yamashita, Takako Tajima, Masaki Honda, et Koichi Nakayama. 2006. « Local regulation of skin blood flow during cooling involving presynaptic P2 purinoceptors in rats ». *British Journal of Pharmacology* 148 (5): 579-86. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706765>.
- Koltzenburg, M., G. Lewin, et S. McMahon. 1990. « Increase of Blood Flow in Skin and Spinal Cord Following Activation of Small Diameter Primary Afferents ». *Brain Research* 509 (1): 145-49. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90322-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90322-3).
- Kong, Jian, Randy L. Gollub, Ilana S. Rosman, J. Megan Webb, Mark G. Vangel, Irving Kirsch, et Ted J. Kaptchuk. 2006. « Brain Activity Associated with Expectancy-Enhanced Placebo Analgesia as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (2): 381-88. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006>.
- Kowalczyk, William J., Suzette M. Evans, Adam M. Bisaga, Maria A. Sullivan, et Sandra D. Comer. 2006. « Sex Differences and Hormonal Influences on Response to Cold Pressor Pain in Humans ». *The Journal of Pain* 7 (3): 151-60. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.10.004>.
- Kramer, Sybille, Rolf Zims, Michael Simang, Linda Rüger, et Dominik Irnich. 2014. « Hypnotic Relaxation Results in Elevated Thresholds of Sensory Detection but Not of Pain Detection ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14 (décembre): 496. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-496>.
- Kreh, A., F. Anton, H. Gilly, et H. O. Handwerker. 1984. « Vascular Reactions Correlated with Pain Due to Cold ». *Experimental Neurology* 85 (3): 533-46. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(84\)90029-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90029-3).
- Krishnan, Singhan T. M., Neil R. Baker, Anne L. Carrington, et Gerry Rayman. 2004. « Comparative Roles of Microvascular and Nerve Function in Foot Ulceration in Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* 27 (6): 1343-48. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1343>.

- Krishnan, Singhan T. M., et Gerry Rayman. 2004. « The LDiflare: A Novel Test of C-Fiber Function Demonstrates Early Neuropathy in Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* 27 (12): 2930-35. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2930>.
- Krummenacher, Peter, Victor Candia, Gerd Folkers, Manfred Schedlowski, et Georg Schönbacher. 2010. « Prefrontal Cortex Modulates Placebo Analgesia ». *Pain* 148 (3): 368-74. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>.
- Kunkle, E. C. 1949. « Phasic Pains Induced by Cold ». *Journal of Applied Physiology* 1 (12): 811-24. <https://doi.org/10.1152/jappl.1949.1.12.811>.
- Kurz, Andrea. 2008. « Physiology of Thermoregulation ». *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology* 22 (4): 627-44. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.06.004>.
- Larivière, Marianne, Philippe Goffaux, Serge Marchand, et Nancy Julien. 2007. « Changes in Pain Perception and Descending Inhibitory Controls Start at Middle Age in Healthy Adults ». *The Clinical Journal of Pain* 23 (6): 506-10. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31806a23e8>.
- Larsson, Marcus, Wiendelt Steenbergen, et Tomas Strömberg. 2002. « Influence of Optical Properties and Fiber Separation on Laser Doppler Flowmetry ». *Journal of Biomedical Optics* 7 (2): 236-43. <https://doi.org/10.1117/1.1463049>.
- Lautenbacher, S., S. Roscher, D. Strian, K. Fassbender, K. Krumrey, et J. C. Krieg. 1994. « Pain Perception in Depression: Relationships to Symptomatology and Naloxone-Sensitive Mechanisms ». *Psychosomatic Medicine* 56 (4): 345-52. <https://doi.org/10.1097/00006842-199407000-00010>.
- Lautenbacher, Stefan. 2012. « Experimental Approaches in the Study of Pain in the Elderly ». *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 13 Suppl 2 (avril): S44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01326.x>.
- Lautenbacher, Stefan, Miriam Kunz, Peter Strate, Jesper Nielsen, et Lars Arendt-Nielsen. 2005. « Age Effects on Pain Thresholds, Temporal Summation and Spatial Summation of Heat and Pressure Pain ». *Pain* 115 (3): 410-18. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.025>.
- Lautenbacher, Stefan, Jan H. Peters, Michael Heesen, Jennifer Scheel, et Miriam Kunz. 2017. « Age Changes in Pain Perception: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Age Effects on Pain and Tolerance Thresholds ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 75 (avril): 104-13. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.039>.
- Le Bars, Daniel, Anthony H. Dickenson, et Jean-Marie Besson. 1979. « Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). I. Effects on Dorsal Horn Convergent Neurones in the Rat ». *Pain* 6 (3): 283-304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6).
- Lee, Greg I., et Michael W. Neumeister. 2020. « Pain: Pathways and Physiology ». *Clinics in Plastic Surgery* 47 (2): 173-80. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.11.001>.
- Legrain, Valéry, Geert Crombez, et André Mouraux. 2011. « Controlling Attention to Nociceptive Stimuli with Working Memory ». *PloS One* 6 (6): e20926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020926>.
- Lembeck, F., et P. Holzer. 1979. « Substance P as Neurogenic Mediator of Antidromic Vasodilation and Neurogenic Plasma Extravasation ». *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 310 (2): 175-83. <https://doi.org/10.1007/BF00500282>.
- Levy, D., R. Abraham, et G. Reid. 1989. « A Comparison of Two Methods for Measuring Thermal Thresholds in Diabetic Neuropathy ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52 (9): 1072-77. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.9.1072>.
- Lezama-García, Karina, Daniel Mota-Rojas, Alfredo M. F. Pereira, Julio Martínez-Burnes, Marcelo Ghezzi, Adriana Domínguez, Jocelyn Gómez, et al. 2022. « Transient Receptor Potential (TRP) and Thermoregulation in Animals: Structural Biology and

- Neurophysiological Aspects ». *Animals: An Open Access Journal from MDPI* 12 (1): 106. <https://doi.org/10.3390/ani12010106>.
- Li, Jun, Xuehua Huang, Kangning Sang, Mark Bodner, Ke Ma, et Xiao-Wei Dong. 2018. « Modulation of Prefrontal Connectivity in Postherpetic Neuralgia Patients with Chronic Pain: A Resting-State Functional Magnetic Resonance-Imaging Study ». *Journal of Pain Research* 11: 2131-44. <https://doi.org/10.2147/JPR.S166571>.
- Li, Li, Sophie Mac-Mary, Jean-Marie Sainthillier, Stephanie Nouveau, Olivier de Lacharriere, et Philippe Humbert. 2006. « Age-Related Changes of the Cutaneous Microcirculation in Vivo ». *Gerontology* 52 (3): 142-53. <https://doi.org/10.1159/000091823>.
- Lillioja, S., A. A. Young, C. L. Culter, J. L. Ivy, W. G. Abbott, J. K. Zawadzki, H. Yki-Järvinen, L. Christin, T. W. Secomb, et C. Bogardus. 1987. « Skeletal Muscle Capillary Density and Fiber Type Are Possible Determinants of in Vivo Insulin Resistance in Man ». *The Journal of Clinical Investigation* 80 (2): 415-24. <https://doi.org/10.1172/JCI113088>.
- Lima, D. 1990. « A spinomedullary projection terminating in the dorsal reticular nucleus of the rat ». *Neuroscience* 34 (3): 577-89. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90166-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90166-2).
- Lin, Yea-Huey, Song-Chou Hsieh, Chi-Chao Chao, Yang-Chyuan Chang, et Sung-Tsang Hsieh. 2005. « Influence of Aging on Thermal and Vibratory Thresholds of Quantitative Sensory Testing ». *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS* 10 (3): 269-81. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.10305.x>.
- Lithfous, Ségolène, Olivier Després, Thierry Pebayle, et André Dufour. 2019a. « Modification of Descending Analgesia in Aging: Critical Role of the Prefrontal Cortex ». *The Clinical Journal of Pain* 35 (1): 23-30. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000655>.
- . 2019b. « Modification of Descending Analgesia in Aging: Critical Role of the Prefrontal Cortex ». *The Clinical Journal of Pain* 35 (1): 23-30. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000655>.
- Loggia, Marco L., Jeffrey S. Mogil, et M. Catherine Bushnell. 2008. « Experimentally Induced Mood Changes Preferentially Affect Pain Unpleasantness ». *The Journal of Pain* 9 (9): 784-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.014>.
- Lorenz, J., S. Minoshima, et K. L. Casey. 2003. « Keeping Pain out of Mind: The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Pain Modulation ». *Brain: A Journal of Neurology* 126 (Pt 5): 1079-91. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>.
- Lui, Fausta, Luana Colloca, Davide Duzzi, Davide Anchisi, Fabrizio Benedetti, et Carlo A. Porro. 2010. « Neural Bases of Conditioned Placebo Analgesia ». *Pain* 151 (3): 816-24. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.021>.
- MacIver, M. B., et D. L. Tanelian. 1992. « Activation of C Fibers by Metabolic Perturbations Associated with Tourniquet Ischemia ». *Anesthesiology* 76 (4): 617-23. <https://doi.org/10.1097/00000542-199204000-00020>.
- Mack, Gary W., Kristopher M. Foote, et W. Bradley Nelson. 2016. « Cutaneous Vasodilation during Local Heating: Role of Local Cutaneous Thermosensation ». *Frontiers in Physiology* 7: 622. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00622>.
- Mackenzie, R. A., D. Burke, N. F. Skuse, et A. K. Lethlean. 1975. « Fibre Function and Perception during Cutaneous Nerve Block. » *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 38 (9): 865-73. <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.9.865>.
- Magerl, W., et R. D. Treede. 1996. « Heat-Evoked Vasodilatation in Human Hairy Skin: Axon Reflexes Due to Low-Level Activity of Nociceptive Afferents ». *The Journal of Physiology* 497 ( Pt 3) (Pt 3): 837-48. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021814>.
- Magerl, Walter, Elena K. Krumova, Ralf Baron, Thomas Tölle, Rolf-Detlef Treede, et Christoph Maier. 2010. « Reference Data for Quantitative Sensory Testing (QST): Refined Stratification for Age and a Novel Method for Statistical Comparison of Group Data ». *Pain* 151 (3): 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.026>.

