

Université de Montréal

L'effet du vieillissement normal sur les mécanismes centraux de la régulation de la douleur

Par
Rafik Marouf

Département des neurosciences
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et
postdoctorales en vue de l'obtention du grade de Philosophiae
Doctor (Ph.D.) en neurosciences

Août 2015

© Rafik Marouf, 2015

Université de Montréal

Programme des Neurosciences

L'effet du vieillissement normal sur les mécanismes centraux de la régulation de la douleur

Par

Rafik Marouf

Membres du jury d'évaluation

Dr Pierre Rainville, Directeur de recherche	Université de Montréal
Dr Elaine Chapman, présidente du Jury	Université de Montréal
Dr Mathieu Piché, co-directeur de recherche	Université de Montréal
Dr Sylvie Hébert, évaluatrice interne	Université de Montréal
Dr Jason Steffener, évaluateur externe	Université de Concordia
Dr Jean-Pierre Gossard, représentant du doyen	Université de Montréal

Aout 2015

Les personnes vieillissantes doivent composer au quotidien avec des douleurs chroniques. Le but de ce travail est de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents qui contribueraient aux douleurs chroniques liées au vieillissement et par là, ouvrir un chemin vers de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) ont un rôle qui n'est pas des moindres dans le contrôle de la douleur. Des études expérimentales examinant l'effet analgésique de la contre stimulation hétérotopique nociceptive (HNCS), un protocole permettant de tester l'efficacité de ces CIDN, suggèrent que le recrutement des CIDN au sein de cette population était plus faible (i.e. moins d'inhibition) comparé à une population plus jeune. En revanche, les études examinant la sensibilisation centrale induite par sommation temporelle (TS) de la douleur rapportent des résultats mitigés. De plus, une composante importante influençant l'expérience de douleur, les ressources cognitives, dont l'inhibition cognitive, se voient aussi décliner avec l'âge. Premièrement, le recrutement des CIDN a été comparé entre des participants sains, jeunes et des plus âgés avec la HNCS, et le recrutement des mécanismes de sensibilisation centrale avec la TS. La stimulation électrique du nerf sural a été choisie pour permettre de quantifier la douleur, tout en prenant une mesure indicative de la nociception spinale qu'est le réflexe nociceptif spinal (R_{III}). Nos sujets ont aussi participé à une tâche cognitive (le Stroop), testant l'inhibition cognitive. Deuxièmement, l'efficacité des CIDN ainsi que de l'inhibition cognitive a été testée chez les jeunes et les aînés en imagerie par résonance magnétique (IRM), afin de vérifier la

relation entre ces deux mesures psychophysiques et l'épaisseur corticale des régions qui y sont impliquées ainsi que l'effet de l'âge sur celles-ci.

Les résultats suggèrent un moindre recrutement des CIDN chez les plus âgés lors de l'expérimentation de la HNCS. Également, les sujets âgés présentaient des capacités d'inhibitions cognitives plus faibles que les jeunes. En plus, une corrélation entre l'inhibition cognitive et la modulation du réflexe RIII par la HNCS a été mise en évidence. Pour l'expérience de TS, les résultats étaient comparables pour les deux groupes, suggérant que les mécanismes impliqués dans la régulation de la douleur ne subiraient pas l'effet de l'âge de la même manière. Pour l'étude de l'épaisseur corticale, on y trouve une diminution globale de l'épaisseur corticale liée à l'âge, mais aussi une corrélation de l'analgésie par la HNCS avec l'inhibition cognitive et également, une relation des deux avec l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal (OFC) latéral gauche, suggérant la possibilité d'une existence d'un réseau neuronal au moins partiellement commun du contrôle inhibiteur descendant sensoriel et cognitif.

Ce travail montre que l'effet de l'âge sur les mécanismes centraux de la régulation de la douleur est loin d'être uniforme. Également, il montre une corrélation entre la modulation endogène de la douleur et l'inhibition cognitive, ces deux processus seraient associés à une même région cérébrale. Ces résultats pourraient contribuer à identifier d'autres méthodes thérapeutiques, ouvrant ainsi une nouvelle avenue vers d'autres options dans la prise en charge des douleurs chroniques chez les personnes vieillissantes.

MOTS CLÉS : Vieillesse, douleur, modulation, cognition, contrôles inhibiteurs descendants, OFC.

Elderly have to deal daily with chronic pain. The diffuse inhibitory descending controls (DNIC) are much involved in the pain control. It was shown that the DNIC recruitment was lower in elderly than in young population, using the analgesic effect of the heterotopic noxious counter stimulation (HNCS), a protocol allowing testing the efficiency of the DNIC. However, the studies assessing the central sensitization by the temporal summation of pain after repetitive stimuli have reported mixed results, the effect of age is still unclear. In addition, there is an age-related decline of an important component, which has an influence on pain perception, the cognitive resources and especially the cognitive inhibition. The goal of this work is to understand the underlying mechanisms of the chronic pain related to the normal aging, which can lead to new therapeutic perspectives.

First, the recruitment of the CIDN was compared between healthy young and elderly participants using the HNCS, and the central sensitization was tested using TS. The sural nerve electric shock stimulation was chosen, because it allows us to have two measures, the pain rating and the nociceptive spinal reflex (R_{III}), an indicative measure of the nociception. Our participants were also invited to participate in a cognitive task (the Stroop), to assess the cognitive inhibition.

Second, the efficacy of the CIDN and the cognitive inhibition in elderly and young participants was tested, but this time in a magnetic resonance imaging session. We wanted to test the association between these two psychophysical measures, with the cortical thickness of the regions involved in these two processes, and the effect of normal aging on them.

The results have showed a less recruitment of the DNIC in elderly in the HNCS experiment. Also, the elderly have performed less than young in the cognitive inhibition. In addition, a correlation between the cognitive inhibition and the modulation of the RIII-reflex was found. For the TS experiment, no difference was shown between the two groups, suggesting that aging may affect differently the mechanisms involved in endogenous pain modulation. The morphometric study has showed a global diminution of the cortical thickness with aging. Furthermore, there was an association, between the HNCS analgesia and the performance in cognitive inhibition, and between these two processes and the cortical thickness of the left lateral OFC. These results suggest an eventual existence of at least a partial neuronal common network for the sensorial and cognitive descending inhibitory control.

This thesis has showed that the effect of normal aging on the central mechanisms of the pain regulation might be not uniform. Also, on one hand a correlation between the endogenous modulation of pain and cognitive inhibition was reported, and on the other hand that these two processes would be related to the same cortical area. Together, these findings would help to develop new therapeutic methods and offer more options to the management of pain in the elderly.

KEY WORDS : Aging, Pain, modulation, cognition, Diffuse noxious inhibitory control, OFC.

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	X
REMERCIEMENTS.....	XII
AVANT-PROPOS.....	XIII
PARTIE I – INTRODUCTION.....	1
LA DOULEUR - DEFINITION.....	2
LA DOULEUR - TRANSMISSION ET REGULATION.....	3
<i>Au niveau périphérique.....</i>	3
<i>Au niveau médullaire.....</i>	5
<i>Au niveau du tronc cérébral et du cortex.....</i>	7
LA DOULEUR - MODELES EXPERIMENTAUX D'ÉTUDE CHEZ L'HUMAIN.....	11
<i>Contre-stimulation hétérotopique nociceptive (HNCS).....</i>	11
<i>La Sommation temporelle (Temporal summation : TS).....</i>	12
LE VIEILLISSEMENT NORMAL.....	14
<i>Système nociceptif.....</i>	14
<i>Le Vieillissement cognitif.....</i>	20
OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE LA THESE.....	22
<i>Objectifs.....</i>	22
<i>Hypothèses.....</i>	23
PARTIE II – ÉTUDE I.....	26
ABSTRACT.....	27
INTRODUCTION.....	28
MATERIALS AND METHODS.....	29
<i>Ethics approval.....</i>	29
<i>Participants.....</i>	30
<i>Experimental design.....</i>	31
<i>Painful electrical stimulation.....</i>	31
<i>RIII-reflex measure and analyses.....</i>	32
<i>Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS).....</i>	32
<i>Pain ratings.....</i>	33
<i>Questionnaires.....</i>	33
<i>Modified Stroop test.....</i>	34
<i>Statistical analyses.....</i>	36
RESULTS.....	37
<i>Psychological measures.....</i>	37
<i>Pain and RIII thresholds.....</i>	37
<i>Older persons showed reduced pain modulation during HNCS.....</i>	38
<i>Older persons showed reduced RIII-reflex modulation during HNCS.....</i>	39
<i>The Stroop Effect was stronger in the context of switching in the elderly.....</i>	40
<i>Correlations between age, Stroop effect, pain modulation and RIII-reflex modulation.....</i>	42
DISCUSSION.....	45
<i>Effects of age on pain perception.....</i>	45

<i>Pain modulation and aging</i>	45
<i>RIII-reflex modulation and aging</i>	46
<i>Cognitive inhibition and aging</i>	47
<i>Is there a general decline of inhibition with aging?</i>	47
<i>Study limitations</i>	49
<i>Conclusions</i>	50
<i>Conflict of interest</i>	50
PARTIE II – ÉTUDE II	51
<hr/>	
ABSTRACT.....	52
INTRODUCTION.....	53
MATERIALS AND METHODS.....	55
<i>Ethics approval</i>	55
<i>Participants</i>	56
<i>Experimental design</i>	57
<i>Painful electrical stimulation</i>	57
<i>Temporal summation protocol (TS)</i>	58
<i>Heterotopic noxious counter stimulation</i>	59
<i>RIII-reflex measure and analyses</i>	60
<i>Pain ratings</i>	61
<i>Questionnaires</i>	61
<i>Statistical analyses</i>	62
RESULTS.....	63
<i>Participant characteristics</i>	63
<i>Heterotopic noxious counter-stimulation</i>	64
<i>Temporal summation of pain</i>	64
<i>Temporal summation of RIII responses</i>	65
<i>Correlations</i>	67
DISCUSSION.....	70
<i>Age effects on temporal summation</i>	70
<i>Possible mechanisms of temporal summation</i>	72
<i>Study limitations</i>	74
<i>Conclusions</i>	74
<i>Acknowledgements</i>	75
<i>Conflict of interest</i>	75
PARTIE II – ÉTUDE III	76
<hr/>	
ABSTRACT.....	77
INTRODUCTION.....	78
MATERIALS AND METHODS.....	80
<i>Ethics approval</i>	80
<i>Participants</i>	80
<i>Overview of the experimental procedure</i>	81
<i>Painful electrical stimulation</i>	81
<i>RIII-reflex measure and analyses</i>	82
<i>Heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS)</i>	83
<i>Pain ratings</i>	84
<i>Questionnaires</i>	85
<i>Modified Stroop test</i>	85

<i>Structural brain imaging: acquisition and cortical thickness analysis</i>	86
<i>Statistical analyses</i>	90
RESULTS.....	90
<i>Psychological measures</i>	90
<i>Pain and RIII thresholds</i>	91
<i>Reduced pain modulation during HNCS in elderly</i>	91
<i>Stronger Stroop effect in the elderly</i>	92
<i>Correlation between Stroop effect and pain modulation</i>	93
<i>Brain Morphometry</i>	94
DISCUSSION.....	99
<i>Pain inhibition and the OFC</i>	100
<i>Cognitive inhibition and the ACC, IFG and OFC</i>	102
<i>The effect of aging on the lateral OFC (a common inhibitory center)</i>	104
<i>Conclusions</i>	104
<i>Acknowledgements</i>	105
<i>Conflict of interest</i>	105
PARTIE III – DISCUSSION GENERALE	106
<hr/>	
RESUME DES RESULTATS.....	107
EXISTE IL UN DECLIN DES SYSTEMES INHIBITEURS AVEC L'AGE?.....	109
Y'AURAIT IL UNE CONSTANCE DE L'EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LES DIFFERENTS MECANISMES ENDOGENES DE REGULATION DE LA DOULEUR?.....	111
Y'AURAIT IL UN RESEAU CORTICAL COMMUN A L'INHIBITION.....	113
APPORTS DE LA THESE.....	116
IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE CLINIQUE.....	118
LIMITES DE CES ETUDES.....	120
CONCLUSION.....	121
REFERENCES.....	121
ANNEXE A - CONSENTEMENTS.....	XIV
ANNEXE B - QUESTIONNAIRES PSYCHOMETRIQUES.....	XXX

PARTIE II – ÉTUDE I

Table 1. Demographic characteristic, baseline cognitive functioning, RIII and pain threshold 37
Table 2. Stroop performance measures 41

PARTIE II – Étude II

Table 1. Summary of studies on age-related differences in temporal summation 55
Table 2. Characteristics of participants 63
Table 3. Pain rating and RIII-reflex amplitude 66

PARTIE II – ÉTUDE III

Table 1. Subject characteristics 91
Table 2. Pain modulation. Stroop effect (interference). Cortical Thickness 96
Table 3. Morphometric analysis results..... 99

PARTIE II – ÉTUDE I

Figure 1. HNCS and Stroop paradigm 35
 Figure 2. Shock pain ratings modulation by HNCS 38
 Figure 3. RIII-reflex modulation by HNCS 39
 Figure 4. Stroop task performances 41
 Figure 5. Correlations between Stroop effect and pain ratings and RIII-reflex modulation
 by HNCS 43

PARTIE II – ÉTUDE II

Figure 1. Temporal summation protocol 59
 Figure 2. Temporal summation of pain 65
 Figure 3. Temporal summation of RIII-reflex 68
 Figure 4. Temporal summation of the RIII-reflex for the five frequencies 69
 Figure 5. Slope of temporal summation effect 69

PARTIE II – ÉTUDE III

Figure 1. HNCS paradigm 84
 Figure 2. Stroop task paradigm 86
 Figure 3. HNCS and Stroop masks. Right : HNCS mask (Lateral OFC). Left : Stroop mask
 (ACC, IFG) 89
 Figure 4. Modulation of pain ratings 92
 Figure 5. Stroop performance 92
 Figure 6. Correlation between Stroop effect and HNCS analgesia 94
 Figure 7. Effect of age on cortical thickness 95
 Figure 8. Association between ROI (HNCS mask) and Stroop effect and HNCS analgesia
 97
 Figure 9. Association Between Stroop effect and cortical thickness (Stroop mask) 98

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
CRIUGM	Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Controls
CIDN	Contôles inhibiteurs diffus nocicéptifs
DSC	Digital symbol coding
EMG	Electromyography
Gi	Noyeau gigantocellulaire
HICS	Heterotopic Innocuous Counter Stimulation
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
HNCS	Heterotopic Noxious Counter Stimulation
LRt	Noyau réticulaire latéral
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitric Oxide
NRS	Numerical Rating Scale
OFC	Cortex OrbitoFrontal
PAG	substance grise périaqueducale

PBIl	noyau parabrachial interne latéral
PCS	Pain Catastrophizing Scale
RIII	Nociceptive Flexion Reflex
RMS	Root Mean Square
RVM	rostro-ventro-médian
SD	Standard Deviation
SMA	Aire Motrice Supplémentaire
SP	Substance P
SRD	subnucleus reticularis dorsalis
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
TS	Temporal summation
VAS	Visual Analog Scale

En premier, je remercie mon équipe de recherche. Mon directeur de recherche Pierre, je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer ma gratitude par rapport à tout ce que tu as fait pour moi. Non seulement tu m'as offert la chance de rejoindre ton laboratoire, tu as cru en moi et m'as soutenu pendant tout le temps de mon PhD, financièrement, moralement et bien sûr sans compter ton apport scientifique, tes commentaires très constructifs, tes encouragements, et cela même dans les situations les plus dures pour toi ... Mon co-directeur de recherche Mathieu, merci pour ton grand support pendant toute cette période, tes encouragements, tes conseils faits toujours dans un contexte très cordial et professionnel. Merci, Jeni, pour ton aide précieuse et ta contribution dans cette thèse, ta patience avec moi, ton dévouement pour ton travail. Merci, Anouk, pour ta collaboration et ton professionnalisme. Merci à toute l'équipe du laboratoire pour l'interaction scientifique constructive.