- Malik, R. A., S. Tesfaye, P. G. Newrick, D. Walker, S. M. Rajbhandari, I. Siddique, A. K. Sharma, et al. 2005. « Sural Nerve Pathology in Diabetic Patients with Minimal but Progressive Neuropathy ». *Diabetologia* 48 (3): 578-85. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1663-5>.
- Malpas, Simon C. 2010. « Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease ». *Physiological Reviews* 90 (2): 513-57. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2009>.
- Mandereau-Bruno, Laurence. 2017. « PRÉVALENCE DU DIABÈTE TRAITÉ PHARMACOLOGIQUEMENT (TOUS TYPES) EN FRANCE EN 2015. DISPARITÉS TERRITORIALES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES / PREVALENCE OF PHARMACOLOGICALLY-TREATED DIABETES (ALL TYPES) IN FRANCE IN 2015. TERRITORIAL AND SOCIO-ECONOMIC DISPARITIES ».
- Mariano, Timothy Y., Mascha Van't Wout, Sarah L. Garnaat, Steven A. Rasmussen, et Benjamin D. Greenberg. 2016. « Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Targeting Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Task-Induced Acute Pain in Healthy Volunteers ». *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 17 (4): 737-45. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv042>.
- Mårin, P., B. Andersson, M. Krotkiewski, et P. Björntorp. 1994. « Muscle Fiber Composition and Capillary Density in Women and Men with NIDDM ». *Diabetes Care* 17 (5): 382-86. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.5.382>.
- Marini, Ida, Francesco Bortolotti, Maria Lavinia Bartolucci, Emine Meral Inelmen, Maria Rosaria Gatto, et Giulio Alessandri Bonetti. 2012. « Aging Effect on Pressure Pain Thresholds of Head and Neck Muscles ». *Aging Clinical and Experimental Research* 24 (3): 239-44. <https://doi.org/10.3275/8021>.
- Marouf, Rafik, Stéphane Caron, Maxime Lussier, Louis Bherer, Mathieu Piché, et Pierre Rainville. 2014. « Reduced Pain Inhibition Is Associated with Reduced Cognitive Inhibition in Healthy Aging ». *Pain* 155 (3): 494-502. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.011>.
- Martin, H. L., J. L. Loomis, et W. L. Kenney. 1995. « Maximal Skin Vascular Conductance in Subjects Aged 5-85 Yr ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 79 (1): 297-301. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.79.1.297>.
- Martucci, Katherine T., et Sean C. Mackey. 2018. « Neuroimaging of Pain: Human Evidence and Clinical Relevance of Central Nervous System Processes and Modulation ». *Anesthesiology* 128 (6): 1241-54. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002137>.
- Mayer, D. J. 1984. « Analgesia Produced by Electrical Stimulation of the Brain ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 8 (4-6): 557-64. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(84\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(84)90015-0).
- Mayhan, William G., Denise M. Arrick, Glenda M. Sharpe, et Hong Sun. 2008. « Age-Related Alterations in Reactivity of Cerebral Arterioles: Role of Oxidative Stress ». *Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)* 15 (3): 225-36. <https://doi.org/10.1080/10739680701641421>.
- McCaul KD, Monson N, Maki RH. Does distraction reduce pain-produced distress among college students? *Health Psychol.* 1992;11(4):210-7. doi: 10.1037//0278-6133.11.4.210. PMID: 1396488.
- McCaul KD, Haugtvedt C. Attention, distraction, and cold-pressor pain. *J Pers Soc Psychol.* 1982 Jul;43(1):154-62. doi: 10.1037//0022-3514.43.1.154. PMID: 7108744.
- McGeehin, M. A., et M. Mirabelli. 2001. « The Potential Impacts of Climate Variability and Change on Temperature-Related Morbidity and Mortality in the United States ». *Environmental Health Perspectives* 109 Suppl 2 (Suppl 2): 185-89. <https://doi.org/10.1289/ehp.109-1240665>.

- McMahon, S. B., et P. D. Wall. 1985. « Electrophysiological Mapping of Brainstem Projections of Spinal Cord Lamina I Cells in the Rat ». *Brain Research* 333 (1): 19-26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90119-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90119-2).
- Meh, D., et M. Denislic. 1994. « Quantitative Assessment of Thermal and Pain Sensitivity ». *Journal of the Neurological Sciences* 127 (2): 164-69. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90069-8).
- Mekjavić, I. B., C. J. Sundberg, et D. Linnarsson. 1991. « Core Temperature “Null Zone” ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 71 (4): 1289-95. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.4.1289>.
- Meller, S. T., et G. F. Gebhart. 1993. « Nitric Oxide (NO) and Nociceptive Processing in the Spinal Cord ». *Pain* 52 (2): 127-36. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90124-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90124-8).
- Melzack, R., et T. H. Scott. 1957. « The Effects of Early Experience on the Response to Pain ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 50 (2): 155-61. <https://doi.org/10.1037/h0047770>.
- Melzack, R., et P. D. Wall. 1965. « Pain Mechanisms: A New Theory ». *Science (New York, N.Y.)* 150 (3699): 971-79. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>.
- Melzack, Richard, et Kenneth Casey. 2014. « Melzack & Casey Determinants of Pain 1968 from original ».
- Melzack, Ronald, et Kenneth L. Casey. 1968. « Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model ». *The skin senses* 1: 423-43.
- Menétrey, D., A. Chaouch, D. Binder, et J. M. Besson. 1982. « The Origin of the Spinomesencephalic Tract in the Rat: An Anatomical Study Using the Retrograde Transport of Horseradish Peroxidase ». *The Journal of Comparative Neurology* 206 (2): 193-207. <https://doi.org/10.1002/cne.902060208>.
- Mense, S. 1993. « Nociception from Skeletal Muscle in Relation to Clinical Muscle Pain ». *Pain* 54 (3): 241-89. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90027-M](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90027-M).
- Michaelides, Athena, et Panagiotis Zis. 2019. « Depression, Anxiety and Acute Pain: Links and Management Challenges ». *Postgraduate Medicine* 131 (7): 438-44. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705>.
- Millan, Mark J. 2002. « Descending Control of Pain ». *Progress in Neurobiology* 66 (6): 355-474. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00009-6).
- Miller, Elaine T., et Dania M. Abu-Alhaja. 2019. « Cultural Influences on Pain Perception and Management ». *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses* 20 (3): 183-84. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.04.006>.
- Minson, C. T., L. T. Berry, et M. J. Joyner. 2001. « Nitric Oxide and Neurally Mediated Regulation of Skin Blood Flow during Local Heating ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 91 (4): 1619-26. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.4.1619>.
- Minson, Christopher T., Lacy A. Holowatz, Brett J. Wong, W. Larry Kenney, et Brad W. Wilkins. 2002a. « Decreased Nitric Oxide- and Axon Reflex-Mediated Cutaneous Vasodilation with Age during Local Heating ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 93 (5): 1644-49. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00229.2002>.
- . 2002b. « Decreased Nitric Oxide- and Axon Reflex-Mediated Cutaneous Vasodilation with Age during Local Heating ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 93 (5): 1644-49. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00229.2002>.
- Minut-Sorokhtina, O. P., et N. F. Glebova. 1976. « On the Vascular Component of the Peripheral Cold Reception ». *Progress in Brain Research* 43: 119-27. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64344-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64344-7).

- Mitchell, Laura A., Raymond A. R. MacDonald, et Eric E. Brodie. 2004. « Temperature and the Cold Pressor Test ». *The Journal of Pain* 5 (4): 233-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.03.004>.
- Mizeva, Irina, Elena Zharkikh, Viktor Dremin, Evgeny Zherebtsov, Irina Makovik, Elena Potapova, et Andrey Dunaev. 2018. « Spectral Analysis of the Blood Flow in the Foot Microvascular Bed during Thermal Testing in Patients with Diabetes Mellitus ». *Microvascular Research* 120 (novembre): 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.05.005>.
- Mlacak, Blaz. 2005. « [Evaluation of blood flow disturbances in type 2 diabetic patients by laser Doppler flowmetry] ». *Lijecnicki Vjesnik* 127 (9-10): 215-19.
- Monnier, L., et S. Halimi. 2019. « Diabétologie – 3ème édition ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 13 (4): 387. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30108-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30108-7).
- Monroe, Todd B., John C. Gore, Stephen P. Bruehl, Margaret M. Benningfield, Mary S. Dietrich, Li Min Chen, Paul Newhouse, et al. 2015. « Sex differences in psychophysical and neurophysiological responses to pain in older adults: a cross-sectional study ». *Biology of Sex Differences* 6 (novembre): 25. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0041-y>.
- Montell, C., et G. M. Rubin. 1989. « Molecular Characterization of the Drosophila Trp Locus: A Putative Integral Membrane Protein Required for Phototransduction ». *Neuron* 2 (4): 1313-23. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-x).
- Montero, David, Guillaume Walther, Antonia Pérez-Martin, Nestor Vicente-Salar, Enrique Roche, et Agnès Vinet. 2013. « Vascular Smooth Muscle Function in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Diabetologia* 56 (10): 2122-33. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2974-1>.
- Moont, Ruth, Yonatan Crispel, Rina Lev, Dorit Pud, et David Yarnitsky. 2011. « Temporal Changes in Cortical Activation during Conditioned Pain Modulation (CPM), a LORETA Study ». *Pain* 152 (7): 1469-77. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.036>.
- Moore, Carlene, Rupali Gupta, Sven-Eric Jordt, Yong Chen, et Wolfgang B. Liedtke. 2017. « Regulation of Pain and Itch by TRP Channels ». *Neuroscience Bulletin* 34 (1): 120-42. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0200-8>.
- Moore, P. K., A. O. Oluyomi, R. C. Babbedge, P. Wallace, et S. L. Hart. 1991. « L-NG-Nitro Arginine Methyl Ester Exhibits Antinociceptive Activity in the Mouse ». *British Journal of Pharmacology* 102 (1): 198-202. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12153.x>.
- Moriarty, Orla, et David P. Finn. 2014. « Cognition and Pain ». *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8 (2): 130-36. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000054>.
- Morley, G. K., A. D. Mooradian, A. S. Levine, et J. E. Morley. 1984. « Mechanism of Pain in Diabetic Peripheral Neuropathy. Effect of Glucose on Pain Perception in Humans ». *The American Journal of Medicine* 77 (1): 79-82. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90439-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90439-x).
- Mücke, M., H. Cuhls, L. Radbruch, R. Baron, C. Maier, T. Tölle, R.-D. Treede, et R. Rolke. 2021. « Quantitative Sensory Testing (QST). English Version ». *Schmerz (Berlin, Germany)* 35 (Suppl 3): 153-60. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2>.
- Muller, Matthew D., Jessica L. Mast, Hardikkumar Patel, et Lawrence I. Sinoway. 2013. « Cardiac mechanics are impaired during fatiguing exercise and cold pressor test in healthy older adults ». *Journal of Applied Physiology* 114 (2): 186-94. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01165.2012>.
- Munce, Thayne A., et W. Larry Kenney. 2003. « Age-Specific Modification of Local Cutaneous Vasodilation by Capsaicin-Sensitive Primary Afferents ». *Journal of Applied*

- Physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 95 (3): 1016-24. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00934.2002>.
- Münzel, Thomas, Andreas Daiber, Volker Ullrich, et Alexander Mülsch. 2005. « Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (8): 1551-57. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168896.64927.bb>.
- Myers CD, Robinson ME, Riley JL 3rd, Sheffield D. Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report. *Psychosom Med.* 2001 Jul-Aug;63(4):545-50. doi: 10.1097/00006842-200107000-00004. PMID: 11485107.
- Nagasaka, T., K. Hirata, T. Nunomura, et M. Cabanac. 1987. « The Effect of Local Heating on Blood Flow in the Finger and the Forearm Skin ». *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 65 (6): 1329-32. <https://doi.org/10.1139/y87-210>.
- Namer, B. 2010. « Age Related Changes in Human C-Fiber Function ». *Neuroscience Letters* 470 (3): 185-87. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.023>.
- Namer, B., B. Barta, K. Ørstavik, R. Schmidt, R. Carr, M. Schmelz, et H. O. Handwerker. 2009. « Microneurographic Assessment of C-Fibre Function in Aged Healthy Subjects ». *The Journal of Physiology* 587 (2): 419-28. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.162941>.
- Neri, M., et E. Agazzani. 1984. « Aging and Right-Left Asymmetry in Experimental Pain Measurement ». *Pain* 19 (1): 43-48. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90063-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(84)90063-0).
- Neziri, Alban Y., Michele Curatolo, Eveline Nüesch, Pasquale Scaramozzino, Ole K. Andersen, Lars Arendt-Nielsen, et Peter Jüni. 2011. « Factor Analysis of Responses to Thermal, Electrical, and Mechanical Painful Stimuli Supports the Importance of Multi-Modal Pain Assessment ». *Pain* 152 (5): 1146-55. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.047>.
- Nilius, Bernd, Grzegorz Owsianik, Thomas Voets, et John A. Peters. 2007. « Transient Receptor Potential Cation Channels in Disease ». *Physiological Reviews* 87 (1): 165-217. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2006>.
- Nilsson, Henrik, Marcus Larsson, Gert E. Nilsson, et Tomas Strömberg. 2002. « Photon Pathlength Determination Based on Spatially Resolved Diffuse Reflectance ». *Journal of Biomedical Optics* 7 (3): 478-85. <https://doi.org/10.1117/1.1482378>.
- Noma, Kensuke, Naotsugu Oyama, et James K. Liao. 2006. « Physiological Role of ROCKs in the Cardiovascular System ». *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 290 (3): C661-668. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00459.2005>.
- Ochoa, J., et W. G. Mair. 1969. « The Normal Sural Nerve in Man. I. Ultrastructure and Numbers of Fibres and Cells ». *Acta Neuropathologica* 13 (3): 197-216. <https://doi.org/10.1007/BF00690642>.
- Odland, G., et R. Ross. 1968. « Human Wound Repair. I. Epidermal Regeneration ». *The Journal of Cell Biology* 39 (1): 135-51. <https://doi.org/10.1083/jcb.39.1.135>.
- Ong, Wei-Yi, Christian S. Stohler, et Deron R. Herr. 2019. « Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing ». *Molecular Neurobiology* 56 (2): 1137-66. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>.
- Oomen, P. H. N., G. D. Kant, R. P. F. Dullaart, W. D. Reitsma, et A. J. Smit. 2002. « Acute Hyperglycemia and Hyperinsulinemia Enhance Vasodilatation in Type 1 Diabetes Mellitus without Increasing Capillary Permeability and Inducing Endothelial Dysfunction ». *Microvascular Research* 63 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1006/mvre.2001.2347>.
- Orasanu, Gabriela, et Jorge Plutzky. 2009. « The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease ». *Journal of the American College of Cardiology* 53 (5 Suppl): S35-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>.