Je tiens également à adresser mes remerciements particuliers à deux sommités scientifiques en neurochirurgie Pr Mohr et Pr Hardy, qui m'ont honoré et permis de rejoindre leur équipe à mes débuts difficiles à Montréal tout en m'apportant un soutien scientifique et humain sans lequel peut-être j'aurais rebroussé chemin...

Je remercie ma famille, mes frères et sœurs qui m'ont toujours soutenu à travers tout mon parcours. Merci à mes amis de France, de Montréal qui ont été là pour moi dans des moments de doute.

En dernier, j'ai réservé mes remerciements à une femme d'exception pour laquelle je dédie tout ce travail, ma mère à qui je dois tout

Cette thèse est composée de trois parties. La première est une introduction générale avec une revue scientifique brève des différents concepts déjà établis et utilisés dans ce travail. La deuxième partie présente trois études, dont deux psychophysiques et une structurale en imagerie par résonance magnétique, qui font l'objet de trois articles (les deux premiers sont publiés et le dernier est en préparation). La troisième partie est une discussion générale, qui résume les résultats des trois études précédentes et démontre l'apport de cette thèse, tout en formulant une critique sur les principaux résultats, et exposant les limites de ce travail.

Les articles ont été rédigés en anglais étant donné qu'ils ont été préparés pour être publiés dans des journaux scientifiques. Ma contribution a été considérable comme auteur principal de ces trois articles (sous la supervision et le support de mon directeur et co-directeur). J'ai fait la recension des écrits, développé et élaboré mes protocoles de recherche en étroite collaboration avec mon directeur et co-directeur de recherche et également avec l'aide du laboratoire de cognition (Bherer, Lussier et Desjardins). J'ai testé les participants avec l'assistance de Stéphane Caron (stagiaire d'été 1er cycle) et j'ai analysé toutes mes données comportementales et physiologiques. J'ai fait l'acquisition des données d'IRM (aide d'Anouk Streff et Jen-I Chen au scanner). J'ai effectué l'analyse morphométrique avec la collaboration de Jen-I Chen.

PARTIE I – INTRODUCTION



La douleur est l'un des symptômes les plus fréquents à travers toutes les pathologies médicales. Elle constitue souvent une alerte à un éventuel risque de dommage sur le corps. Depuis la notion de la linéarité et de la spécificité de la douleur décrite par Descartes, la définition de celle-ci a nettement évolué. On sait actuellement que la sensation douloureuse est un phénomène actif et complexe. Le message nociceptif depuis son origine jusqu'au cortex cérébral, emprunte plusieurs relais au cours desquels il est sujet à différentes modulations. L'intégration de ce message ainsi que son interprétation par ces centres supérieurs sont sous influence cognitive et émotionnelle, d'où la subjectivité de cette sensation. La définition qui se met en phase avec cette évolution conceptuelle est celle de l'IASP (International Association for the Study of Pain) [60], décrivant la douleur comme : « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». On dissocie donc le message nociceptif qui dépend de la fonctionnalité de récepteurs et de fibres nerveuses répondant à une agression physique de la douleur, étant une expérience propre à l'individu qui la vit. Même si la douleur est souvent secondaire à une cause physique, elle n'est pas l'expression directe d'un évènement sensoriel, mais un résultat d'un processus de traitement de différents signaux neuronaux élaborés par le cerveau.

AU NIVEAU PÉRIPHÉRIQUE

TRANSMISSION

La douleur n'est pas captée par des entités histologiques spécifiques à celle-ci. En revanche, le message nociceptif est pris en charge par des terminaisons libres de fibres nerveuses que sont les nocicepteurs. On les retrouve au niveau cutané, musculaire, viscéral et articulaire. Une fois sollicités par un stimulus suffisant pour déclencher une douleur, ils traduisent l'information par un phénomène de transduction qui consiste en une transformation de l'énergie mécanique, thermique ou chimique en un potentiel d'action électrique pour le faire suivre par des fibres nerveuses spécifiques vers la moelle épinière. Les nocicepteurs sont de plusieurs types. Les unimodaux : ne s'activent que pour des stimulations mécaniques intenses (mécanorécepteurs) ou lors de températures extrêmes (thermorécepteurs) froides $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, chaudes $> 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, ils sont reliés à des fibres peu myélinisées *A-delta* ayant une vitesse de conduction de 5-30 m/s. Les nocicepteurs polymodaux, eux s'activent à des stimulations thermiques, mécaniques et chimiques très intenses, ils transmettent le message nociceptif par les fibres non myélinisées *C* avec une vitesse de conduction de 1 m/s. Ces nocicepteurs sont souvent coactivés de manière à ce qu'on ressente une première douleur à type de piqûre survenant immédiatement au contact du stimulus nociceptif (douleur véhiculée par les fibres *A-delta*) et qui serait responsable du déclenchement d'un réflexe de retrait protecteur, puis une seconde douleur plus sourde avec une sensation de brûlure (conduite cette fois par les fibres *C* plus lentes). Les nocicepteurs silencieux sont plus présents au niveau des viscères, en général, ils ne sont pas activés par un stimulus nociceptif, mais peuvent le devenir dans

des conditions comme l'inflammation qui abaisserait leur seuil d'excitation. D'ailleurs, leur activation est probablement impliquée dans les phénomènes de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie secondaire [65].

La transmission de l'information nociceptive est modulée par différents mécanismes périphériques qui ne sont autres que ce qui est communément appelé « la soupe inflammatoire ». Lors d'un dommage tissulaire, de nombreuses substances chimiques sont libérées. Une partie est fournie par les cellules sanguines (macrophages, mastocytes, plaquettes, polynucléaires et lymphocytes) dont les bradykinines, histamine, sérotonine, prostaglandines et ions d'hydrogène. Une autre partie dont les cytokines, le facteur de nécrose tumorale (TNF) et le facteur de croissance tumorale est produite par les cellules du système immunitaire. Une partie est libérée par les nocicepteurs eux-mêmes, dont le neuropeptide lié à la genèse de la calcitonine A, la substance P (un puissant vasodilatateur), qui permet la migration des cellules sanguines et la sécrétion de substances qui sensibiliseraient les nocicepteurs et entretiendraient un cercle vicieux du processus.

MODULATION

À partir de là, on assiste déjà à un phénomène de modulation engendré par la réaction inflammatoire, en abaissant le seuil d'activation des nocicepteurs de la région concernée (hyperalgésie primaire), ou de la région adjacente (hyperalgésie secondaire) [80; 82]. En même temps, l'inflammation entraîne une augmentation de l'activité des récepteurs opioïdes présents au niveau des fibres nerveuses ainsi que la production locale de cannabinoïdes par les cellules immunitaires notamment les leucocytes [137].

AU NIVEAU MÉDULLAIRE

TRANSMISSION

Avant d'entrer dans la moelle épinière, les fibres nerveuses nociceptives et thermiques décrites plus haut (*A-delta et C*) ainsi que celles responsables de la sensation proprioceptive et tactile (*A-alpha et A-beta*) se rejoignent pour former la partie dorsale du nerf rachidien dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion rachidien. La partie ventrale de celui-ci correspond aux efférentes motrices. Au niveau de la jonction radiculo-médullaire, ces fibres se séparent pour atteindre les différentes couches de la substance grise dans la corne postérieure de la moelle épinière en fonction de leur type et de leur cible médullaire. Les fibres (*A-alpha et A-beta*) responsables de la sensibilité proprioceptive et tactile superficielle vont se positionner en dorso-médian. Une partie de ces fibres va rejoindre le cordon dorsal homolatéral et atteindre les noyaux de Gracile et cunéiformes (voie lemniscale). L'autre partie atteindra la couche III et V de la substance grise de la corne postérieure de la moelle. Les fibres nociceptives (*A-delta et C*) se positionnent au niveau ventrolatéral de la racine postérieure, ce qui a inspiré la réalisation d'une chirurgie sélective de section de ces fibres pour soulager la douleur [132]. Avant d'entrer dans la substance grise médullaire, elles donnent naissance à des collatérales qui cheminent vers le haut et vers le bas le long de la substance blanche médullaire postérieure (faisceau de Lissauer), permettant la diffusion de l'information et surtout l'élaboration de réflexes spinaux plurisegmentaires. Elles se termineront essentiellement au niveau des neurones nociceptifs spécifiques situés au niveau de la couche I et II. Elles donneront aussi des collatérales vers des neurones nociceptifs non spécifiques (neurone à large gamme dynamique; « wide-dynamic range neurons »), dont

le corps cellulaire se situe au niveau de la couche V. Ces derniers reçoivent une convergence de messages nociceptifs et non nociceptifs venant de différents tissus et parties du corps y compris les viscères, ce qui explique le phénomène de la douleur projetée [64]. Les neurones de la couche I et une fine partie de ceux de la couche V vont croiser la ligne médiane, pour rejoindre le cordon ventrolatéral controlatéral et avec les axones des neurones de la couche I du noyau caudal du complexe trigéminal vont former le faisceau extraléminiscal pour atteindre le thalamus. Les couches III et IV contiennent une mixture d'interneurones et de projections supraspinales qui reçoivent des afférences des fibres *A-beta*. Le neuromédiateur des fibres nociceptives est principalement le glutamate qui en se liant aux récepteurs AMPA de ces fibres les activerait. D'autres neurotransmetteurs tels que neuropeptides (substance P et le CGRP), le BDNF, NO et les chémokines sont utilisés.

MODULATION

Au niveau médullaire, d'autres moyens de modulation de la transmission de la nociception interviennent. La théorie du portillon élaborée par Melzack et Wall dans les années 60 [87], proposait une explication aux inhibitions segmentaires observées au niveau du même métamère d'un foyer douloureux. Elle stipule que la perception douloureuse dépendrait de l'équilibre entre, l'activation par des stimuli nociceptifs des fibres (*A-delta et C*) qui ouvrirait le portillon, donc augmenterait la douleur, et l'activation mécanique non nociceptive des fibres (*A-alpha et A-beta*) qui fermerait ce portillon et diminuerait ainsi la douleur par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs. Mais il a été aussi montré, que les fibres *A-delta* pouvaient être à l'origine de puissantes inhibitions

segmentaires et hétérosegmentaires [9]. Ce concept a été actualisé en introduisant les différentes influences cognitives affectives, motivationnelles ou autres pouvant agir sur la sensation douloureuse [79]. D'autres facteurs de modulation peuvent intervenir à ce niveau, notamment le phénomène de sensibilisation centrale. Comme on l'a vu en périphérie pour les nocicepteurs, la réponse des neurones de la corne dorsale spinale peut être modifiée dans certaines conditions. À la suite d'une stimulation nociceptive unique, seul le glutamate serait libéré et se lierait aux récepteurs AMPA des neurones spinaux pour les activer. Mais en cas de stimulations répétées ou d'activation nociceptive périphérique soutenues (e.g. lors de phénomènes inflammatoires), beaucoup plus d'acides aminés excitateurs seront libérés, ainsi que la substance P. La disponibilité en grande quantité de ces neurotransmetteurs favoriserait, l'activation centrale d'autres récepteurs qui sont les NMDA, la production de NO et de prostaglandines centrales ayant la capacité d'induire une augmentation de libération de glutamate présynaptique, constituant ainsi une boucle de rétrocontrôle positif contribuant à la sensibilisation centrale [5]

AU NIVEAU DU TRONC CÉRÉBRAL ET DU CORTEX

TRANSMISSION

L'influx nociceptif une fois acheminé dans la substance grise de la corne dorsale médullaire quitte celle-ci pour rejoindre le tronc cérébral puis le cortex. Plusieurs voies ascendantes ont été décrites : spinothalamique, spinoréticulaire, spinomésencéphalique, cervicothalamique et spinohypothalamique [64]. Ces projections pourraient aussi être classées selon l'origine médullaire[21]. On distingue deux systèmes de projection :

Système centré sur les neurones de la couche I

Le message est transmis par les neurones nociceptifs et thermiques de la couche I, ainsi qu'un contingent de neurones à large spectre dynamique de la couche V, qui croisent la ligne médiane pour rejoindre le quadrant ventrolatéral à travers lequel ils cheminent, constituant ainsi le faisceau extraléminiscal ensemble avec les axones de la couche I du noyau caudal du trijumeau. L'influx nociceptif atteindra ainsi le tronc cérébral et le diencephale. Selon la destination empruntée, on distingue trois sous-systèmes [10].

Un premier constitué par les neurones atteignant la substance grise périaqueducule (PAG), laquelle émet des projections sur la région bulbaire rostroventrale impliquée dans les réactions antinociceptives et de défense reliées à une stimulation nociceptive. *Le deuxième* rejoint l'aire parabrachiale (PB), projetant vers l'amygdale impliquée dans la réaction de stress et de peur ainsi que vers le noyau ventromédian de l'hypothalamus qui est impliqué dans les réactions de défense et les régulations métaboliques. *Le troisième* est représenté par les noyaux du thalamus latéral au niveau de l'encéphale. Par les noyaux du thalamus, l'influx va atteindre le cortex médioantérieur de l'insula qui serait impliqué dans la reconnaissance de l'aspect désagréable et aversif de la douleur [3], et aussi le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2) assurant la discrimination somatosensorielle.

Système centré sur les neurones de la couche V

Les projections des neurones de la couche V sont souvent diffuses et ciblent davantage la formation réticulée. Elles projettent essentiellement sur quatre sites [10]. *Le premier site*, le noyau réticulaire latéral (LRT) qui jouerait un rôle important dans la réaction motrice face à une stimulation nociceptive, étant donné son lien avec le cervelet.

Le *deuxième site* est le Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) lequel forme une boucle spinoréticulospinale en recevant des afférences de la couche V de tous les segments de la moelle, et en envoyant à son tour des projections à tous ces segments médullaires. Le SRD envoie aussi d'importantes projections au thalamus médian (noyau ventromédial) qui transmet l'influx nociceptif aux cortex préfrontal et frontal dorsolatéral, lesquels contribueraient à la préparation de mouvements programmés suite à une stimulation nociceptive. *Le troisième site* est le noyau réticulaire giganto cellulaire (Gi) qui à son tour projette sur le thalamus médian. *Le quatrième site* est le noyau parabrachial interne latéral (PBil) lequel à travers le noyau paracentral du thalamus et le noyau parafasciculaire transmet l'influx nociceptif au cortex préfrontal, au cortex cingulaire ainsi qu'au striatum [21]

MODULATION

Au niveau du tronc cérébral

La mise en évidence de structures dont la stimulation induisait une inhibition de la douleur chez l'animal [114] a été le précurseur d'autres découvertes. Des contrôles hétérosegmentaires déclenchés spécifiquement par des stimulations nociceptives, qui inhiberaient d'une manière diffuse l'ensemble des neurones de la corne dorsale à l'exception du niveau stimulé, ont été rapportés chez l'humain et l'animal. Ce phénomène a été dénommé Contrôles Inhibiteurs Diffus Nociceptifs (CIDN) [156]. L'une des structures les plus impliquées dans ce phénomène est le SRD, doté de projections très importantes décrites plus haut, d'une part avec la moelle épinière par une boucle spinobulbo-spinale, d'autre part vers le thalamus, ce qui lui confère un rôle clé dans la modulation de l'influx nociceptif. Sa lésion réduirait le CIDN chez l'homme et l'animal [24]. Ses neurones sont

spécifiquement activés par une stimulation nociceptive et coderaient l'intensité du stimulus [155]. Deux autres structures sont aussi importantes, le bulbe Rostro Ventro Médian (RVM) situé à la partie rostrale du tronc cérébral et la PAG. Il a été déjà montré chez l'animal que la stimulation de ces régions entraîne une inhibition puissante de la douleur [98]. Le RVM est constitué de neurones « on » et « off » [31] qui sont respectivement excitateurs et inhibiteurs de l'influx nociceptif transmis au RVM par la PAG. La RVM projette directement sur les couches de la corne dorsale de la moelle et jouerait donc un rôle majeur dans la balance de régulation de l'influx nociceptif entre facilitation et inhibition. En plus de cette voie dépendante des cellules « on » et « off » qui est essentiellement opioïdérique, il existerait d'autres voies parallèles à celle de la RVM descendante : Une, serait essentiellement sérotoninergique et indépendante des influences de la PAG, et une autre voie par les neurones du locus coeruleus qui serait noradrénergique [157].

Au niveau du cortex cérébral

La capacité des centres supérieurs du cerveau à moduler la transmission de l'influx nociceptif a été très tôt démontrée en rapportant l'exagération des réflexes nociceptifs suite à une section médullaire [131]. Depuis, différentes études utilisant différents outils d'imagerie cérébrale ont permis de comprendre que la douleur est la résultante de l'intégration d'activité de plusieurs régions cérébrales. Elle intègre plusieurs composantes, somatosensorielle, affective, cognitive et contextuelle. Même controversé l'existence d'un patron d'activation cérébrale lors d'un stimulus nociceptif incluant SI, SII, le thalamus, l'insula et le cortex cingulaire antérieur et appelé « matrice de douleur » a

été montré par plusieurs études [145]. Cette matrice n'est pas fidèlement définie, car elle varierait selon les différentes composantes suscitées qui s'engageraient à différents niveaux [145]. De même a-t-on individualisé des régions corticales impliquées dans la modulation de la douleur : cela se ferait à travers les connexions avec les structures du tronc cérébral décrites plus haut. L'effet de l'attention sur la perception de la douleur a été corrélé avec l'activation de la PAG [146]. Il a également été montré des influences descendantes du cortex cingulofrontal sur la PAG et le thalamus postérieur lors de la modulation de la douleur par la distraction [149]. D'autres exemples appuient l'influence des centres supérieurs comme le cortex préfrontal médial, le cortex frontal dorsolatéral et le cortex orbitofrontal sur la modulation de la douleur par le phénomène des attentes [46; 158], aussi pendant la contre stimulation hétérotopique nociceptive (HNCS) [101] et celui du cortex limbique lors de la modulation du désagrément par l'hypnose [109].

LA DOULEUR - MODÈLES EXPÉRIMENTAUX D'ÉTUDE CHEZ L'HUMAIN

On exposera ici les deux moyens expérimentaux d'étude de l'effet de l'âge sur les mécanismes endogènes de régulation de la douleur.

CONTRE-STIMULATION HÉTÉROTOPIQUE NOCICEPTIVE (HNCS)

La contre-stimulation hétérotopique nociceptive (HNCS) est l'un des modèles expérimentaux suggérés pour étudier une partie des CIDN. Son utilisation n'est pas nouvelle, mais elle a été intuitive dans les procédés thérapeutiques de la douleur (ventouses, acupuncture). Expérimentalement, elle peut être reproduite par l'application d'un second stimulus douloureux soutenu et concomitant (p. ex. : un sac de glace sur le

bras) en dehors du territoire des afférences sur lequel est basée l'évaluation du premier stimulus douloureux. (p. ex. : une stimulation électrique à la cheville). L'effet serait souvent une réduction de la douleur produite par le premier stimulus, dépendant des mécanismes des voies modulatrices descendantes prenant naissance dans le tronc cérébral [78]. Une réduction du réflexe nociceptif spinal (RIII) a été également montrée par plusieurs études [167; 169]. Cet effet analgésique impliquerait des mécanismes endogènes opioïdiques issus de la RVM [168] ainsi qu'au niveau cortical et sous-cortical[176]. Les autres voies participent aussi à cet effet à savoir la voie sérotoninergique et la voie noradrénergique. Elles agiraient soit directement sur les neurones à large gamme dynamique de la corne dorsale ou indirectement par l'intermédiaire d'interneurones opioïdiques [82]. L'activité de ces CIDN peut être mesurée chez l'animal en enregistrant l'activité des populations neuronales [165]. Chez l'humain, une telle mesure n'est pas possible, mais on peut toujours estimer l'activité des CIDN, en utilisant l'évaluation de la douleur ou le réflexe nociceptif spinal comme mesure, en soustrayant la valeur pendant la HNCS de la valeur de base. Différentes variables peuvent être utilisées : la douleur ressentie, le seuil de douleur, le seuil du réflexe RIII et le seuil de tolérance. La preuve du recrutement et de l'efficacité des CIDN serait une différence entre *avant et pendant* ou *après* l'HNCS (dépendamment des protocoles), qui serait vers la hausse pour les seuils, et la baisse de la douleur ressentie et de l'amplitude du réflexe RIII.

LA SOMMATION TEMPORELLE (TEMPORAL SUMMATION : TS)

La douleur, comme on l'a vu plus haut est un processus dynamique sous plusieurs influences, y compris celles des contrôles descendants qui peuvent être inhibiteurs ou

excitateurs. Les mécanismes excitateurs comme la sensibilisation centrale ou la sommation temporelle associés à des stimulations répétées [107] ou persistantes [50] sont impliqués dans le développement de douleurs chroniques. La sommation temporelle a été décrite dans les années 60 [88] et refléterait une facilitation de décharge neuronale spinale constatée lors de stimulations répétées des fibres primaires afférentes non myélinisées. Mais depuis, d'autres études ont montré la ST du réflexe spinal nociceptif (RIII) suite à des stimulations électriques répétées, impliquant beaucoup plus les fibres A-delta (myélinisées), alors que les fibres C joueraient un rôle mineur (Arendt-Nielsen et al 1994). L'étude de ce phénomène a orienté l'attention vers la corne dorsale de la moelle épinière dans l'exploration de l'hyperalgésie ou de sensibilisation centrale. Il a été montré chez l'animal, qu'une stimulation nociceptive à une intensité constante et à une haute fréquence entraînait une augmentation de la réponse des neurones nociceptifs polymodaux ainsi que des réflexes spinaux [88; 106]. Depuis, plusieurs études ont adopté ce protocole afin d'explorer la sensibilisation centrale. D'autant plus que les deux phénomènes impliquent l'activation des récepteurs NMDA [95; 113] et que cet effet est réduit après l'administration d'un antagoniste de ces mêmes récepteurs [108]. Chez l'humain, la TS se manifeste par une augmentation de la douleur faisant suite à des stimulations répétées ou à un stimulus soutenu. Cette réponse psychophysique refléterait une sensibilisation centrale, soit une augmentation progressive des décharges électriques neuronales par stimulation des afférences nociceptives, comme démontré dans différentes études animales [19; 59]. Ce phénomène de sommation temporelle constitue ainsi un outil valide pour étudier les mécanismes neuronaux qui contribuent à une sensibilisation et à l'hyperalgésie.

SYSTÈME NOCICEPTIF

Des changements anatomophysiologiques surviennent avec l'âge au niveau de tout l'organisme, incluant le système nerveux périphérique et central dont fait partie le système nociceptif. Nous aborderons cette section en traitant ces changements par niveau et en illustrant les implications fonctionnelles qu'ils entraînent.

AU NIVEAU PÉRIPHÉRIQUE

Plusieurs études animales ont mis en évidence une réduction du nombre de nocicepteurs cutanés, et de la vitesse de conduction des fibres nerveuses avec l'âge [140; 150] et ce surtout commençant à un âge moyen. Il y aurait une réduction du nombre et de la densité touchant plus les fibres myélinisées, ainsi qu'une réduction de la couche de myéline des fibres restantes [150]. De même chez l'humain, on a rapporté que la vitesse de conduction, et les potentiels d'action des fibres sensorielles étaient au maximum à la quatrième décennie et commenceraient à décliner avec l'avancement de l'âge [143]. Ces changements surviendraient d'une manière plus constante au niveau des membres inférieurs des personnes âgées [7]. Une étude de microneurographie réalisée chez l'homme a révélé non seulement des changements anatomiques comme une réduction du nombre des nocicepteurs mécaniques, mais aussi fonctionnels comme une augmentation de fibres avec des activités spontanées, une sensibilisation périphérique de certaines fibres et une perte de la fonction sensorielle chez d'autres [94].

AU NIVEAU MÉDULLAIRE

Différents changements dégénératifs au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle ont été rapportés par des études animales [42; 61]. On note une réduction de la myéline, une involution axonale, ainsi qu'une perte progressive des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques plus marqués au niveau de la couche I. Sur le plan histochimique, une diminution des neuropeptides SP et CGRP a été constatée chez les rats âgés [67]. Ainsi les mécanismes nociceptifs périphériques sont censés être inchangés ou diminués avec l'âge et non pas augmentés. Alors qu'une réponse plus importante des neurones de la corne dorsale chez les rats âgés suite à une stimulation thermique nociceptive a été montrée [61]. Toutes ces données convergent vers les conclusions d'un déclin des mécanismes régulateurs descendants avec l'âge.

AU NIVEAU CÉRÉBRAL

Avec l'âge le cerveau humain montre plusieurs changements concernant sa structure, ses fonctions ainsi que sa neurochimie. Les modifications structurales comprennent une perte neuronale, une diminution des arborisations dendritiques ainsi que des anomalies neurofibrillaires [135]. Elles concernent tout le cerveau y compris la matrice de douleur et dans une moindre mesure le tronc cérébral.

Concernant la neurochimie, un effet d'âge touchant la synthèse, le transport axonal, la recapture ainsi que la fixation de récepteurs de plusieurs systèmes neurotransmetteurs a été documenté. Des études ont décrit une réduction de la densité : des récepteurs sérotoninergiques au niveau du cortex cingulaire et préfrontal [15], des récepteurs GABA et glutamatergiques davantage au niveau du cortex frontal [49] et des

récepteurs GABA et opioïdiques au niveau du système limbique [2]. En plus, ces effets d'âge sur la neurotransmission sont plus marqués dans les connexions interréseaux notamment entre le cortex cingulaire, le cortex sensitivomoteur et le thalamus [49]. Ces mêmes changements au niveau de transmission entre les mêmes régions ont été rapportés chez les patients douloureux chroniques [48], ce qui laisserait suggérer un effet d'âge sur la neurotransmission au niveau de la matrice de douleur.

Concernant les données d'imagerie cérébrale, il a été rapporté que les régions frontales sont les plus vulnérables face au vieillissement [110; 112]. Cela affecterait les régions impliquées dans la régulation endogène de la douleur et celles impliquées dans l'inhibition cognitive. En effet la modulation de la douleur par la HNCS a déjà été associée à l'activation du OFC [92; 101] et a été inversement associée avec l'épaisseur corticale du OFC latéral droit chez les patients souffrants du syndrome de côlon irritable (IBS) et les contrôles [103]. L'effet de l'âge sur l'activation et l'épaisseur corticales des régions OFC en relation avec la modulation de la douleur n'a pas été vraiment exploré encore.

Concernant l'inhibition cognitive, celle-ci a été associée avec l'activation du gyrus frontal inférieur (IFG) droit [148] et a l'épaisseur corticale de l'IFG droit (B6/9) et l'ACC (B32) [141]. En revanche, ici l'effet de l'âge a été documenté sur le plan du patron d'activation cérébrale en montrant un effet " Young plus" donc une activation plus importante et en général bilatérale de l'IFG chez les plus âgés [148]. Il serait donc très intéressant d'explorer l'effet du vieillissement normal sur la morphologie cérébrale des régions impliquées dans ces différents processus inhibiteurs descendants, et d'examiner la relation avec des données psychophysiques, mesurant la perception et la modulation

de la douleur, et des données comportementales, mesurant la performance cognitive dans des tâches d'inhibition.

PERCEPTION ET REGULATION DE LA DOULEUR

Tous les changements liés à l'âge décrits plus haut concernant la structure, les fonctions ainsi que la neurochimie du système nociceptif au niveau périphérique et central ont sans doute un impact sur la perception et la régulation de la douleur. L'accroissement de douleurs chroniques avec l'âge est le reflet de ces changements, au point de devenir un problème de santé publique. Au Canada, 27 % de personnes âgées de 65 ans et plus résidents de maisons privées et 38 % résidents des centres de santé souffrent de douleurs chroniques [111].

PERCEPTION DE LA DOULEUR

La plupart des études qui se sont penchées sur l'effet de l'âge sur la perception douloureuse utilisent différentes modalités de stimulation soit thermique, mécanique, électrique ou ischémique. Les mesures prises généralement se résument au *seuil de douleur* qui correspond à l'intensité minimale suffisante pour déclencher une douleur, ou au *seuil de tolérance* qui équivaut à l'intensité qui entraînerait une douleur maximale supportable. Pour ce qui est des résultats, la littérature n'est pas unanime, mais le vieillissement est généralement associé à une augmentation du seuil de douleur et une réduction du seuil de tolérance [44]. En partie, cela pourrait être expliqué par les changements périphériques suscités notamment ceux concernant le nombre des nocicepteurs [25], ainsi que la réduction de la vitesse de conduction des fibres nociceptives avec l'âge [1]. Cependant il y a des études qui rapportent les deux, dépendamment du stimulus utilisé, à savoir soit une diminution ou pas de changement

du seuil de douleur avec l'âge [74]. Plusieurs facteurs entrent en considération et pourraient expliquer cette variabilité des résultats à savoir, la durée du stimulus, la nature de celui-ci, l'intégrité de la peau du site stimulé ainsi que la localisation de la stimulation sur le corps. Pour ce qui est du seuil de tolérance, les résultats semblent plus constants en faveur d'une diminution de celui-ci avec l'âge [44] et cela, quelle que soit la modalité de stimulation utilisée. Cet effet d'âge différentiel sur le seuil de douleur et de tolérance pourrait trouver une explication dans le fait d'une adaptation avec les conséquences inhérentes au vieillissement concernant les phénomènes de dégénérescence des différents tissus et les douleurs engendrées. Toutefois, il est important de conserver un certain niveau d'alerte pour protéger le corps d'éventuels dommages [44]. D'autre part, cela pourrait être dû à un déclin des inhibitions centrales descendantes survenant avec l'âge comme le suggèrent certaines études conduites chez les rats âgés [61]. Ainsi, il y aurait une augmentation des seuils perceptifs potentiellement expliquée par les changements périphériques et, au-delà du seuil perceptif, une augmentation de la réactivité comportementale (e.g. diminution de la tolérance) qui refléterait la diminution de l'efficacité des mécanismes régulateurs (inhibiteurs) centraux.