- Ossipov, Michael H., Gregory O. Dussor, et Frank Porreca. 2010. « Central Modulation of Pain ». *The Journal of Clinical Investigation* 120 (11): 3779-87. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>.
- Ossipov, Michael H., Kozo Morimura, et Frank Porreca. 2014. « Descending Pain Modulation and Chronification of Pain ». *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8 (2): 143-51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>.
- Pablo Huidobro-Toro, J., et M. Verónica Donoso. 2004. « Sympathetic Co-Transmission: The Coordinated Action of ATP and Noradrenaline and Their Modulation by Neuropeptide Y in Human Vascular Neuroeffector Junctions ». *European Journal of Pharmacology* 500 (1-3): 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.008>.
- Palmer, R. M., D. S. Ashton, et S. Moncada. 1988. « Vascular Endothelial Cells Synthesize Nitric Oxide from L-Arginine ». *Nature* 333 (6174): 664-66. <https://doi.org/10.1038/333664a0>.
- Paneni, Francesco, Joshua A. Beckman, Mark A. Creager, et Francesco Cosentino. 2013a. « Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I ». *European Heart Journal* 34 (31): 2436-43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh149>.
- . 2013b. « Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I ». *European Heart Journal* 34 (31): 2436-43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh149>.
- Patapoutian, Ardem, Andrea M. Peier, Gina M. Story, et Veena Viswanath. 2003. « ThermoTRP Channels and beyond: Mechanisms of Temperature Sensation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 4 (7): 529-39. <https://doi.org/10.1038/nrn1141>.
- Pérgola, P. E., D. L. Kellogg, J. M. Johnson, W. A. Kosiba, et D. E. Solomon. 1993. « Role of Sympathetic Nerves in the Vascular Effects of Local Temperature in Human Forearm Skin ». *The American Journal of Physiology* 265 (3 Pt 2): H785-792. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.3.H785>.
- Petrini, Laura, Susan Tomczak Matthiesen, et Lars Arendt-Nielsen. 2015. « The Effect of Age and Gender on Pressure Pain Thresholds and Suprathreshold Stimuli ». *Perception* 44 (5): 587-96. <https://doi.org/10.1068/p7847>.
- Petropoulos, Ioannis N., Maryam Ferdousi, Andrew Marshall, Uazman Alam, Georgios Ponirakis, Shazli Azmi, Hassan Fadavi, Nathan Efron, Mitra Tavakoli, et Rayaz A. Malik. 2015. « The Inferior Whorl For Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy Using Corneal Confocal Microscopy ». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56 (4): 2498-2504. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15919>.
- Petrovic, Predrag, Eija Kalso, Karl Magnus Petersson, et Martin Ingvar. 2002. « Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network ». *Science (New York, N.Y.)* 295 (5560): 1737-40. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>.
- Peyron, R., L. García-Larrea, M. C. Grégoire, N. Costes, P. Convers, F. Lavenne, F. Mauguière, D. Michel, et B. Laurent. 1999. « Haemodynamic Brain Responses to Acute Pain in Humans: Sensory and Attentional Networks ». *Brain: A Journal of Neurology* 122 ( Pt 9) (septembre): 1765-80. <https://doi.org/10.1093/brain/122.9.1765>.
- Phelps, Elizabeth A., et Joseph E. LeDoux. 2005. « Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior ». *Neuron* 48 (2): 175-87. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>.
- Phillips, Jenny M., Nicole M. Parish, Tim Raine, Chris Bland, Yvonne Sawyer, Hugo De La Peña, et Anne Cooke. 2009. « Type 1 Diabetes Development Requires Both CD4+ and CD8+ T Cells and Can Be Reversed by Non-Depleting Antibodies Targeting Both T Cell Populations ». *The Review of Diabetic Studies: RDS* 6 (2): 97-103. <https://doi.org/10.1900/RDS.2009.6.97>.

- Pickering, Gisèle, Didier Jourdan, Alain Eschalier, et Claude Dubray. 2002. « Impact of Age, Gender and Cognitive Functioning on Pain Perception ». *Gerontology* 48 (2): 112-18. <https://doi.org/10.1159/000048937>.
- Ploner, M., H. J. Freund, et A. Schnitzler. 1999. « Pain Affect without Pain Sensation in a Patient with a Postcentral Lesion ». *Pain* 81 (1-2): 211-14. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00012-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00012-3).
- Poirot, Olivier, Temugin Berta, Isabelle Decosterd, et Stephan Kellenberger. 2006. « Distinct ASIC Currents Are Expressed in Rat Putative Nociceptors and Are Modulated by Nerve Injury ». *The Journal of Physiology* 576 (Pt 1): 215-34. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.113035>.
- Price, D. D. 2000. « Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain ». *Science (New York, N.Y.)* 288 (5472): 1769-72. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>.
- Pud, Dorit, Yael Golan, et Rivka Pesta. 2009. « Hand Dominancy--a Feature Affecting Sensitivity to Pain ». *Neuroscience Letters* 467 (3): 237-40. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.048>.
- Quiton, Raimi L., Steven R. Roys, Jiachen Zhuo, Michael L. Keaser, Rao P. Gullapalli, et Joel D. Greenspan. 2007. « Age-Related Changes in Nociceptive Processing in the Human Brain ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1097 (février): 175-78. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.024>.
- Ragé, Michael, Nathalie Van Acker, Michiel W. M. Knaapen, Maarten Timmers, Johannes Streffer, Michel P. Hermans, Christian Sindic, Theo Meert, et Léon Plaghki. 2011. « Asymptomatic Small Fiber Neuropathy in Diabetes Mellitus: Investigations with Intraepidermal Nerve Fiber Density, Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials ». *Journal of Neurology* 258 (10): 1852-64. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6031-z>.
- Ragot, Hélène. 2016. « Rôle de la voie de signalisation de Notch3 dans le myocarde adulte ».
- Rainville, P., G. H. Duncan, D. D. Price, B. Carrier, et M. C. Bushnell. 1997. « Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate but Not Somatosensory Cortex ». *Science (New York, N.Y.)* 277 (5328): 968-71. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>.
- Rainville, P., J. S. Feine, M. C. Bushnell, et G. H. Duncan. 1992. « A Psychophysical Comparison of Sensory and Affective Responses to Four Modalities of Experimental Pain ». *Somatosensory & Motor Research* 9 (4): 265-77. <https://doi.org/10.3109/08990229209144776>.
- Randich, A., et W. Maixner. 1984. « Interactions between Cardiovascular and Pain Regulatory Systems ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 8 (3): 343-67. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(84\)90057-5](https://doi.org/10.1016/0149-7634(84)90057-5).
- Raputova, Jana, Aneta Rajdova, Jan Vollert, Iva Srotova, Cora Rebhorn, Nurcan Üçeyler, Frank Birklein, Claudia Sommer, Eva Vlckova, et Josef Bednarik. 2022. « Continuum of Sensory Profiles in Diabetes Mellitus Patients with and without Neuropathy and Pain ». *European Journal of Pain (London, England)* 26 (10): 2198-2212. <https://doi.org/10.1002/ejp.2034>.
- Rayman, G., A. Hassan, et J. E. Tooke. 1986. « Blood Flow in the Skin of the Foot Related to Posture in Diabetes Mellitus ». *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 292 (6513): 87-90. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6513.87>.
- Raz, Naftali, Ulman Lindenberger, Karen M. Rodrigue, Kristen M. Kennedy, Denise Head, Adrienne Williamson, Cheryl Dahle, Denis Gerstorff, et James D. Acker. 2005. « Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 15 (11): 1676-89. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>.

- Rendell, M., T. Bergman, G. O'Donnell, E. Drobny, J. Borgos, et R. F. Bonner. 1989. « Microvascular Blood Flow, Volume, and Velocity Measured by Laser Doppler Techniques in IDDM ». *Diabetes* 38 (7): 819-24. <https://doi.org/10.2337/diab.38.7.819>.
- Reynolds, D. V. 1969. « Surgery in the Rat during Electrical Analgesia Induced by Focal Brain Stimulation ». *Science (New York, N.Y.)* 164 (3878): 444-45. <https://doi.org/10.1126/science.164.3878.444>.
- Rhudy, Jamie L., et Mary W. Meagher. 2000. « Fear and Anxiety: Divergent Effects on Human Pain Thresholds ». *Pain* 84 (1): 65-75. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00183-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00183-9).
- Riley, Joseph L., Christopher D. King, Fong Wong, Roger B. Fillingim, et Andre P. Mauderli. 2010. « Lack of Endogenous Modulation and Reduced Decay of Prolonged Heat Pain in Older Adults ». *Pain* 150 (1): 153-60. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.020>.
- Rivard, A., J. E. Fabre, M. Silver, D. Chen, T. Murohara, M. Kearney, M. Magner, T. Asahara, et J. M. Isner. 1999. « Age-Dependent Impairment of Angiogenesis ». *Circulation* 99 (1): 111-20. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.1.111>.
- Rizzoni, D., E. Porteri, D. Guelfi, M. L. Muiesan, U. Valentini, A. Cimino, A. Girelli, et al. 2001. « Structural Alterations in Subcutaneous Small Arteries of Normotensive and Hypertensive Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus ». *Circulation* 103 (9): 1238-44. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1238>.
- Robert, H, J Casillas, M Iskandar, P Dathis, D Antoine, S Taha, V Didier, G Scaglioni, B Caillaux, et J Vanhoecke. 2004. « Le Score d'activité physique de Dijon : reproductibilité et corrélations avec l'aptitude physique de sujets sains âgés ». *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique* 47 (8): 546-54. [https://doi.org/10.1016/S0168-6054\(04\)00175-8](https://doi.org/10.1016/S0168-6054(04)00175-8).
- Roglic, Gojka, et Nigel Unwin. 2010. « Mortality Attributable to Diabetes: Estimates for the Year 2010 ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 87 (1): 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.006>.
- Rolke, R., R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, -D. R. Treede, A. Beyer, A. Binder, et al. 2006. « Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized Protocol and Reference Values ». *Pain* 123 (3): 231-43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>.
- Romanovsky, Andrej A. 2007. « Thermoregulation: Some Concepts Have Changed. Functional Architecture of the Thermoregulatory System ». *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292 (1): R37-46. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006>.
- Roth, Gregory A, Degu Abate, Kalkidan Hassen Abate, Solomon M Abay, Cristiana Abbafati, Nooshin Abbasi, Hedayat Abbastabar, et al. 2018. « Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 ». *The Lancet* 392 (10159): 1736-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
- Roussel, R. 2011. « Histoire naturelle de la néphropathie diabétique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 5 (mars): S8-13. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70053-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70053-0).
- Roustit, M., S. Blaise, C. Millet, et J. L. Cracowski. 2010. « Reproducibility and Methodological Issues of Skin Post-Occlusive and Thermal Hyperemia Assessed by Single-Point Laser Doppler Flowmetry ». *Microvascular Research* 79 (2): 102-8. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.01.001>.
- Roustit, Matthieu, et Jean-Luc Cracowski. 2013. « Assessment of Endothelial and Neurovascular Function in Human Skin Microcirculation ». *Trends in Pharmacological Sciences* 34 (7): 373-84. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.05.007>.