RÉGULATION ENDOGÈNE DE LA DOULEUR

Chez l'animal, plusieurs études appuient l'hypothèse d'un déclin des contrôles descendants opioïdérique, sérotoninergique ou cholinergique avec le vieillissement [42; 61]. Chez l'humain, on dénombre peu d'études qui se sont intéressées à l'effet de l'âge sur les mécanismes endogènes de régulation de la douleur. Celles-ci se divisent en deux types : celles qui ont pris comme modèle expérimental l'HNCS pour évaluer les CIDN et ceux examinant la sommation temporelle pour évaluer la sensibilisation centrale.

Pour ce qui concerne la HNCS, on dénombre quatre études. La première a été celle de Washington [159], comparant deux groupes de sujets sains : jeunes (âge moyen de 23 ans) et âgés (âge moyen de 78 ans). Une augmentation du seuil de douleur à la stimulation électrique et au laser faisant suite à une immersion de la main dans de l'eau froide (susitant une douleur) dans les deux groupes a été rapportée, mais elle était moins prononcée chez les aînés. Dans la deuxième étude, Edwards [29] a montré une *facilitation* de la douleur au chaud après une immersion de la main dans de l'eau froide chez les aînés (âge moyen 63 ans) alors que les sujets jeunes (âge moyen 22 ans) avaient montré une inhibition de celle-ci, comme cela est généralement observé dans les études HNCS. La troisième étude a conforté les résultats précédents en montrant une facilitation de la douleur au chaud après une immersion de la main dans de l'eau froide chez les participants âgés [116]. Ce déclin des CIDN semblerait commencer à un âge plus précoce qu'on ne le pense. C'est ce que suggère la quatrième étude de Larrivière [71], en testant l'efficacité des CIDN sur trois groupes d'âge : jeunes (20-35 ans), moyens (40 — 55 ans), et âgés (60-75 ans); et en montrant que le déclin commençait déjà dans le groupe d'âge moyen. En conclusion, même si le nombre d'études reste faible à l'heure actuelle, les résultats sont assez comparables pointant vers un déclin des CIDN avec l'âge.

Concernant les études ayant utilisé le protocole de sommation temporelle (TS), on en dénombre cinq (**voir tableau 1 étude II**) et les résultats sont assez divergents. Si on les aborde selon la modalité de stimulation utilisée, on retrouve trois catégories. La première inclut les études ayant utilisé la douleur à la chaleur comme stimulus [28; 74; 115]. Celles-ci ont rapporté une TS plus importante chez les sujets âgés quand le stimulus est appliqué au niveau de l'avant-bras. En revanche quand le stimulus est appliqué sur la jambe, une

TS moindre chez les plus âgés ou comparable entre les deux groupes a été observée, suggérant un effet du site de stimulation. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les axonopathies infracliniques sont plus fréquentes au niveau des membres inférieurs [7]. Il y aurait aussi un éventuel facteur de plafonnement de cet effet rapporté par Edwards [28], en montrant que les sujets âgés avaient une TS de la douleur à des températures de 47 et 50°C alors que les jeunes montraient une TS juste à 53 °C, comparable à celle des sujets âgés à cette même température. La seconde catégorie inclut les études ayant utilisé la pression mécanique comme stimulus [74; 115]. Dans ce cas on ne rapporte pas d'effet d'âge sur la TS de la douleur et cela indépendamment du site. La troisième catégorie concerne l'étude qui a utilisé la stimulation électrique au niveau de la cheville avec enregistrement du réflexe nociceptif spinal (RIII) [30], une mesure électrophysiologique fiable de la nociception spinale. Les participants plus âgés ont montré une TS de la douleur à des fréquences plus basses (0.2 hz) que les jeunes (0.33 hz), mais concernant le RIII, la TS se voyait juste à très haute fréquence (2 hz) sans différence entre les deux groupes. Tous ces résultats rapportés ne sont que le reflet de la complexité de l'effet du vieillissement sur la transmission nociceptive à ses différents niveaux et sur le ressenti et la régulation de la douleur. En testant chez les mêmes participants, différents protocoles examinant différents mécanismes régulateurs de la douleur. Le but de ce travail est d'apporter des éclaircissements concernant l'effet du vieillissement normal sur chacun de ces mécanismes.

LE VIEILLISSEMENT COGNITIF

Le déclin cognitif est malheureusement une des conséquences inévitables du vieillissement, constaté même chez les individus âgés en bonne santé. Cela a été bien

documenté par des travaux de recherche objectivant différents déficits cognitifs reliés à l'âge, à savoir de l'attention sélective [13], de l'attention soutenue [32], de la mémoire épisodique [93], de la mémoire de travail [124] et également de l'inhibition cognitive [134]. En plus de ces données comportementales, il y a des preuves électrophysiologiques d'un déclin de l'inhibition sensorielle [85] et cognitive [161]. Il a été constaté que malgré les différences interindividuelles dans la nature et la sévérité de ces déficits, il existait des caractères communs comme le ralentissement de la vitesse de traitement dans les différents tests [123], donnant naissance à une des hypothèses pour expliquer ce déclin cognitif. D'autres l'ont attribué à un déficit exécutif conséquent au vieillissement frontal [163], ou encore à un déficit des mécanismes inhibiteurs [55]. Des études [43; 173] se sont intéressées plus particulièrement au phénomène de la modulation *descendante* basée sur le pouvoir de centrer notre attention sur un stimulus lors d'une tâche et d'ignorer les distracteurs. Un phénomène qui est reflété par le renforcement ou la suppression de l'activité neuronale. Tout en s'appuyant sur des enregistrements électroencéphalographiques et en IRMf lors de tests de mémorisation visuelle, ces études ont examiné les activations frontales et occipitales. Elles ont mis en évidence un déficit de suppression des informations non pertinentes chez les sujets âgés comparés aux sujets jeunes, proportionnel à une atteinte de la mémoire de travail. Comme il a été traité plus haut, ressentir de la douleur implique des composantes sensorielle, affective, contextuelle et cognitive. Ainsi l'altération dans les processus neuronaux basiques liés à l'âge comme la modulation *descendante* pourrait influencer plusieurs domaines cognitifs et possiblement sensoriels et ainsi modifier l'expérience de douleur et sa régulation.

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE LA THÈSE

L'espérance de vie de l'humain est en constante augmentation et nos populations deviennent de plus en plus vieillissantes. Malheureusement, la douleur reste le compagnon le plus fidèle des aînés. L'origine de douleurs chroniques particulières de cette tranche d'âge n'est pas simple à isoler, mais il a été suggéré que le déclin des CIDN y jouerait un rôle important. Cependant, il reste beaucoup à faire pour pouvoir élucider tous les mécanismes impliqués afin de pouvoir proposer des traitements adéquats d'où l'intérêt de cette thèse.

OBJECTIFS

Ce travail a pour objectifs :

Premièrement, les études 1 et 2 permettent de tester sur deux groupes d'âge, jeunes et âgés, la fonctionnalité des mécanismes physiologiques de régulation de la douleur avec les deux protocoles psychophysiques utilisés de manière isolée dans la littérature à savoir l'HNCS et la sommation temporelle. Cela nous permettra de vérifier dans le cas où un effet d'âge sera constaté dans les deux protocoles, si ces changements sont associés l'un à l'autre et potentiellement liés aux mêmes mécanismes.

Deuxièmement, comme détaillé plus haut, la douleur et la nociception sont deux choses distinctes. On a donc choisi d'utiliser la stimulation électrique du nerf sural dans nos protocoles. Cela nous permet non seulement, d'avoir une évaluation (subjective) de

la douleur, mais aussi une mesure de la nociception en utilisant l'enregistrement de l'activité musculaire liée au réflexe RIII.

Troisièmement, l'inhibition cognitive et la modulation endogène de la douleur impliquent des systèmes de régulation descendante. Pour cela, on a inclus le Stroop, une tâche cognitive testant spécialement l'inhibition, dans la même séance pendant laquelle la modulation de la douleur par la HNCS a été évaluée, afin de vérifier s'il existe une relation entre les différents mécanismes inhibiteurs des centres supérieurs.

Quatrièmement, d'une part vérifier par une étude de l'épaisseur corticale, l'existence de association entre l'efficacité des CIDN pendant l'HNCS, les capacités d'inhibition cognitive et l'épaisseur corticale des régions qui ont été déjà associées à ces deux processus respectivement. D'autre part, nous proposons de vérifier s'il y a une région anatomique commune associée aux deux mécanismes d'inhibition.

HYPOTHÈSES

Les études citées et les concepts détaillés ci-haut nous permettent de formuler trois groupes d'hypothèses.

Hypothèse1 (Article I).

- a) Lors de l'expérimentation par la HNCS, les sujets jeunes montreraient une analgésie ainsi qu'une diminution de l'amplitude de la réponse réflexe RIII, alors que les sujets âgés montreraient peu ou pas de changements. Un tel résultat appuierait l'hypothèse d'un déclin des CIDN chez les personnes âgées.

b) L'effet Stroop (effet d'interférence) serait plus important chez les sujets âgés. Cet effet serait corrélé négativement à l'effet analgésique et à la modulation du RIII par l'HNCS. Un tel résultat serait congruent avec l'hypothèse d'un déclin généralisé des processus inhibiteurs affectant la douleur et la cognition.

Hypothèse 2 (Article 2).

a) Durant le protocole de sommation temporelle, les sujets âgés montreraient une TS de la douleur et de la réponse réflexe RIII plus importante (amplitude) et à des fréquences plus basses comparativement aux sujets jeunes. Cet effet confirmerait l'hypothèse d'une augmentation de la sensibilisation spinale avec l'âge.

b) L'amplitude de la TS de la douleur et du réflexe RIII serait inversement corrélée à l'analgésie et la modulation du réflexe RIII par la HNCS respectivement. Ce qui suggérerait que les changements liés à l'âge dans la TS pourraient refléter indirectement une diminution de l'action des CIDN sur les neurones spinaux.

Hypothèse 3 (Article 3).

a) La modulation de la douleur par la HNCS serait associée à l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal latéral (OFC), et la capacité d'inhibition cognitive le serait à l'épaisseur corticale de l'IFG et l'ACC.

b) On retrouverait aussi une corrélation positive entre l'analgésie par HNCS et l'inhibition cognitive et une association de l'inhibition de la douleur, de l'inhibition cognitive à l'épaisseur corticale d'une même région cérébrale parmi celles ciblées plus haut (OFC, IFG ou ACC). Un tel résultat appuierait la notion d'un réseau cérébral

partiellement commun influençant l'inhibition descendante sensorielle et cognitive et vulnérable aux effets du vieillissement.

PARTIE II – ÉTUDE I

***Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in
healthy aging***

Rafik Marouf, Stéphane Caron, Maxime Lussier, Louis Bherer, Mathieu Piché, Pierre Rainville

PAIN® 2014 Mar; 155(3):494-502

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280618>

The analgesic effect of heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS; “pain inhibits pain”) has been shown to decrease in older persons while some neuropsychological studies have suggested a reduction in cognitive inhibition with normal aging. Taken together, these findings may reflect a generalized reduction in inhibitory processes. The present study assessed whether the decline in the efficacy of pain inhibition processes is associated with decreased cognitive inhibition in older persons. Healthy young ($n=21$; 18-46 y.o.) and older ($n=23$; 56-75 y.o.) adult volunteers participated in one experimental session to assess the effect of HNCS (cold pain applied on the left forearm) on shock-pain and RIII-reflex induced by transcutaneous electrical stimulation of the right sural nerve. In the same session, participants also performed a modified Stroop task including a target condition requiring the frequent switching between inhibition and no inhibition of the meaning of colour words. The analgesic effect induced by HNCS was significantly smaller in older participants for both shock-pain ratings ($p < .001$) and RIII-reflex amplitude ($p < .05$). The Stroop effect was significantly larger in elderly participants in the inhibition trials of the switching condition. Increased cognitive interference (i.e. larger Stroop effect) correlated with smaller inhibition of the RIII-reflex by HNCS across groups ($r = -.34$, $p = .025$). This association was independent from the age-related slowing observed in control reading and naming tasks. These results suggest a generalized age-related reduction in inhibitory processes affecting both executive functions and cerebro-spinal processes involved in the regulation of pain-related responses induced by competing nociceptive threats.

Over 38% of older persons living in health care institutions and 27% living in private households are affected by chronic pain[111]. Besides, a number of cognitive and neurophysiological changes occur during healthy aging, which may contribute to the development of chronic pain conditions. Age-related cognitive changes include a decline in episodic memory [93], decreased working memory [124], reduced attention resources (especially selective attention [13] and sustained attention [32]), as well as decreased inhibitory functions [134]. In accordance with these behavioral changes, there is electrophysiological evidence of age-related decline in inhibitory functions related to sensory [85] and cognitive [161] processes. However, a closer examination of these results indicates that age-related effects on executive functions are much less pervasive than generally assumed, and are found more clearly in conditions involving divided attention or task-switching (for review see [151])

Alteration of endogenous pain inhibition processes has been shown in older persons and this may contribute to the frequency of chronic pain in the elderly. In these studies, the integrity of pain inhibition mechanisms was assessed using heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS), involving the inhibition of pain by a competing noxious stimulus applied on a different part of the body. Washington and al. were the first to report age differences in HNCS analgesia and increased sensitivity to pain in older adults (mean age, 78 years-old) compared with young adults (mean age, 23 years-old) [159]. In this study, the threshold of pain induced by electrical stimulation and thermal CO₂ laser was increased after hand immersion in painful cold water in both groups, but less so in the older group. Edwards and al. also suggest an age-related decrease in the

efficacy of descending inhibitory controls [29]. In this study, older adults (n = 48, mean age = 63.1 years, range = 55–67) showed facilitation rather than inhibition of thermal pain during concurrent noxious cold stimulation, while younger adults (n = 45, mean age = 21.6 years, range = 18–25) showed a reduction in thermal pain ratings during cold pain. A subsequent study examined age-related differences in diffuse noxious inhibitory controls over a wide age continuum and observed decreased endogenous pain modulation starting from middle-aged (between 40 and 55 years old) compared with younger subjects (between 20 and 35 years old), whereas pain inhibition was abolished in older persons (between 60 and 75 years old) [71]. Another study reported that compared to younger persons (20–49 years), older persons (56–77 years of age) failed to demonstrate HNCS analgesia and even showed heat pain facilitation during HNCS (cold water foot immersion)[116].