- Roy, Mathieu, Isabelle Peretz, et Pierre Rainville. 2008. « Emotional Valence Contributes to Music-Induced Analgesia ». *Pain* 134 (1-2): 140-47. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.003>.
- Royal, Perrine, Alba Andres-Bilbe, Pablo Ávalos Prado, Clément Verkest, Brigitte Wdziekonski, Sébastien Schaub, Anne Baron, et al. 2019. « Migraine-Associated TRESK Mutations Increase Neuronal Excitability through Alternative Translation Initiation and Inhibition of TREK ». *Neuron* 101 (2): 232-245.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.039>.
- Ruscheweyh, Ruth, Annette Kreuzsch, Christoph Albers, Jens Sommer, et Martin Marziniak. 2011. « The Effect of Distraction Strategies on Pain Perception and the Nociceptive Flexor Reflex (RIII Reflex) ». *Pain* 152 (11): 2662-71. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.016>.
- Russo, Antonio, Marcello Silvestro, Francesca Trojsi, Alvino Bisecco, Rosa De Micco, Giuseppina Caiazzo, Federica Di Nardo, Fabrizio Esposito, Alessandro Tessitore, et Gioacchino Tedeschi. 2020. « Cognitive Networks Disarrangement in Patients With Migraine Predicts Cutaneous Allodynia ». *Headache* 60 (7): 1228-43. <https://doi.org/10.1111/head.13860>.
- Sagawa, S., K. Shiraki, M. K. Yousef, et K. Miki. 1988. « Sweating and Cardiovascular Responses of Aged Men to Heat Exposure ». *Journal of Gerontology* 43 (1): M1-8. <https://doi.org/10.1093/geronj/43.1.m1>.
- Savage, M. V., G. L. Brengelmann, A. M. Buchan, et P. R. Freund. 1990. « Cystic Fibrosis, Vasoactive Intestinal Polypeptide, and Active Cutaneous Vasodilation ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 69 (6): 2149-54. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.6.2149>.
- Sawabe, Motoji. 2010. « Vascular Aging: From Molecular Mechanism to Clinical Significance ». *Geriatrics & Gerontology International* 10 Suppl 1 (juillet): S213-220. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00603.x>.
- Sayin, Nihat, Necip Kara, et Gökhan Pekel. 2015. « Ocular complications of diabetes mellitus ». *World Journal of Diabetes* 6 (1): 92-108. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>.
- Schaaf, Marieke E. van der, Floris P. De Lange, Iris C. Schmits, Dirk E. M. Geurts, Karin Roelofs, Jos W. M. van der Meer, Ivan Toni, et Hans Knoop. 2017. « Prefrontal Structure Varies as a Function of Pain Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome ». *Biological Psychiatry* 81 (4): 358-65. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.016>.
- Schellenberg, Elizabeth Sumamo, Donna M. Dryden, Ben Vandermeer, Christine Ha, et Christina Korownyk. 2013. « Lifestyle Interventions for Patients with and at Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Annals of Internal Medicine* 159 (8): 543-51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007>.
- Schepers, Raf J., et Matthias Ringkamp. 2010. « Thermoreceptors and Thermosensitive Afferents ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34 (2): 177-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.003>.
- Schulze, Matthias B., et Frank B. Hu. 2005. « Primary Prevention of Diabetes: What Can Be Done and How Much Can Be Prevented? ». *Annual Review of Public Health* 26: 445-67. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144532>.
- Scott, Kevin, Zachary Simmons, et Milind J. Kothari. 2003. « A Comparison of Quantitative Sensory Testing with Skin Biopsy in Small Fiber Neuropathy ». *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 4 (3): 129-32. <https://doi.org/10.1097/00131402-200303000-00006>.

- Serrao, Mariano, Paolo Rossi, Giorgio Sandrini, Leoluca Parisi, Giuseppe Amadio Amabile, Giuseppe Nappi, et Francesco Pierelli. 2004. « Effects of Diffuse Noxious Inhibitory Controls on Temporal Summation of the RIII Reflex in Humans ». *Pain* 112 (3): 353-60. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.018>.
- Shapiro, Arthur K., et Elaine Shapiro. 1997. « The placebo: Is it much ado about nothing? » In *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*, 12-36. Cambridge, MA, US: Harvard University Press.
- Sharma, M., M. Kumar, et D. Dutta. 2020. « Hydroxychloroquine in Diabetes and Dyslipidaemia: Primum Non Nocere ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 37 (8): 1404-5. <https://doi.org/10.1111/dme.14144>.
- Sherrington, Charles S. 1906. *The integrative action of the nervous system*. The integrative action of the nervous system. New Haven, CT, US: Yale University Press. <https://doi.org/10.1037/13798-000>.
- Sierra-Silvestre, Eva, Mari Somerville, Leanne Bisset, et Michel W. Coppieters. 2020. « Altered Pain Processing in Patients with Type 1 and 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Pain Detection Thresholds and Pain Modulation Mechanisms ». *BMJ Open Diabetes Research & Care* 8 (1): e001566. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001566>.
- Simon, G. S., et W. L. Dewey. 1981. « Narcotics and Diabetes. I. The Effects of Streptozotocin-Induced Diabetes on the Antinociceptive Potency of Morphine ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 218 (2): 318-23.
- Singer, Tania, Ben Seymour, John O'Doherty, Holger Kaube, Raymond J. Dolan, et Chris D. Frith. 2004. « Empathy for Pain Involves the Affective but Not Sensory Components of Pain ». *Science (New York, N.Y.)* 303 (5661): 1157-62. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>.
- Sluka, Kathleen A., Margaret P. Price, Nicole M. Breese, Cheryl L. Stucky, John A. Wemmie, et Michael J. Welsh. 2003. « Chronic Hyperalgesia Induced by Repeated Acid Injections in Muscle Is Abolished by the Loss of ASIC3, but Not ASIC1 ». *Pain* 106 (3): 229-39. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00269-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00269-0).
- Smith, D. M. 1995. « Pressure Ulcers in the Nursing Home ». *Annals of Internal Medicine* 123 (6): 433-42. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-6-199509150-00008>.
- Sokolnicki, Lynn A., Shelly K. Roberts, Bradley W. Wilkins, Ananda Basu, et Nisha Charkoudian. 2007. « Contribution of Nitric Oxide to Cutaneous Microvascular Dilation in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 292 (1): E314-318. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00365.2006>.
- Sokolnicki, Lynn A., Nicholas A. Strom, Shelly K. Roberts, Shirley A. Kingsley-Berg, Ananda Basu, et Nisha Charkoudian. 2009. « Skin Blood Flow and Nitric Oxide during Body Heating in Type 2 Diabetes Mellitus ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 106 (2): 566-70. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91289.2008>.
- Somlyo, Avril V. 2007. « Cyclic GMP Regulation of Myosin Phosphatase: A New Piece for the Puzzle? » *Circulation Research* 101 (7): 645-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.161893>.
- Stacher, Georg, Thalia-Anthi Abatzi, Fritz Schulte, Christa Schneider, Giselheid Stacher-Janotta, Gabriele Gaupmann, Gerda Mittelbach, et Hermann Steinringer. 1988. « Naloxone Does Not Alter the Perception of Pain Induced by Electrical and Thermal Stimulation of the Skin in Healthy Humans ». *Pain* 34 (3): 271-76. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90122-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90122-4).