HNCS and Stroop involve stimulus competition and solicit *top-down* regulation processes underlying inhibition. We hypothesize that decreased HNCS analgesia is related to a decrease in cognitive inhibition as evidenced by the Stroop test as a part of a global decline in inhibitory functions with age. To test this hypothesis the present study assesses the correlation between these two declines and examines the specificity of the association by controlling age-related effects not involving inhibitory processes.

MATERIALS AND METHODS

ETHICS APPROVAL

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Institut

universitaire de gériatrie de Montréal”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation of \$50 for their travel expenses, time and commitment. The study consisted in a session of 120 min, in which questionnaires were administered, thresholds of the RIII-reflex were determined, the modulation of pain and RIII-reflex amplitude by HNCS was performed, and the Stroop test was completed.

PARTICIPANTS

Forty-five healthy volunteers were recruited among participants from the database of “Institut universitaire de gériatrie de Montréal”, and by advertisement on the campus of “Université de Montréal”. Participant were excluded if they presented chronic pain syndromes, psychiatric disorders, neurologic disorders, metabolic disorders (diabetes), vascular disorders (e.g. inferior members arteriopathy) or used medication that could alter pain perception and modulation 2 weeks prior to the experiment, including antihypertensive, anxiolytics, antidepressants and other psychotropic agents. During the screening phone call, participants were asked to abstain from consuming alcohol at least 1 day before experimentation, and refrain from consuming tea and coffee on the day of the experiment. One participant was excluded because he could not tolerate the experimental procedures. Two groups of participants were tested, including 21 young persons, 10 women and 11 men, ranging between 18 and 46 years of age (mean age 28.8 ± 9.1 y), and 23 older persons, 13 women for 10 men, ranging between 56 and 75 years of age (mean age 62.9 ± 5.4 y). Based on a self-rated audition and vision questionnaire, all participants reported normal or corrected perceptual abilities (see Table 1).

EXPERIMENTAL DESIGN

This study relied on a mixed design to examine the effects of HNCS on RIII-reflex amplitude and acute shock-pain between two groups of participants: younger persons (n=21) and older persons (n=23). Groups were also compared on inhibition (Stroop test) and psychological factors (see below). Between RIII-threshold determination and HNCS, participants were also asked to complete questionnaires, the similitude test, and the digital symbol coding test (subtests of WAIS III)[86]. This allowed participants to rest from electrical stimulation for a period of approximately 15 minutes.

PAINFUL ELECTRICAL STIMULATION

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with a custom-made isolated constant current stimulator triggered by a train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by a computer running E-Prime2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromaleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined using the staircase method including 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity[102; 166]. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA until the subject reported pain intensity of 70 on the 0-100 pain scale (see below). Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. The individual's stimulus-response plot was then created, and the RIII-threshold was determined as the intensity producing a clear response in at least 50% of trials (i.e. above noise level according to the individual stimulus-response plot). The intensity of stimulation was then adjusted individually at 120% of the RIII-reflex threshold and a series

of 10 stimulations was administered to insure stability of responses (otherwise threshold assessment was repeated). Stimulus intensity remained constant at 120% of the RIII-threshold for the remaining of the experiment. The mean intensity at which the subject began to feel pain determined the pain threshold and the mean of the stimulus intensity required to produce a rating of 70 on the 0-100 scale was defined as the strong pain level (pain-70). These measures allowed assessing baseline group differences in nociception and pain perception.

RIII-REFLEX MEASURE AND ANALYSES

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). The signal was amplified 1000 times, bandpass filtered (100–500 Hz), digitized, and sampled at 1000 Hz. EMG data was analyzed using Acqknowledge 4.1 (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA). The raw EMG recordings were transformed using the root mean square with a window of 10 ms. The resulting signal was integrated between 90 and 180 ms after the stimulus onset to quantify RIII-reflex amplitude to each shock. These values were normalized (z-score) across all trials within-subject and averaged for each condition (15 stimulations each) to assess the effects of HNCS.

HETEROTOPIC NOXIOUS COUNTER-STIMULATION (HNCS)

The HNCS paradigm lasted 13 minutes and included 80 electrical stimuli administered with an inter-stimulus interval of 6s (Figure 1.A). The first five stimuli were excluded from the analyses to control for the rapid habituation effect occasionally observed on the first few trials of a series of RIII measurements. The subsequent 75

stimuli were distributed equally in five sequential conditions with an interval of 12 s between conditions: baseline ($n = 15$), HNCS ($n = 15$) and three blocks of recovery after removing HNCS (3 times $n = 15$). HNCS was produced by placing an ice pack on the contralateral forearm for 2 min (surface temperature about -13°C). Shock pain was rated after the last shock of each experimental block. Cold-pain was also rated at the end of the HNCS block. The HNCS effect on the RIII was calculated by subtracting the mean RIII-reflex amplitude of the HNCS block from that of the baseline block.

PAIN RATINGS

Participants rated shock and cold pain intensity verbally using a visual-numerical (0–100) pain-rating scales displayed horizontally on the wall facing participants with verbal anchors at the left (“0 – no pain) and right extremities (“100 –extremely intense). The HNCS effect on pain rating was calculated by subtracting the pain rating value of the HNCS block from the pain rating value of the baseline block.

QUESTIONNAIRES

State and trait anxiety was assessed using the validated French version of Spielberger’s State-Trait Anxiety Inventory[154]. Pain catastrophizing was assessed using the French version of Pain Catastrophizing Scale[27]. Subjects completed questionnaires prior to starting the pain tests and were asked to do so in reference to previous pain events. The elderly volunteers were screened for cognitive impairment using the Mini-Mental State Examination [40]. A score of 26+ was required for inclusion in the study (all recruited volunteers scored 27+). Depression was assessed using the French version of

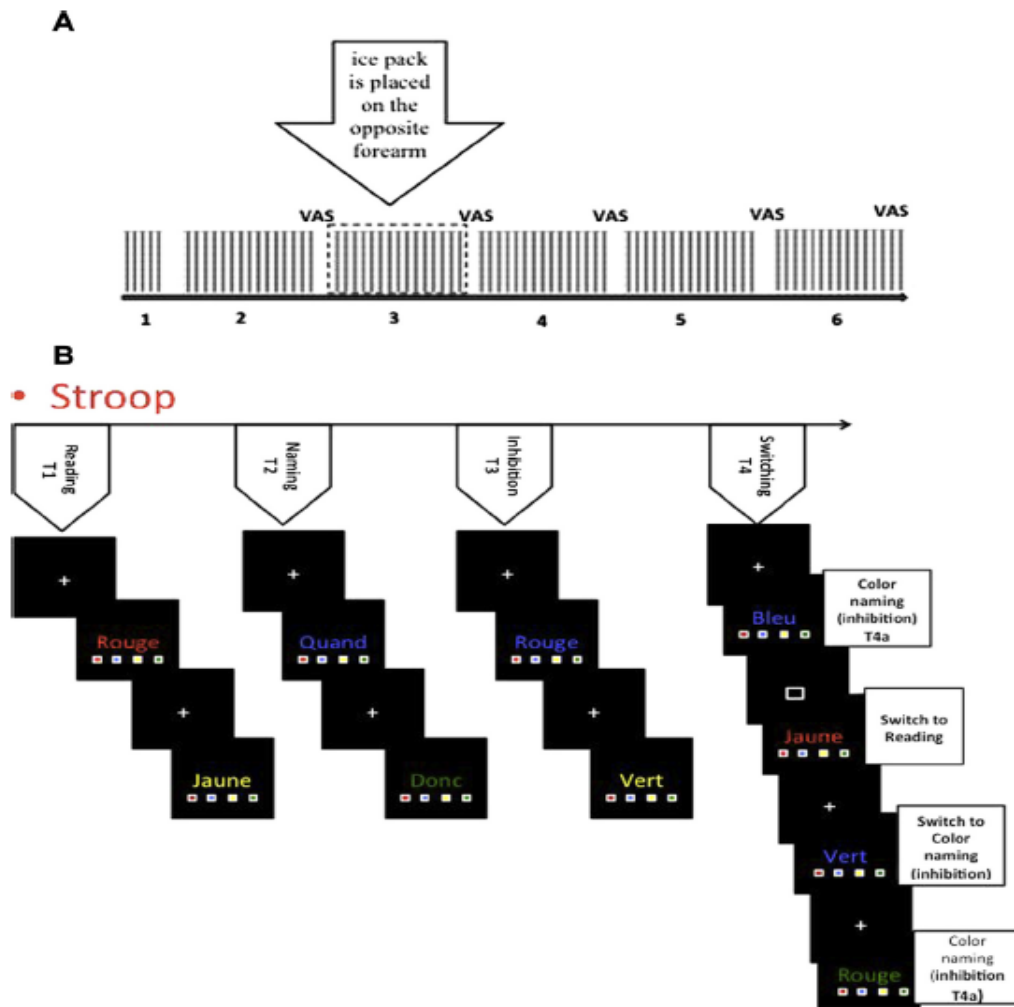
Beck depression inventory [11] for the young group and by Geriatric depression scale for the elderly group [12; 171].

MODIFIED STROOP TEST

The session ended with a modified computerized Stroop task [139] involving four different conditions (reading, naming, inhibition, switching; Figure.1.B). In the reading condition (T1), participants read words meaning colors displayed in type fonts of the congruent color (red, blue, yellow, or green). In the color-naming condition (T2), participants named the colors of non-color words displayed in one of the same four colors (neutral condition). The inhibition condition (incongruent condition; T3) consists in naming the color of the font of incongruent color-words (e.g., the word RED displayed in green). In the switching condition (T4), the participant named the color in which the incongruent color-word was displayed when the word is preceded by a cross, similarly to the inhibition condition, but read the word when it was preceded by a rectangle. For each condition, participants were instructed to execute the task as fast and as accurately as possible. The first two conditions (T1-reading and T2-neutral naming) tap on processing speed, the third condition involves inhibition (T3-incongruent naming), and the fourth involved switching and inhibition (T4a-alternation repeated color). Interference has been previously shown to be particularly enhanced in these inhibition trials of the switching condition [151; 162]. A maximum of three naming or reading trials were presented consecutively in T4 and performance was further decomposed according to the specific trial condition, distinguishing the initial switching trials reflecting the change in task-set from the consecutive trials of each condition. The analysis of the Stroop interference focused on the trials that follow the first of a series of inhibition trial (i.e. the second, or

second and third, consecutive inhibition trials after switching in T4 condition were labeled T4a). Performance in these T4a trials reflect more the inhibition process within the context of switching, without including the large switching effect observed in the first switching trial of a series in the same condition.

Figure 1. HNCS and Stroop paradigm



A series of 80 electric shocks was delivered on the skin overlying the right sural nerve every 6s, distributed in five conditions: (1) pre-baseline, (2) baseline, (3) HNCS, (4) recovery 1, (5) recovery 2 and (6) recovery 3. HNCS was applied for 2 min during the series of electric shocks by putting an ice pack (Temperature around -13 °C) on the contralateral forearm. Shock pain was rated on a Visual Analog Scale (VAS) after the last shock of each experimental block. Cold-pain rating was collected at the end of the HNCS block. B. Stroop task paradigm. Four conditions (Reading = T1, naming = T2, inhibition = T3 and switching = T4) were performed in 60 trials each. The subject has to identify the color of the ink of the word by pressing the button corresponding to the same color in all conditions, except in the switching condition where he has to press the button corresponding to the meaning of the word when this one is preceded by a rectangle. In the switching condition, only the inhibition trials occurring after a switching trial in the same condition were taken (T4a) to calculate the interference.

The reaction time (RT) was extracted and the mean value of the 60 trials for each task was calculated after removing the four first trials (allowing adaptation) (Table 2). In order to calculate the value corresponding to the interference in the fourth condition, the mean RT of naming task (T2), serving as control, was subtracted from the mean RT of the inhibition trials (T4a-alternation repeated color) of the switching task (T4). This index reflects the cost of cognitive inhibition (Stroop interference) in the context of task-switching, which was previously shown to be particularly sensitive to aging effects on executive function (see [151])

STATISTICAL ANALYSES

All results are expressed as mean \pm SD. The data were analyzed by SPSS v17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) with significance thresholds set to $p \leq 0.05$. Two 2x5 mixed model ANOVAs were performed entering the age group as the between-subject variable and the five successive measures of pain and RIII-reflex as the within-subject factor. Planned contrasts were then used to test a priori hypotheses and decompose significant effects of HNCS between groups. Sphericity was tested using Mauchly's test and Type I error was controlled by adjusting the degrees of freedom using the Greenhouse-Geisser correction.

For the Stroop task, repeated-measures ANOVAs were also performed within subject to assess the changes in RT between tasks. Planned contrasts performed to assess the interaction between GROUPS X TASK. Effect size was assessed with partial eta-squared (η^2). Pearson correlations were performed across all subjects between age, the Stroop effect, and the modulatory effect of HNCS on pain and on the RIII-reflex. Partial correlations were performed to test mediation, when appropriate.

PSYCHOLOGICAL MEASURES

Characteristics of participants are reported in Table 1. Groups were comparable on education, PCS, depression, state and trait anxiety, and the similitude test. However, the younger group performed slightly faster than the older group in the digit-symbol coding (DSC: $t(42) = 2.18$, $p = .035$, $\eta^2 = .10$; see Table 1). No significant correlation was found between HNCS effect on RIII reflex or pain rating and depression, PCS, or STAI (all $r < .20$, $p > .1$).

PAIN AND RIII THRESHOLDS

Older persons showed a slightly lower pain threshold compared with younger persons ($t(34.4) = 2.16$; $p = .04$, $\eta^2 = .09$; see Table 1). However, no significant difference was observed between groups for the RIII-reflex threshold ($t(42) = .86$; $p = .39$) and the pain-70 level ($t(42) = .053$; $p = .59$).

Table 1. Demographic characteristic, baseline cognitive functioning, RIII and pain threshold

Table 1
Demographic characteristic, baseline cognitive functioning, RIII, and pain threshold.