- Staud, Roland. 2013. « The Important Role of CNS Facilitation and Inhibition for Chronic Pain ». *International Journal of Clinical Rheumatology* 8 (6): 639-46. <https://doi.org/10.2217/ijr.13.57>.
- Stephens, D. P., N. Charkoudian, J. M. Benevento, J. M. Johnson, et J. L. Saumet. 2001. « The Influence of Topical Capsaicin on the Local Thermal Control of Skin Blood Flow in Humans ». *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 281 (3): R894-901. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.3.R894>.
- Stevens A, Batra A, Kötter I, Bartels M, Schwarz J. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res.* 2000 Dec 27;97(2-3):237-47. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00223-7. PMID: 11166094.
- Stewart, Julian M., Marvin S. Medow, Christopher T. Minson, et Indu Taneja. 2007. « Cutaneous Neuronal Nitric Oxide Is Specifically Decreased in Postural Tachycardia Syndrome ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 293 (4): H2161-2167. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00600.2007>.
- Stoyneva, Z., I. Velcheva, N. Antonova, et E. Titianova. 2017. « Microvascular Reactivity to Thermal Stimulation in Patients with Diabetes Mellitus and Polyneuropathy ». *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 65 (1): 67-75. <https://doi.org/10.3233/CH-15107>.
- Strom, Nicholas A., Jessica R. Sawyer, Shelly K. Roberts, Shirley M. Kingsley-Berg, et Nisha Charkoudian. 2010. « Local Sensory Nerve Control of Skin Blood Flow during Local Warming in Type 2 Diabetes Mellitus ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 108 (2): 293-97. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01077.2009>.
- Stücker, M., J. Steinberg, U. Memmel, A. Avermaete, K. Hoffmann, et P. Altmeyer. 2001. « Differences in the Two-Dimensionally Measured Laser Doppler Flow at Different Skin Localisations ». *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 14 (1): 44-51. <https://doi.org/10.1159/000056333>.
- Stumvoll, Michael, Barry J. Goldstein, et Timon W. van Haften. 2005. « Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy ». *Lancet (London, England)* 365 (9467): 1333-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X).
- Sugiura, Takeshi, Khoa Dang, Kenneth Lamb, Klaus Bielefeldt, et G. F. Gebhart. 2005. « Acid-Sensing Properties in Rat Gastric Sensory Neurons from Normal and Ulcerated Stomach ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (10): 2617-27. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2894-04.2005>.
- Suzuki, Chieko, Tomoya Kon, Yukihiisa Funamizu, Tatsuya Ueno, Rie Haga, Haruo Nishijima, Akira Arai, Masahiko Tomiyama, et Masayuki Baba. 2016. « Elevated Pain Threshold in Patients with Asymptomatic Diabetic Neuropathy: An Intraepidermal Electrical Stimulation Study ». *Muscle & Nerve* 54 (1): 146-49. <https://doi.org/10.1002/mus.25158>.
- Tabachnick, Barbara. 2007. *Experimental Designs Using ANOVA*.
- Talbot, Jeanne D., Gary H. Duncan, et Catherine M. Bushnell. 1989. « Effects of Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNICs) on the Sensory-Discriminative Dimension of Pain Perception ». *Pain* 36 (2): 231-38. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90028-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90028-6).
- Talbot, Jeanne D., Gary H. Duncan, Catherine M. Bushnell, et Martin Boyer. 1987. « Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNICs): Psychophysical Evidence in Man for Intersegmental Suppression of Noxious Heat Perception by Cold Pressor Pain ». *Pain* 30 (2): 221-32. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91078-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91078-5).
- Taylor, P. K. 1984. « Non-Linear Effects of Age on Nerve Conduction in Adults ». *Journal of the Neurological Sciences* 66 (2-3): 223-34. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(84\)90011-x](https://doi.org/10.1016/0022-510x(84)90011-x).

- Telli, Orcin, et Ugur Cavlak. 2006. « Measuring the Pain Threshold and Tolerance Using Electrical Stimulation in Patients with Type II Diabetes Mellitus ». *Journal of Diabetes and Its Complications* 20 (5): 308-16. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.07.004>.
- Tesarz, J., A. Gerhardt, et W. Eich. 2018. « [Influence of early childhood stress exposure and traumatic life events on pain perception] ». *Schmerz (Berlin, Germany)* 32 (4): 243-49. <https://doi.org/10.1007/s00482-018-0301-y>.
- Tesfaye, Solomon, Andrew J. M. Boulton, Peter J. Dyck, Roy Freeman, Michael Horowitz, Peter Kempler, Giuseppe Lauria, et al. 2010. « Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments ». *Diabetes Care* 33 (10): 2285-93. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Tew, G. A., J. M. Saxton, et G. J. Hodges. 2012. « Exercise Training and the Control of Skin Blood Flow in Older Adults ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 16 (3): 237-41. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0156-8>.
- Tew, Garry A., Keith P. George, N. Tim Cable, et Gary J. Hodges. 2012. « Endurance Exercise Training Enhances Cutaneous Microvascular Reactivity in Post-Menopausal Women ». *Microvascular Research* 83 (2): 223-28. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2011.09.002>.
- Tew, Garry A., Markos Klonizakis, James Moss, Alan D. Ruddock, John M. Saxton, et Gary J. Hodges. 2011. « Role of Sensory Nerves in the Rapid Cutaneous Vasodilator Response to Local Heating in Young and Older Endurance-Trained and Untrained Men ». *Experimental Physiology* 96 (2): 163-70. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.055434>.
- Tew, Garry A., John M. Saxton, Markos Klonizakis, James Moss, Alan D. Ruddock, et Gary J. Hodges. 2011. « Aging and Aerobic Fitness Affect the Contribution of Noradrenergic Sympathetic Nerves to the Rapid Cutaneous Vasodilator Response to Local Heating ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 110 (5): 1264-70. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01423.2010>.
- Themistocleous, Andreas C., Juan D. Ramirez, Pallai R. Shillo, Jonathan G. Lees, Dinesh Selvarajah, Christine Orengo, Solomon Tesfaye, Andrew S. C. Rice, et David L. H. Bennett. 2016. « The Pain in Neuropathy Study (PiNS): A Cross-Sectional Observational Study Determining the Somatosensory Phenotype of Painful and Painless Diabetic Neuropathy ». *PAIN* 157 (5): 1132. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>.
- Thompson, Caitlin S., Lacy A. Holowatz, et W. Larry Kenney. 2005. « Attenuated Noradrenergic Sensitivity during Local Cooling in Aged Human Skin ». *The Journal of Physiology* 564 (Pt 1): 313-19. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.080788>.
- Thompson-Torgerson, Caitlin S., Lacy A. Holowatz, Nicholas A. Flavahan, et W. Larry Kenney. 2007. « Rho Kinase-Mediated Local Cold-Induced Cutaneous Vasoconstriction Is Augmented in Aged Human Skin ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 293 (1): H30-36. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00152.2007>.
- Tölle, T. R., T. Kaufmann, T. Siessmeier, S. Lautenbacher, A. Berthele, F. Munz, W. Zieglgänsberger, et al. 1999. « Region-Specific Encoding of Sensory and Affective Components of Pain in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Correlation Analysis ». *Annals of Neurology* 45 (1): 40-47. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199901\)45:1<40::aid-art8>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199901)45:1<40::aid-art8>3.0.co;2-l).
- Tooke, J. E. 1995. « Microvascular Function in Human Diabetes. A Physiological Perspective ». *Diabetes* 44 (7): 721-26. <https://doi.org/10.2337/diab.44.7.721>.
- Torta, D. M., V. Legrain, A. Mouraux, et E. Valentini. 2017. « Attention to Pain! A Neurocognitive Perspective on Attentional Modulation of Pain in Neuroimaging

- Studies ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 89 (avril): 120-34. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.010>.
- Tousoulis, Dimitris, Anna-Maria Kampoli, Nikolaos Papageorgiou, Stavroula Papaioikonomou, Charalambos Antoniadis, et Christodoulos Stefanadis. 2009. « The Impact of Diabetes Mellitus on Coronary Artery Disease: New Therapeutic Approaches ». *Current Pharmaceutical Design* 15 (17): 2037-48. <https://doi.org/10.2174/138161209788453185>.
- Tousoulis, Dimitris, Anna-Maria Kampoli, et Christodoulos Stefanadis. 2012. « Diabetes Mellitus and Vascular Endothelial Dysfunction: Current Perspectives ». *Current Vascular Pharmacology* 10 (1): 19-32. <https://doi.org/10.2174/157016112798829797>.
- Tracey, Irene, et Patrick W. Mantyh. 2007. « The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation ». *Neuron* 55 (3): 377-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>.
- Traub, R. J., et L. M. Mendell. 1988. « The Spinal Projection of Individual Identified A-Delta- and C-Fibers ». *Journal of Neurophysiology* 59 (1): 41-55. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.59.1.41>.
- Truini, Andrea, Vincenza Spallone, Roberto Morganti, Stefano Tamburin, Giampietro Zanette, Angelo Schenone, Chiara De Michelis, et al. 2018. « A Cross-Sectional Study Investigating Frequency and Features of Definitely Diagnosed Diabetic Painful Polyneuropathy ». *Pain* 159 (12): 2658-66. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001378>.
- Tseng, Ming-Tsung, Ming-Chang Chiang, Kong Yazhuo, Chi-Chao Chao, Wen-Yih I. Tseng, et Sung-Tsang Hsieh. 2013. « Effect of Aging on the Cerebral Processing of Thermal Pain in the Human Brain ». *Pain* 154 (10): 2120-29. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.041>.
- Tsuchida, Y. 1993. « The Effect of Aging and Arteriosclerosis on Human Skin Blood Flow ». *Journal of Dermatological Science* 5 (3): 175-81. [https://doi.org/10.1016/0923-1811\(93\)90764-g](https://doi.org/10.1016/0923-1811(93)90764-g).
- Tu, Yiheng, Minyoung Jung, Randy L. Gollub, Vitaly Napadow, Jessica Gerber, Ana Ortiz, Courtney Lang, et al. 2019. « Abnormal Medial Prefrontal Cortex Functional Connectivity and Its Association with Clinical Symptoms in Chronic Low Back Pain ». *Pain* 160 (6): 1308-18. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001507>.
- Usunoff, K. G., A. Popratiloff, O. Schmitt, et A. Wree. 2006. « Functional Neuroanatomy of Pain ». *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology* 184: 1-115.
- Utkan, Tijen, Sahin Yildirim, Yusuf Sarioglu, Fűrüzan Yildiz, et Kemal Yildirim. 2002. « Aging Impairs Nitric Oxide-Mediated Relaxant Responses of Rabbit Corporal Smooth Muscle ». *Nitric Oxide: Biology and Chemistry* 6 (3): 342-46. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0422>.
- Valensi, P., R. N. Sachs, B. Harfouche, B. Lormeau, J. Paries, E. Cosson, F. Paycha, M. Leutenegger, et J. R. Attali. 2001. « Predictive Value of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients with or without Silent Myocardial Ischemia ». *Diabetes Care* 24 (2): 339-43. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.339>.
- Valet, Michael, Till Sprenger, Henning Boecker, Frode Willoch, Ernst Rummeny, Bastian Conrad, Peter Erhard, et Thomas R. Tolle. 2004. « Distraction Modulates Connectivity of the Cingulo-Frontal Cortex and the Midbrain during Pain--an FMRI Analysis ». *Pain* 109 (3): 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.02.033>.
- Vane, J. R., E. E. Anggård, et R. M. Botting. 1990. « Regulatory Functions of the Vascular Endothelium ». *The New England Journal of Medicine* 323 (1): 27-36. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230106>.