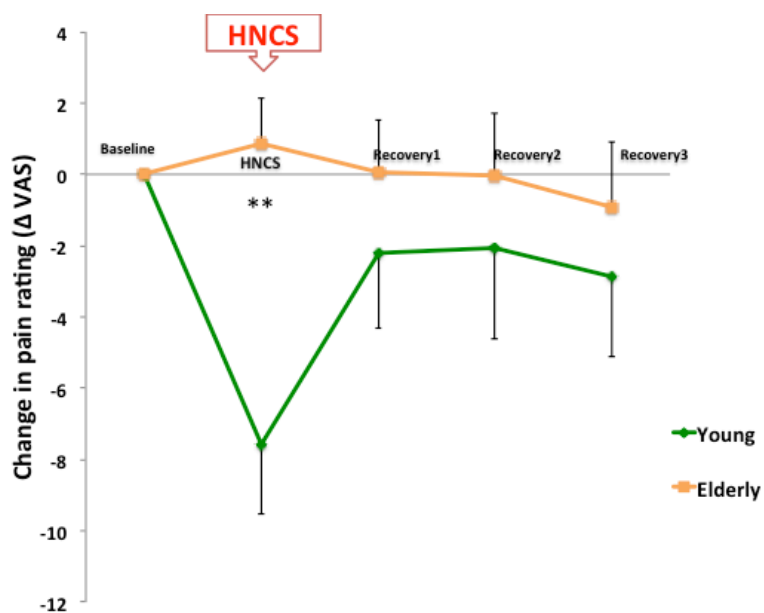
	Younger (n = 21)		Elderly (n = 23)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	28.8 years (18-46)	9.1 years	62.9 years (56-75)	5.4 years	
Gender (women/men)	10/11		13/10		
Education	15.5 years	2.7 years	15.3 years	3.6 years	0.824
MMSE	—	—	29.5	0.7	
Similitudes	23.5	5	23.6	4.5	0.997
Depression (BDI/GDS)	4.8	4.96	4.08	5.17	
DSC	76	16	65	15	0.035
PCS	15.57	8.5	14.73	9.7	0.766
STAI (Etat)	29.66	8.8	26.73	6.9	0.225
PCS	15.57	8.5	14.73	9.7	0.766
Pain threshold (mAmp)	7.8	3.8	5.73	2.5	0.033
RIII threshold (mAmp)	10.8	3.7	10.0	2.8	0.392
Pain-70 (mAmp)	12.8	4.4	12.1	3.5	0.597

MMSE, Mini-mental state examination; Similitudes, subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III; BDI, Beck Depression Inventory for young participants; GDS, Geriatric Depression Scale for older participants; DSC, Digit symbol-coding; PCS, Pain Catastrophizing Scale; STAI, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

OLDER PERSONS SHOWED REDUCED PAIN MODULATION DURING HNCS

Pain ratings were compared between blocks and across groups by a mixed model ANOVA. Figure 2 shows that pain was significantly modulated between blocks and this effect was significantly different between groups (interaction: $F(3.02, 126.8) = 3.4, p = .019, \eta^2 = .076, \text{observed power} = .76$). Planned contrasts revealed that for older persons, HNCS did not significantly affect shock-pain in comparison to baseline ($F(1, 22) = .3, p = .5$). In contrast, younger persons showed a significant pain reduction during HNCS compared with baseline ($F(1, 20) = 15.03, p = .001, \eta^2 = .43, \text{observed power} = .96$). Consistent with the significant interaction term of the ANOVA, this pain reduction was significantly greater compared with older persons ($F(1, 43) = 14.2, p < .001, \eta^2 = .25, \text{observed power} = .95$). Pain ratings returned to baseline levels in the first recovery block in younger persons ($F(1, 42) = 1.4, p = 0.24$), indicating no significantly persistent analgesic effects.

Figure 2. Shock pain ratings modulation by HNCS



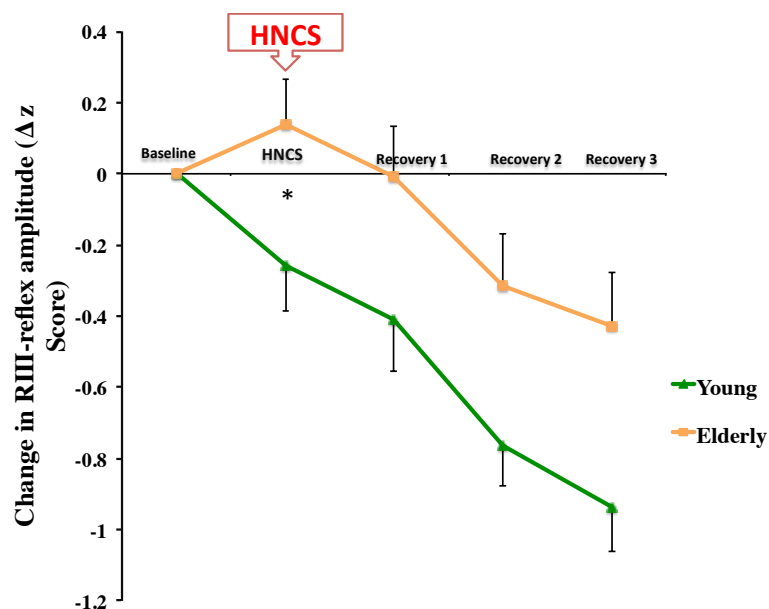
(standard error bars). Each block lasts 2min. Pain was significantly modulated between blocks and this effect was significantly different between groups. HNCS (block 2) produced strong analgesia in younger but not in elderly (see statistics in main text).

All effects remained significant after controlling for differences in baseline pain ratings, including the key interaction between BLOCK and GROUP ($F(3.02, 126.8) = 3.3, p = .023, \eta^2 = .074, \text{observed power} = .74$). Pain rating of the conditioning stimulus (ice pack) did not differ between the young ($Mean = 44.76, SD = 33.22$) and the elderly participants ($Mean = 46.30, SD = 28.25; t(42) = -.166; p = .87$). There was no significant correlation between the pain rating of conditioning stimulus and the magnitude of the HNCS on pain rating of the test stimulus ($r = -.245; p = 0.1$). Covariance controlling for individual differences in pain rating of the conditioning stimulus did not change the statistical conclusions of the above analysis.

OLDER PERSONS SHOWED REDUCED RIII-REFLEX MODULATION DURING HNCS

Mean RIII-reflex amplitude was compared between blocks and across groups by a mixed model ANOVA (Figure 3).

Figure 3. RIII-reflex modulation by HNCS



Comparison of mean RIII-reflex amplitude (expressed by z score) between blocks and across groups (standard error bars). HNCS did not significantly affect RIII-reflex amplitude in comparison to baseline for older persons. In contrast younger persons showed a decrease of RIII-reflex amplitude during HNCS compared with baseline (see statistics in main text).

There was a main effect of BLOCK ($F(3.13,131.23) = 23.06, p < .001, \eta^2 = .35, \text{observed power} = 1.0$) but no main effect of GROUP ($F(1,42) = 2.8, p = .10$). In addition, there was a marginal interaction between BLOCK and GROUP ($F(3.13,131.23) = 2.6, p = .053, \eta^2 = .06, \text{observed power} = .64$). Planned contrasts based on our prior hypothesis revealed that the magnitude of RIII inhibition during HNCS was significantly larger in young compared to older participants ($F(1,42) = 4.9, p = .032, \eta^2 = .10, \text{observed power} = .58$). These effects remained significant when covarying with the pain rating of the conditioning stimulus (all p 's $< .05$), and the key interaction BLOCK by GROUP also reached significance ($p = 0.49$). Follow-up within group analyses showed that HNCS did not significantly affect RIII-reflex amplitude in older persons in whom the mean response increased slightly during HNCS ($F(1,42) = 1.2, p = .3$). In contrast younger persons showed a marginal decrease of RIII-reflex amplitude during HNCS compared with baseline ($F(1,42) = 4.0, p = .053, \eta^2 = .17, \text{observed power} = .5$). RIII-reflex amplitude did not recover to baseline values during recovery blocks (all p 's $< .05$) and showed a steady decline until the last block. This pattern suggests a steady habituation of the RIII in both groups during the recovery phase. Although the inhibitory effect produced by HNCS on the RIII is confounded with this general habituation effect in the younger group, the group difference in the second block is consistent with a reduction of RIII inhibition during HNCS in older participants.

THE STROOP EFFECT WAS STRONGER IN THE CONTEXT OF SWITCHING IN THE ELDERLY

In the Stroop task, performance showed a significant main effect of condition ($F(1.73,73) = 208.8, p < .001, \eta^2 = .83, \text{observed power} = 1.0$), reflecting a gradual RT

increase between each four conditions (reading < color-naming < inhibition condition < inhibition in the switching condition; Figure 4 and Table 2). In addition there was a

Table 2. Stroop performance measures

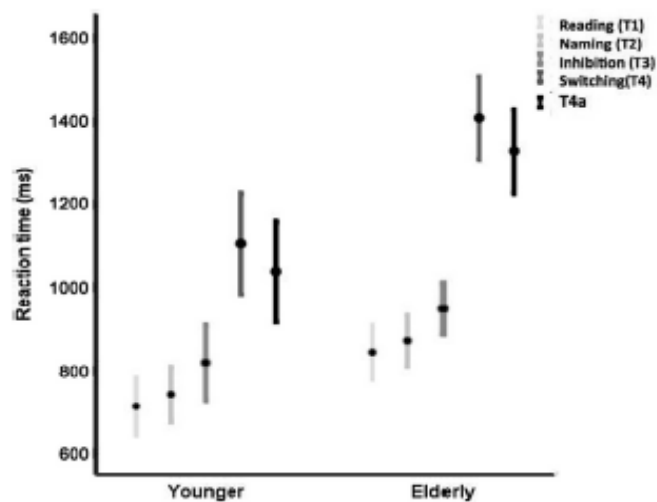
Table 2

Stroop performance measures.

Condition	Time reaction (TR) ms				P-value
	Young (n=21)		Old (n=23)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Reading (T1)	710	153	840	151	0.007
Naming (T2)	738	145	867	143	0.005
Inhibition (T3)	815	200	945	143	0.017
Switching (T4)	1100	269	1400	230	<0.001
Alternation repeated colour (T4 _a)	1035	265	1325	286	<0.001
Interference (T4 _a -T2)	296	193	457	177	0.006

Mean and SD reaction time in the different conditions of the Stroop task (T1-T4) for young and old participants (*p*-values are reported for group contrasts). Alternation repeated color (T4_a) corresponds to the inhibition trials of the switching condition (T4). Reaction time and group comparison are also reported for the interference (T4_a-T2).

Figure 4. Stroop task performances



Mean (SD) reaction times in each of the four conditions of the Stroop task in the young and old participants: Reading (T1), Naming (T2), Inhibition (T3), and Switching (T4). The inhibition trials of the switching condition are reported separately (T4a). Note the very large increase in the inhibition trials in the context of switching (T4a) compared to the inhibition condition alone (T3). This effect is significantly larger in the elderly (see Table 2 for detailed statistics contrasting groups).

significant main effect of GROUP ($F(1,73) = 8.02, p = .001, \eta^2 = .16, \text{observed power} = .93$) with the older subjects responding more slowly. There was no group effect when the interference was calculated by subtracting the RT of reading or naming from the RT of the inhibition condition (T3-T1: $F(1) < .1, p > 0.9$; T3-T2: $F(1) < .1, p > 0.9$). However, there was a group effect when the RT of the reading or the naming condition was subtracted from the RT of inhibition trials of the switching condition (T4a-T1: $F(1) = 7.28, p = .01, \eta^2 = .15, \text{observed power} = .75$; T4a-T2: $F(1) = 8.28, p < .01, \eta^2 = .17, \text{observed power} = .80$; see Table 2). This is consistent with the notion that cognitive inhibition in the context of switching is highly sensitive to aging.

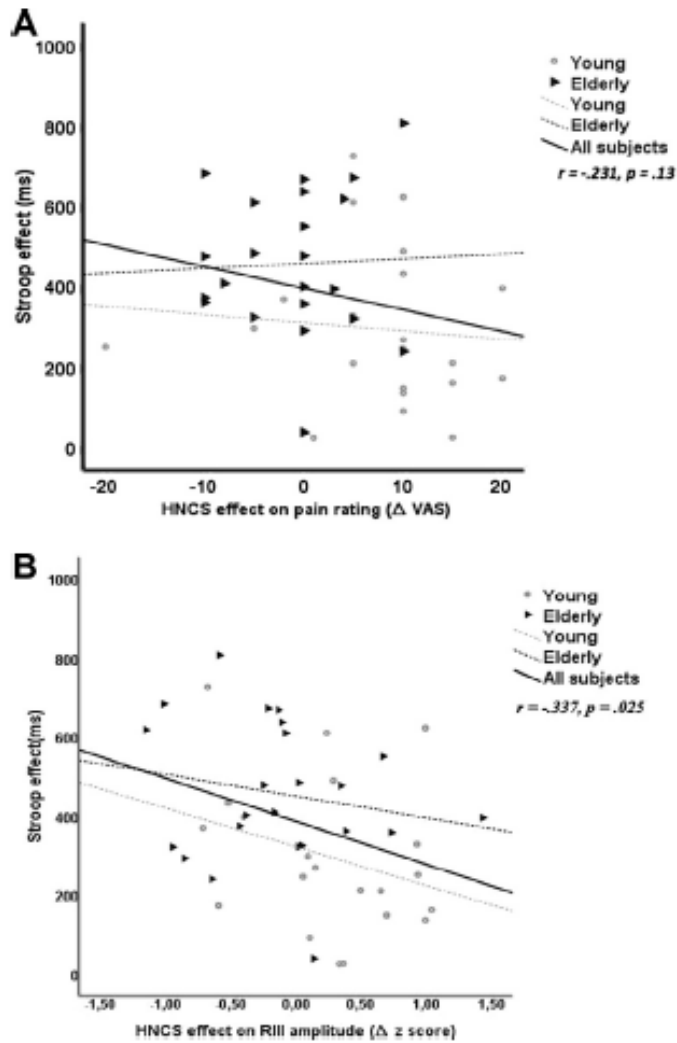
CORRELATIONS BETWEEN AGE, STROOP EFFECT, PAIN MODULATION AND RIII-REFLEX

MODULATION

To assess the association between age, cognitive interference (T4a –T2), and both changes in pain ratings and descending modulation, differences between baseline and HCNS in pain ratings and RIII-reflex amplitude were calculated and analyzed using Pearson's correlations.

Results showed that analgesia (reduced pain ratings) decreased with age ($r = -.42, p = .004$; note that the Pearson correlation testing age effects are partly redundant with the group effect in ANOVA, as reported above). Consistent with the hypothesis, HCNS analgesia (ratings) was generally lower in subjects showing larger cognitive interference; however this effect did not reach significance ($r = -.23, p = .13$) (Figure 5.A).

Figure 5. Correlations between Stroop effect and pain ratings and RIII-reflex modulation by HNCS



A. The negative correlation between HNCS analgesia and the Stroop effect (T4a-T2) did not reach significance across all subjects or within-groups. B. The scatter plot illustrates that the cognitive inhibition (Stroop effect = interference = T4a-T2) was negatively associated with changes in RIII-reflex amplitude induced by HNCS across all subjects (r -values reported on graph). The correlations within groups were not significant: younger ($r = -.293, p = .197$), elderly ($r = -.188, p = .391$)

Inhibition of the RIII-reflex also decreased with age ($r = -.39, p = .014$), but this effect was completely decoupled from the changes in pain ($r = .07, p = .6$), suggesting that these modulatory effects rely on separate processes in the present study. Additional correlation analyses performed within each age group did not reach significance.

Cognitive interference also increased with age ($r = .41, p = .005$) and was significantly associated with the reduction of HNCS inhibitory effects on the RIII-reflex across all subjects ($r = -.34, p = .025$) (Figure 5.B). However, Pearson correlations between HNCS effect on RIII and Stroop interference effect did not reach significance when tested within each group: young ($r = -.293, p = .197$), elderly ($r = -.188, p = .391$) (Fig 5). Similarly, a partial correlation controlling for the age groups did not reach significance ($r = -.238, p = .124$). Based on these results alone, the association between cognitive interference and HNCS effect may reflect a non-specific of age.

In order to control for a putative non-specific effect associated with age, we performed additional analyses based on two performance measures not involving inhibition but affected by aging: the reaction time of the reading and naming conditions. These two measures are significantly influenced by age (p 's < .01; see Table 2) as one would expect with many variable, including those irrelevant to inhibitory process. However, the effect of HNCS on the RIII did not correlate significantly with performance in the naming ($r = -.137, p = .376$) or the reading condition ($r = -.112, p = .471$). Notably, the association between cognitive interferences and HCNS inhibitory effect on the RIII found across all participants (see above) also remained significant after controlling for the general slowing observed in RT in the elderly (covariance with naming RT in task 2: $r = -.315, p = .036$; covariance with reading RT in task 1: $r = -.321, p = .040$). In contrast, this correlation between the increased cognitive interference and the reduced RIII-inhibition was no longer significant after controlling for age ($r = -.22, p = .16$), consistent with the hypothesized mediation by a common age-related mechanism involving inhibition.

EFFECTS OF AGE ON PAIN PERCEPTION

Most previous studies reported an increase of the pain threshold with age (for review see [44]). This may be explained by the peripheral and central changes occurring with aging. It is well established that there is a decrease in the number of the nociceptive fibers[25], and a decrease in the transmission speed of nociceptive impulses with aging[1]. However, there are other studies describing either a decrease or no age effect on pain threshold depending on the stimulus [74]. Many factors could influence age-related effect on pain threshold such as the integrity of the skin, the stimulus modality and duration. In the present study a decrease in pain threshold was found in elderly compared to young participants. When considering the effect of age on pain tolerance, a very different pattern of results emerges, with either no age-related changes (thermal and electrical pain), consistent with our results in the upper range of the pain scale (Pain-70), or a decrease (pressure pain) over the lifespan (for review, see [73]).

PAIN MODULATION AND AGING

In agreement with the literature, we observed that HNCS analgesia was lower for older adults. Reduction of pain modulation associated with age has been proposed to be due to changes in several descending inhibitory systems that could contribute to the greater prevalence of pain in older age [45]. Consistent with this, decreased endogenous analgesia was reported as a risk factor in the development of chronic pain [170]. In that study, less effective endogenous analgesia in a pain free state before a thoracic surgery was associated with the development of post-surgical chronic pain. Pain inhibitory

systems can be divided into opioid dependent and non-opioid-dependent, which operate via neural or hormonal mechanisms. The μ -opioid receptors and their endogenous ligands are involved in the regulation of sensory and affective components of the pain experience [176]. In addition it was shown that there is an age effect on μ -opioid receptors [175]. Several animal studies have documented a general age-related decline in the neural opioid and non-opioid analgesic mechanisms [52; 66]. These changes may explain the behavioral and neurophysiological age-related effects reported in the present study.

RIII-REFLEX MODULATION AND AGING

The RIII-reflex is interesting because it is an important objective tool to assess spinal nociceptive processes in humans [125; 169]. In normal subjects a close correlation exists between the threshold of the reflex and the pain threshold [166], although there are examples of a dissociation between the two measures. In healthy volunteers, RIII-reflex amplitude is strongly decreased by HNCS through a spinal-bulbo-spinal loop [8; 24; 117], consistent with opioid-dependent diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) described in the rat [77]. Moreover, inhibition of the RIII-reflex by HNCS can be blocked by low doses of an opioid antagonist (Naloxone) [168]. Consequently, reduced RIII-reflex modulation by HNCS with age could be associated with functional changes at different levels of the neuraxis, and may involve changes in opioidergic neuromodulation [175]. Even though this study did not show the expected return to baseline after counter-stimulation, suggesting a steady habituation, the difference between the two groups in the HNCS block is consistent with age related difference in HNCS modulation.

COGNITIVE INHIBITION AND AGING

Considering the Stroop effect and aging, there is some controversy. Some studies support the general slowing theory (see [152]), while others provide evidence that beyond the general slowing occurring with age, there is a specific age-related decline of inhibitory process involved in the suppression of lexical-semantic information in the Stroop task [161]. In addition, some fMRI studies report greater activation in older individuals during the Stroop task within several brain regions involved in executive control, such as the left inferior frontal gyrus (IFG) [70]. Another study showed that middle-aged subjects (compared to young) were generally slowed but may not show increased interference [49]. However, this study also showed age-related activation increases in several task-related brain regions: the inferior frontal junction (IFJ) area, regions in the inferior frontal gyrus (IFG). The authors interpreted these changes as stronger dependence of the older subjects on compensatory strategies [177]. Results of the present study show that older subjects are slower than younger subjects in all conditions of the Stroop. There was no difference between groups in the interference indices comparing the inhibition condition to the naming or reading condition. However, a significantly larger increase in the interference effect was observed in the older subjects in the switching condition (see Table 2). This is consistent with previous observation that aging-related increase in interference is magnified in the context of task-switching due to increased cognitive demands [58; 151].

IS THERE A GENERAL DECLINE OF INHIBITION WITH AGING?

There is some evidence that the inhibitory control of pain decreases with aging [29; 71; 116; 159], and that some cognitive functions including inhibition also

decline with aging [58; 134; 151; 161]. In our study we found a significant correlation between the decrease of the amplitude of the RIII-reflex induced by the HNCS and the Stroop effect. This correlation was explained statistically by age but not by the non-specific slowing of RT's found across all tasks (partial correlations). This is consistent with the mediation of both phenomena by a common underlying mechanism involving inhibition and related to aging. However, the magnitude of HNCS analgesia was not associated with the Stroop effect or the magnitude of changes in RIII-reflex amplitude. This suggests that the modulation of pain and RIII-reflex amplitude may rely on partly distinct mechanisms.

We have previously reported that changes in pain and RIII-reflex during HNCS are associated with partly distinct brain networks [101]. Interestingly, the magnitude of the HNCS inhibitory effect on the RIII-reflex amplitude was predicted by the magnitude of the brain stem response to the tonic pain stimulus in the periaqueductal gray matter (PAG). Furthermore, the PAG response was strongly associated with a distributed network involving peaks in the lower pons and rostroventral medulla, as well as extended clusters in the lateral and medial prefrontal cortices. Notably, this network included areas previously associated with cognitive inhibition and with the age-related increase in cognitive interference (e.g. ventrolateral prefrontal cortex; [18; 148]). Although pain inhibition and Stroop inhibition certainly rely on partly distinct mechanisms, the association between RIII inhibition during HNCS and the Stroop effect suggests that an overall decline in the efficacy of these inhibitory systems might occur during normal aging. The Stroop task involves a competition between the automatic lexical-semantic processing of the words and color naming, while HNCS involves the rivalry between

competing noxious stimuli. We suspect that HNCS effects on pain and the RIII-reflex may involve cycles of switching of attention between the two competing streams of sensory-affective processing triggered automatically by the tonic and the phasic pain stimuli. However, this spontaneous switching-related effect on the RIII-reflex may be blocked when task instructions emphasize the *top-down* attention to one of the two stimuli (see the experimental paradigm of Ladouceur et al [69]) This implies that age-related effects on HNCS must be further explored using paradigms taking into account the potential interactions between attention and switching processes. This association between two apparently different tests (Stroop and HNCS) may reflect age-related changes in the dynamic interaction between prefrontal executive systems sub-serving task-switching processes and those involved in attention and inhibition of automatic responses.

STUDY LIMITATIONS

One limitation regarding HNCS analgesia is that, contrary to the pain ratings, the RIII-reflex did not show the expected return to baseline after counter-stimulation. This pattern suggests a steady habituation of the RIII-reflex in both groups during the recovery phase. Although the inhibitory effect produced by HNCS on the RIII-reflex is confounded with this general habituation effect in the younger group, the group difference in the second block is consistent with a reduction of RIII inhibition during HNCS in older participants. Another limitation is that our study is a cross-sectional study of healthy aging comparing the target population with younger controls. A longitudinal design would be ideal but this obviously poses major feasibility difficulties.

CONCLUSIONS

The present study is the first to examine the effects of normal aging on HNCS analgesia using a measure of spinal nociceptive transmission. It shows a decrease of inhibitory effects of HNCS on pain perception and spinal nociception with healthy aging. The decrease of HNCS effect on RIII-reflex was significantly correlated with a decrease in the efficacy of cognitive inhibition processes with aging. Together these results suggest an overall decline of inhibition systems occurring with aging. This study further provides ground for future investigations of the cerebral mechanisms underlying the effect of normal aging on pain control and cognitive executive processes.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest in relation to this work.

PARTIE II – ÉTUDE II

Is temporal summation of pain and spinal nociception altered during normal aging?

Rafik Marouf, Mathieu Piché, Pierre Rainville

(PAIN[®], June 3th 2015)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058038>

This study examines the effect of normal aging on temporal summation (TS) of pain and the nociceptive flexion reflex (RIII). Two groups of healthy volunteers, young and elderly, received transcutaneous electrical stimulation applied to the right sural nerve to assess pain and the nociceptive flexion reflex (RIII-reflex). Stimulus intensity was adjusted individually to 120% of RIII-reflex threshold and shocks were delivered as single stimulus or as series of five stimuli to assess TS at 5 different frequencies (0.17Hz, 0.33Hz, 0.66Hz, 1Hz and 2 Hz). This study shows that robust TS of pain and RIII-reflex is observable in individuals aged between 18 and 75 years-old and indicates that these effects are comparable between young and elder individuals. These results contrast with some previous findings and imply that at least some pain regulatory processes, including temporal summation, may not be affected by normal aging, although this may vary depending on the methodology.

Key words: aging, pain, reflex, temporal summation, CPM

Results on pain sensitivity in the existing literature are mixed but generally show a smaller range of intensities between pain threshold and tolerance, where pain threshold is increased while pain tolerance is decreased [44; 56; 73]. Besides, only a few studies have assessed the effects of age on pain modulatory mechanisms, such as those underlying the temporal summation (TS) of pain. Based on the studies examining this question, the effect of age on pain TS is unclear (Table 1). In one study, the effect of age on heat pain TS was location specific [54]: the young group showed a significant TS of second pain on the forearm and leg, while elders reported second pain TS on the forearm but not on the leg. Another study showed a lower threshold for heat pain TS on the arm in elders, with significant TS at 47°C, 50°C and 53°C while young individuals showed pain TS at 53°C only [28]. The importance of the test stimulus modality was also highlighted in a subsequent study, where elders showed more TS with heat pain, while no difference was observed with mechanical pressure pain [74]. Another study used electrical stimulation applied to the sural nerve and recorded the RIII-reflex [30]. In this case, TS of pain was observed at a lower frequency in elders (0.2Hz) compared with younger individuals (0.33Hz). However, TS of the RIII-reflex was observed only at 2Hz and no age-related difference was observed. Using electrical stimulation at 2Hz, Neziri et al. reported a decrease in pain and RIII-reflex TS threshold with aging, but with a negligible quantitative impact [96]. Another study compared middle-aged with older individuals on TS of heat pain (forearm and leg) and pressure pain (hand and knee), as well as on analgesia induced by heterotopic noxious counter-stimulation (HNCS) [115]. The two groups failed to show pain inhibition during HNCS and greater heat pain TS was observed

at the forearm in elders compared with middle-aged. Taken together, in spite of some discrepancies depending in part on methodological issues, these results generally suggest a trend towards enhanced TS in elders.

Some authors have proposed that enhanced TS sometimes observed in older individuals may reflect a deficit in descending pain inhibitory controls [30; 74]. This is consistent with several studies showing a smaller analgesic effect of HNCS in elders [29; 71; 84; 116; 159]. HNCS is commonly used to test the integrity of some endogenous pain inhibitory mechanisms, including descending pathways inhibiting spinal nociceptive transmission (e.g. Diffuse Noxious Inhibitory Controls; DNIC) [78]. We recently reported an age-related decrease in HNCS analgesia [84]. Here, we report the results of a TS experiment conducted with the same participants. We hypothesized that elders would show TS at lower frequencies and a steeper TS slope compared with younger individuals. Moreover, we tested the possibility that individual differences in TS would be related to the age-related decrease in HNCS analgesia that was reported in the same participants earlier [84].

Table 1. Summary of studies on age-related differences in temporal summation

Authors	subject	Age range	Stimulus	site	frequency	Results
Harkins et al 1998	10 young / 10 elderly	21-34y / 53-75y	Heat pain : train of 5 stimuli at 51C degrees	forearm and leg	0.4 Hz	Similar TS of second pain at the forearm. No TS in elderly on the leg
Edwards & Fillingim 2001	34 young / 34 elderly	18-27y / 55-67y	Heat pain : train of 10 stimuli at 47, 50 and 53 C°	forearm	0.4 Hz	More pain TS in elderly at 47 C° and 50 C°. No group difference at 53 C°
Lautenbacher et al 2005	20 young / 20 elderly	21-35y / 63-88y	Heat pain	forearm	0.16 Hz and 0.42 Hz	TS enhanced in elderly for the two frequencies
			Pressure pain	volar end-phalanx	0.16 Hz and 0.42 Hz	No group difference in pain TS
Farrell & Gibson 2007	15 young / 15 Elderly	18-40y / 65 y and over	Electrical pain	Leg	0.2Hz, 0.25Hz, 0.33Hz, 1Hz, 2Hz	Pain TS from 0.2Hz to 2 Hz in elderly; from 0.33Hz to 2Hz in younger No group difference in RIII-reflex TS
Neziri & al 2010	300 subjects	20y – 80 y	Electrical pain	Leg	2 Hz	Decrease of pain and RIII-reflex TS threshold with aging
Riley & Fillingim 2013	89 middleaged / 102 elderly	45-56 y / 57-76 y	Heat pain: train 5 stimuli at 44, 46, 48 C°	forearm and leg (Knee)	0.4Hz	Enhanced TS at the forearm in elderly No group difference at the Knee
			Pressure pain 10 stimuli	hand and Knee		No effect of age on pain TS

* TS =temporal summation

MATERIALS AND METHODS

ETHICS APPROVAL

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation of \$50 for their travel expenses, time and commitment.