- Vase, Lene, et Karolina Wartolowska. 2019. « Pain, Placebo, and Test of Treatment Efficacy: A Narrative Review ». *British Journal of Anaesthesia* 123 (2): e254-62. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.040>.
- Verdú, E., D. Ceballos, J. J. Vilches, et X. Navarro. 2000. « Influence of Aging on Peripheral Nerve Function and Regeneration ». *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS* 5 (4): 191-208. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2000.00026.x>.
- Verhoeven, Katrien, Stefaan Van Damme, Christopher Eccleston, Dimitri M. L. Van Ryckeghem, Valéry Legrain, et Geert Crombez. 2011. « Distraction from Pain and Executive Functioning: An Experimental Investigation of the Role of Inhibition, Task Switching and Working Memory ». *European Journal of Pain (London, England)* 15 (8): 866-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.01.009>.
- Veves, A., C. M. Akbari, J. Primavera, V. M. Donaghue, D. Zacharoulis, J. S. Chrzan, U. DeGirolami, F. W. LoGerfo, et R. Freeman. 1998. « Endothelial Dysfunction and the Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthetase in Diabetic Neuropathy, Vascular Disease, and Foot Ulceration ». *Diabetes* 47 (3): 457-63. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.3.457>.
- Villanueva, L., et D. Le Bars. 1995. « The Activation of Bulbo-Spinal Controls by Peripheral Nociceptive Inputs: Diffuse Noxious Inhibitory Controls ». *Biological Research* 28 (1): 113-25.
- Villemure, Chantal, et Catherine M. Bushnell. 2002. « Cognitive Modulation of Pain: How Do Attention and Emotion Influence Pain Processing? ». *Pain* 95 (3): 195-99. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6).
- Vincent, Andrea M., John M. Hayes, Lisa L. McLean, Anuradha Vivekanandan-Giri, Subramaniam Pennathur, et Eva L. Feldman. 2009. « Dyslipidemia-Induced Neuropathy in Mice: The Role of OxLDL/LOX-1 ». *Diabetes* 58 (10): 2376-85. <https://doi.org/10.2337/db09-0047>.
- Vinik, Aaron I., Marie-Laure Nevoret, Carolina Casellini, et Henri Parson. 2013. « Diabetic Neuropathy ». *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 42 (4): 747-87. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.06.001>.
- Wager, Tor D., James K. Rilling, Edward E. Smith, Alex Sokolik, Kenneth L. Casey, Richard J. Davidson, Stephen M. Kosslyn, Robert M. Rose, et Jonathan D. Cohen. 2004. « Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain ». *Science (New York, N.Y.)* 303 (5661): 1162-67. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>.
- Walder, Roxanne Y., Lynn A. Rasmussen, Jon D. Rainier, Alan R. Light, John A. Wemmie, et Kathleen A. Sluka. 2010. « ASIC1 and ASIC3 Play Different Roles in the Development of Hyperalgesia after Inflammatory Muscle Injury ». *The Journal of Pain* 11 (3): 210-18. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.07.004>.
- Waldmann, R., G. Champigny, F. Bassilana, C. Heurteaux, et M. Lazdunski. 1997. « A Proton-Gated Cation Channel Involved in Acid-Sensing ». *Nature* 386 (6621): 173-77. <https://doi.org/10.1038/386173a0>.
- Walhovd, Kristine B., Lars T. Westlye, Inge Amlien, Thomas Espeseth, Ivar Reinvang, Naftali Raz, Ingrid Agartz, et al. 2011. « Consistent Neuroanatomical Age-Related Volume Differences across Multiple Samples ». *Neurobiology of Aging* 32 (5): 916-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.013>.
- Walsh, N. E., L. Schoenfeld, S. Ramamurthy, et J. Hoffman. 1989. « Normative Model for Cold Pressor Test ». *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 68 (1): 6-11. <https://doi.org/10.1097/00002060-198902000-00003>.

- Wang, Hong, et Jan Siemens. 2015. « TRP Ion Channels in Thermosensation, Thermoregulation and Metabolism ». *Temperature (Austin, Tex.)* 2 (2): 178-87. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1040604>.
- Wang, Shuying, Brian M. Davis, Melissa Zwick, Stephen G. Waxman, et Kathryn M. Albers. 2006. « Reduced Thermal Sensitivity and Nav1.8 and TRPV1 Channel Expression in Sensory Neurons of Aged Mice ». *Neurobiology of Aging* 27 (6): 895-903. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.04.009>.
- Washington, Lindy L., Stephen J. Gibson, et Robert D. Helme. 2000. « Age-Related Differences in the Endogenous Analgesic Response to Repeated Cold Water Immersion in Human Volunteers ». *Pain* 89 (1): 89-96. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00352-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00352-3).
- Wass, John, Wiebke Arlt, Robert Semple, John Wass, Wiebke Arlt, et Robert Semple, éd. 2022. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3e*. Third Edition, Third Edition. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Watson, Alison, Wael El-Dereby, Gian Domenico Iannetti, Donna Lloyd, Irene Tracey, Brent A. Vogt, Valerie Nadeau, et Anthony K. P. Jones. 2009. « Placebo Conditioning and Placebo Analgesia Modulate a Common Brain Network during Pain Anticipation and Perception ». *Pain* 145 (1-2): 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.003>.
- Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, T. R. Cummins, et J. A. Black. 1999. « Sodium channels and pain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (14): 7635-39. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7635>.
- Waxman, Stephen G., et Gerald W. Zamponi. 2014. « Regulating Excitability of Peripheral Afferents: Emerging Ion Channel Targets ». *Nature Neuroscience* 17 (2): 153-63. <https://doi.org/10.1038/nn.3602>.
- Wenger, C. B., L. A. Stephenson, et M. A. Durkin. 1986. « Effect of Nerve Block on Response of Forearm Blood Flow to Local Temperature ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 61 (1): 227-32. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.61.1.227>.
- Wienemann, Tobias, et Ernst A. Chantelau. 2012. « The Diagnostic Value of Measuring Pressure Pain Perception in Patients with Diabetes Mellitus ». *Swiss Medical Weekly* 142: w13682. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13682>.
- Willer, J. C., D. Bouhassira, et D. Le Bars. 1999. « [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation] ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 29 (5): 379-400. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(00\)87263-9](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(00)87263-9).
- Willer, J. C., T. De Broucker, et D. Le Bars. 1989. « Encoding of Nociceptive Thermal Stimuli by Diffuse Noxious Inhibitory Controls in Humans ». *Journal of Neurophysiology* 62 (5): 1028-38. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.5.1028>.
- Willer, J. C., A. Roby, et D. Le Bars. 1984. « Psychophysical and Electrophysiological Approaches to the Pain-Relieving Effects of Heterotopic Nociceptive Stimuli ». *Brain: A Journal of Neurology* 107 ( Pt 4) (décembre): 1095-1112. <https://doi.org/10.1093/brain/107.4.1095>.
- Willer, Jean Clau de. 1977. « Comparative Study of Perceived Pain and Nociceptive Flexion Reflex in Man ». *Pain* 3 (1): 69-80. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90036-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(77)90036-7).
- Willi, Carole, Patrick Bodenmann, William A. Ghali, Peter D. Faris, et Jacques Cornuz. 2007. « Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA* 298 (22): 2654-64. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2654>.
- Williamson, Amelia, et Barbara Hoggart. 2005. « Pain: A Review of Three Commonly Used Pain Rating Scales ». *Journal of Clinical Nursing* 14 (7): 798-804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>.

- Wolf, S. 1959. « The Pharmacology of Placebos ». *Pharmacological Reviews* 11 (décembre): 689-704.
- Wolf, S., et J. D. Hardy. 1941. « STUDIES ON PAIN. OBSERVATIONS ON PAIN DUE TO LOCAL COOLING AND ON FACTORS INVOLVED IN THE “COLD PRESSOR” EFFECT ». *The Journal of Clinical Investigation* 20 (5): 521-33. <https://doi.org/10.1172/JCI101245>.
- Wolinsky, H., D. Katz, R. Markle, J. Mills, S. Brem, et S. Wassertheil-Smoller. 1980. « Hydrolase Activities in the Rat Aorta. IV. Relation between Clearance Rates of Circulating 125I-Labeled Low-Density Lipoproteins and Levels of Tissue Hydrolase Activity ». *Circulation Research* 47 (3): 433-42. <https://doi.org/10.1161/01.res.47.3.433>.
- Wong, Brett J., et Sarah M. Fieger. 2010. « Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 (TRPV-1) Channels Contribute to Cutaneous Thermal Hyperaemia in Humans ». *The Journal of Physiology* 588 (Pt 21): 4317-26. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195511>.
- Wong, Brett J., et Christopher T. Minson. 2006. « Neurokinin-1 Receptor Desensitization Attenuates Cutaneous Active Vasodilatation in Humans ». *The Journal of Physiology* 577 (Pt 3): 1043-51. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112508>.
- Woodrow, K. M., G. D. Friedman, A. B. Siegelau, et M. F. Collen. 1972. « Pain Tolerance: Differences According to Age, Sex and Race ». *Psychosomatic Medicine* 34 (6): 548-56. <https://doi.org/10.1097/00006842-197211000-00007>.
- Woolf, Clifford J., et Qiufu Ma. 2007. « Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors ». *Neuron* 55 (3): 353-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016>.
- Wulsch, Thomas, Evelin Painsipp, Anaid Shahbazian, Martina Mitrovic, Martin Edelsbrunner, Michel Lazdunski, Rainer Waldmann, et Peter Holzer. 2008. « Deletion of the Acid-Sensing Ion Channel ASIC3 Prevents Gastritis-Induced Acid Hyperresponsiveness of the Stomach-Brainstem Axis ». *Pain* 134 (3): 245-53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.025>.
- Yaksh, Tony L., et Donna L. Hammond. 1982. « Peripheral and Central Substrates Involved in the Rostral Transmission of Nociceptive Information ». *PAIN* 13 (1): 1-85. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90067-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90067-7).
- Yamamoto, Yoshio, Taku Hatakeyama, et Kazuyuki Taniguchi. 2009. « Immunohistochemical Colocalization of TREK-1, TREK-2 and TRAAK with TRP Channels in the Trigeminal Ganglion Cells ». *Neuroscience Letters* 454 (2): 129-33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.069>.
- Yamazaki, Fumio, Ryoko Sone, Kun Zhao, Guy E. Alvarez, Wojciech A. Kosiba, et John M. Johnson. 2006. « Rate Dependency and Role of Nitric Oxide in the Vascular Response to Direct Cooling in Human Skin ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 100 (1): 42-50. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00139.2005>.
- Yau, Joanne W. Y., Sophie L. Rogers, Ryo Kawasaki, Ecosse L. Lamoureux, Jonathan W. Kowalski, Toke Bek, Shih-Jen Chen, et al. 2012. « Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy ». *Diabetes Care* 35 (3): 556-64. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>.
- Yazdanpanah, Leila, Morteza Nasiri, et Sara Adarvishi. 2015. « Literature review on the management of diabetic foot ulcer ». *World Journal of Diabetes* 6 (1): 37-53. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37>.
- Yilmaz, Ugur, Marcia A. Ciol, Richard E. Berger, et Claire C. Yang. 2010. « Sensory Perception Thresholds in Men with Chronic Pelvic Pain Syndrome ». *Urology* 75 (1): 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.08.013>.

- Yu, X. M., et S. Mense. 1990. « Response Properties and Descending Control of Rat Dorsal Horn Neurons with Deep Receptive Fields ». *Neuroscience* 39 (3): 823-31. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90265-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90265-6).
- Zheng, Z., S. J. Gibson, Z. Khalil, R. D. Helme, et J. M. McMeeken. 2000. « Age-Related Differences in the Time Course of Capsaicin-Induced Hyperalgesia ». *Pain* 85 (1-2): 51-58. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00247-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00247-x).
- Zhou, Shu, Olivier Després, Thierry Pebayle, et André Dufour. 2015. « Age-Related Decline in Cognitive Pain Modulation Induced by Distraction: Evidence From Event-Related Potentials ». *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 16 (9): 862-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.012>.
- Zhou, Shu, Ségolène Lithfous, Olivier Després, Thierry Pebayle, Xiaoying Bi, et André Dufour. 2020a. « Involvement of Frontal Functions in Pain Tolerance in Aging: Evidence From Neuropsychological Assessments and Gamma-Band Oscillations ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 12: 131. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00131>.
- . 2020b. « Involvement of Frontal Functions in Pain Tolerance in Aging: Evidence From Neuropsychological Assessments and Gamma-Band Oscillations ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 12: 131. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00131>.
- Ziegler, Dan, Peter Mayer, Klaus Wiefels, et Arnold F. Gries. 1988. « Assessment of Small and Large Fiber Function in Long-Term Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetic Patients with and without Painful Neuropathy ». *Pain* 34 (1): 1-10. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90175-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90175-3).
- Zubieta, Jon-Kar, Joshua A. Bueller, Lisa R. Jackson, David J. Scott, Yanjun Xu, Robert A. Koeppe, Thomas E. Nichols, et Christian S. Stohler. 2005. « Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on Mu-Opioid Receptors ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (34): 7754-62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>.

# Implication de la microcirculation cutanée locale dans les modifications de la perception et de la tolérance à la douleur associée au vieillissement

## Résumé

Les travaux portant sur les modifications sensorielles liées à l'âge ont démontré que le vieillissement s'accompagne de changements dans la perception de la douleur. Dans le cadre de cette thèse, nous proposons d'étudier l'implication de la microcirculation cutanée dans ces modifications, plus précisément dans les altérations de la tolérance à la douleur liées à l'âge. Parmi les processus microcirculatoires cutanés, nous nous concentrons sur la vasodilatation locale, reconnue pour être altérée avec l'âge. Nous avons comparé la tolérance à la douleur prolongée entre des participants jeunes et des sujets âgés, et avons mesuré le flux sanguin cutané local afin d'analyser la réponse vasodilatatrice locale sous-jacente. Les résultats ont révélé une corrélation entre la réponse vasodilatatrice locale et la tolérance à la douleur. En effet, il apparaît qu'une réduction de la réponse vasodilatatrice est observée chez les seniors, en particulier chez ceux qui ne parviennent pas à tolérer la douleur prolongée. Cette diminution de la réponse vasodilatatrice est également associée à des niveaux plus élevés de douleur perçue. Cette relation a également été explorée dans le contexte du diabète de type 2, une pathologie fréquemment observée chez les seniors et associée à des altérations vasculaires et à la perception de la douleur. Cependant, nos résultats ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la relation entre la vasodilatation et la résistance à la douleur dans cette pathologie.

Mots-clés : Vieillesse, Laser Doppler, Flux sanguin cutané local, Tolérance à la douleur, Douleur thermique, diabète de type 2.

## Résumé en anglais

Research into age-related sensory changes has shown that ageing is accompanied by changes in pain perception. In this thesis, we propose to study the involvement of cutaneous microcirculation in these changes, and more specifically in age-related alterations in pain tolerance. Among the cutaneous microcirculatory processes, we are focusing on local vasodilatation, which is known to be altered with age. We compared prolonged pain tolerance between young and elderly participants, and measured local skin blood flow to analyse the underlying local vasodilatory response. The results revealed a correlation between the local vasodilatory response and pain tolerance. Indeed, it appears that a reduction in the vasodilator response is observed in senior, particularly in those who are unable to tolerate prolonged pain. This reduction in vasodilator response is also associated with higher levels of perceived pain. This relationship has also been explored in the context of type 2 diabetes, a pathology frequently observed in the elderly and associated with vascular alterations and pain perception. However, our results do not confirm or refute the relationship between vasodilatation and pain resistance in this condition.

Keywords : Aging, Laser Doppler, Local skin blood flow, Pain tolerance, Thermal pain, type 2 diabetes.