PARTICIPANTS

Forty-five healthy volunteers were recruited among participants from the registry of the research center at the “Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal” (CRIUGM), and by advertisement on the campus of “Université de Montréal”. Participants were excluded if they presented chronic pain syndromes, psychiatric disorders, neurologic disorders, metabolic disorders (diabetes), vascular disorders (e.g lower limb arteriopathy) or used medication that could alter pain perception and modulation 2 weeks prior to the experiment, including antihypertensive, anxiolytics, antidepressants and other psychotropic agents. During the screening phone call, participants were asked to abstain from consuming alcohol at least 1 day before experimentation, and refrain from consuming tea and coffee on the day of the experiment. Two groups of participants were tested, including 21 young persons, 10 women and 11 men, ranging between 18 and 46 years of age (mean age 28.8 ± 9.1 y), and 24 older persons, 14 women for 10 men, ranging between 56 and 75 years of age (mean age 63.4 ± 5.7 y). Based on a self-rated audition and vision questionnaire, all participants reported normal or corrected perceptual abilities (Table 2). The study included HNCS and TS experiments that were conducted on the same day in the same participants. Results of these two experiments are reported separately: the HNCS experiment was reported in Marouf et al. 2014 and the TS experiment is reported in the present article. However, to test the possibility that individual differences in TS could be related to an age-related decrease in HNCS analgesia, a correlation analysis was performed between TS data reported here and HNCS data reported in Marouf et al. 2014.

EXPERIMENTAL DESIGN

This study relied on a mixed design to examine the effects of stimulus repetition and repetition frequency on pain ratings and RIII-reflex amplitude, in two groups of participants: young (n=21) and elders (n=24). At the beginning of the 120-min session, subjects filled questionnaires and performed cognitive tests. Then, the RIII-reflex and pain thresholds were determined. Subsequently, the temporal summation session was performed. A period of 30 minutes allowed participants to rest from the electrical stimulation procedures and to fill other questionnaires. Finally, the HNCS experiment was conducted followed by a computerized Stroop task (this part of the study was reported earlier: see [84]).

PAINFUL ELECTRICAL STIMULATION

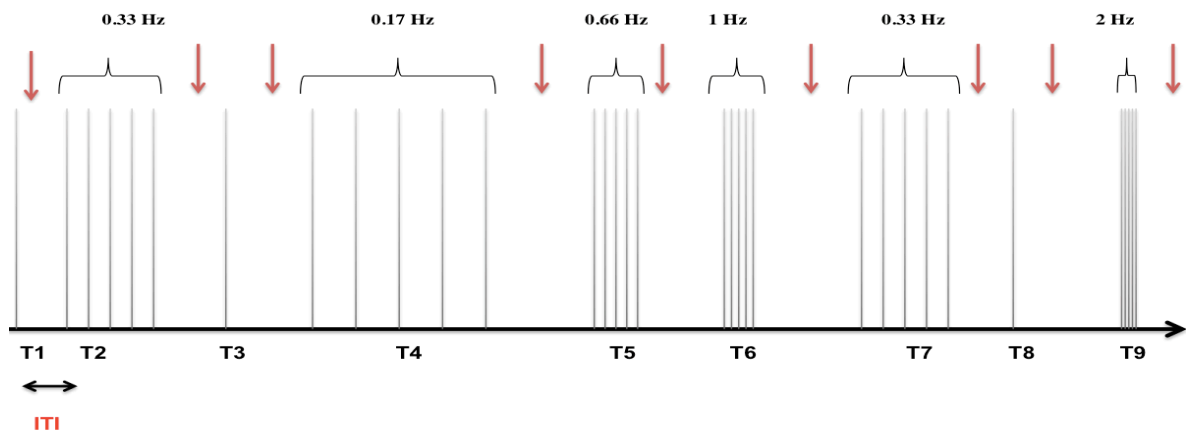
Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by a computer running E-Prime2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromaleolar path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined using the staircase method including 4 series of stimuli of increasing and decreasing intensity [102; 166]. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA until the subject reported pain intensity of 70 on the 0-100 pain rating scale (see below). Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. The intensity-response

plot was then created offline, and the RIII-reflex threshold was determined as the intensity producing a response above background EMG activity in at least 50% of trials (i.e. responses exceeding the upper limit of EMG activity recorded at lower intensities according to the individual stimulus-response plot). The intensity of stimulation was then adjusted at 120% of the RIII-reflex threshold and a series of 10 stimuli was administered to insure stability of responses (otherwise threshold assessment was repeated). Stimulus intensity remained constant at 120% of the RIII-reflex threshold for the remaining of the experiment. The mean intensity at which the subject began to feel pain determined the pain threshold.

TEMPORAL SUMMATION PROTOCOL (TS)

To assess TS, a series of 5 stimuli (120 % of individual RIII thresholds) was administered at different frequencies (0.17 Hz, 0.33 Hz, 0.66Hz, 1 Hz and 2 Hz). Three TS trials were presented for each frequency, for a total of 15 trials (75 stimuli). In addition, an equal amount of 15 control trials was delivered, which included only one stimulus (total of 90 stimuli). Altogether, a total of 30 trials were delivered with a variable inter-trial interval of 15 to 30 seconds. Trials were presented in a pseudorandom order to avoid sequence order effects. Randomization excluded consecutive trains at 2 Hz. Each of the 30 trials was followed by pain rating (see Figure 1).

Figure 1. Temporal summation protocol



In total, three trials of five electrical stimuli (black vertical lines) for each frequency (0.17Hz, 0.33Hz, 0.66Hz, 1Hz and 2Hz) and fifteen single stimuli (control trials) were applied in a pseudorandom order with an inter-trial interval (ITI) of 15 to 30sec. Part of these trials (T1, T2 ...T9) is illustrated. The intensity of the stimulation was 120 % of RIII-reflex threshold. Participants rated pain intensity after each trial (red arrow) during the ITI.

HETEROTOPIC NOXIOUS COUNTER STIMULATION

The HNCS experience was then conducted (see Marouf et al., 2014). The HNCS paradigm lasted 13 minutes and included 80 single electrical stimuli (120 % of individual RIII thresholds) administered with an inter-stimulus interval of 6 s. The first five stimuli were excluded from the analyses to control for the rapid habituation effect occasionally observed on the first few trials of a series of RIII measurements. The subsequent 75 stimuli were distributed equally in five sequential conditions with an interval of 12 s between conditions: baseline ($n = 15$), HNCS ($n = 15$) and three blocks of recovery after removing HNCS (3 times $n = 15$). HNCS was produced by placing an ice pack on the contralateral forearm for 2 min (surface temperature about -13°C). Shock pain was rated after the last shock of each experimental block. Cold-pain was also rated at the end of the HNCS block. The HNCS effect on the RIII was calculated by subtracting the mean RIII-reflex amplitude of the HNCS block from that of the baseline block.

RIII-REFLEX MEASURE AND ANALYSES

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). The signal was amplified 1000 times, bandpass filtered (100–500 Hz), digitized, and sampled at 1000 Hz. EMG data was analyzed using Acqknowledge 4.1 (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA). The raw EMG recordings were transformed using the root mean square (RMS) with a window of 10 ms. The resulting signal was integrated between 90 and 180 ms after the stimulus onset to quantify RIII-reflex amplitude to each shock. These values were z-normalized using the mean and SD of the response across the 90 stimuli [z-score = (response i – mean of all 90 responses)/standard deviation of all 90 responses]. For the group analysis, 6 mean values were calculated from the z-scores: the mean control value was obtained by averaging the 15 control responses (single stimuli); the mean value of TS trials for each frequency was calculated by averaging the responses of the 3 trials, for each of the five stimuli in the series, i.e. mean of the first, second, third, fourth and fifth stimulus. Temporal summation of the RIII-reflex was calculated as the difference between the mean response to the fifth stimulus in the series and the mean response to the single-stimulus control. The slope of RIII-reflex TS was also calculated for each frequency. This was done by calculating the geometric mean of RIII-reflex amplitude across the 3 trial-repetitions for each of the 5 stimulus rank (i.e. stimulus 1 to 5 for each TS condition). A TS curve was obtained for each frequency and each subject and the slope of the linear fit was then extracted and used as the TS slope.

PAIN RATINGS

Participants rated shock pain intensity verbally using a visual-numerical (0–100) pain-rating scale displayed horizontally on the wall facing participants with two verbal anchors at the left (“0 – no pain) and right extremities (“100 –extremely intense). Participants were instructed to rate pain after each trial. For the TS trials, they were instructed to rate the last (fifth) stimulus of the series. For the group analysis, 6 values were calculated: the mean control value was obtained by averaging the 15 control ratings; the mean value of TS trials for each frequency was calculated by averaging the responses for the 3 trials. For each frequency, the TS effect on pain was calculated as the difference between the mean rating of the control trials and the mean rating of the fifth stimulus. For presentation purposes and statistical analyses, pain ratings were converted to percent change compared with control trials.

QUESTIONNAIRES

State and trait anxiety was assessed using the validated French version of STAI (Spielberger’s State-Trait Anxiety Inventory) [154]. Pain catastrophizing was assessed using the French version of trait PCS (Pain Catastrophizing Scale) [27]. Subjects completed questionnaires prior to the pain tests. The elderly volunteers were screened for cognitive impairment using the Mini-Mental State Examination [40]. A score above 26 was required for inclusion in the study (all recruited volunteers scored above 27). Depression was assessed using the French version of the Beck depression inventory [11] for the young group and by Geriatric depression scale for the elderly group [12; 171]. Participants were

also asked to perform the similitudes, and the digital symbol coding (DSC) tests (subtest of WAIS III)[86].

STATISTICAL ANALYSES

All results are expressed as mean \pm SD. Data was analyzed using SPSS v17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) with significance thresholds set to $p \leq 0.05$. Basic group differences in questionnaire scores and pain/RIII thresholds were assessed using independent two-sample t-tests. Pain ratings were compared between groups for the control and the 5 TS frequencies (control, 0.17Hz, 0.33Hz, 0.66Hz, 1Hz, 2Hz) using a mixed model ANOVA, with Group (2) as a between-subject factor and Frequency (6) as a within-subject factor. The modulation of the RIII-reflex amplitude was also assessed using a mixed model ANOVA with Group (2) as a between-subject factor, and Frequency (5) and Stimulus rank (first, second, third, fourth and fifth) (5) as within-subject factors. A Group (2) X Frequency (5) ANOVA was also performed to compare the mean slope of RIII-reflex TS across frequencies. For all analyses on RIII-reflex amplitude, five elderly subjects were excluded because of extreme values ($> \text{mean} + 3 \text{SD}$) and because no simple transformation could normalize the distribution. ANOVA was also performed including those subjects and applying the Greenhouse-Geisser correction. To further insure that we would not miss an effect (type II error), non-parametric analyses including the five excluded subjects were also performed. A Friedman test was performed to test the effect of frequency on pain rating and RIII-reflex in each group. A Mann-Whitney was also performed (all subjects) to compare the two groups on the TS effects. These additional analyses confirmed the results. For each ANOVA, planned contrasts were used to test a priori hypotheses and

decompose significant effects of frequency between groups. Sphericity was tested using Mauchly's test and Type I error was controlled by adjusting the degrees of freedom using the Greenhouse-Geisser correction. Correlations were assessed using Pearson-r correlation.

RESULTS

PARTICIPANT CHARACTERISTICS

Characteristics of participants are reported in Table 2. Groups were comparable on education, pain catastrophizing, depression, state and trait anxiety, the similitude test, and RIII-reflex threshold. However, elders showed a lower pain threshold ($t(34.2) = 2.3; p = .028$) and lower scores for the DSC test ($t(40.3) = 2.3; p = .028$) compared with younger individuals. Table 2 also includes the analgesic effects produced by HNCS in the same participants, as previously reported [84].

Table 2. Characteristics of participants

	Young (N =21)		Elderly (N=24)		p value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	28.8 years (18 -46)	9.10	63.4 years (56- 75)	5.70	
Gender (woman/man)	"10/11"		"14/10"		
Education	15.50	2.70	15.23	3.56	0.78
BDI/GDS	4.86	4.96	4.04	5.07	0.59
PCS	15.57	8.50	14.21	9.92	0.63
STAI(state)	29.67	8.81	27.38	7.45	0.35
STAI(Trait)	34.76	9.54	33.96	9.02	0.77
DSC	75.76	16.46	65.17	14.56	0.03
Similitudes	23.52	5.01	23.71	4.50	0.90
RIII Threshold (mAmp)	10.86	3.72	9.47	2.50	0.31
Pain threshold (mAmp)	7.86	3.79	5.47	2.59	0.03
Effet HNCS on VAS	7.57	8.95	-0.88	5.97	< .001
Effect HNCS on RIII	0.26	0.58	-0.15	0.60	0.009

HETEROTOPIC NOXIOUS COUNTER-STIMULATION

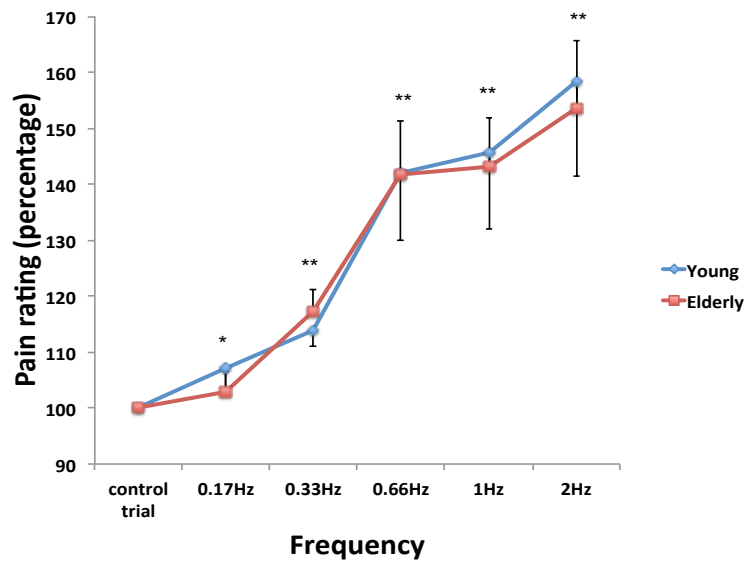
Results on HNCS analgesia were reported previously [19]. A summary is provided in Table 2. These results were used for the correlation analysis below.

TEMPORAL SUMMATION OF PAIN

Mean pain ratings are reported in Table 3. Mean pain ratings of the single-stimulus control trials were not significantly different between the two age groups ($t(43) = 1.6, p = .12$), indicating that individual adjustment of stimulus intensity based on RIII-reflex threshold yielded comparable pain intensity. However, pain ratings for the single-stimulus

control trial progressively increased from the third control stimulus and for subsequent trials (p 's $< .04$) although no group difference was observed ($p = .16$). As for the TS effect (see Figure 2), pain increased gradually and significantly with the increase in stimulus frequency (main effect of Intensity: $F(1.2, 53.5) = 28.1, p < .001, \eta^2 = .39, \text{observed power} = 1.0$). However, the frequency effect was not significantly different between groups (interaction: $F(1.2, 53.5) = .11, p = .79, \eta^2 = .003, \text{observed power} = .06$) (Figure 2). For both groups (pooled data), planned contrasts showed pain TS at a frequency of 0.17 Hz (compared to the single-stimulus control trial), with increasing effects at higher frequencies (for all successive contrasts: p 's $< .03$). Considering the progressive increase in pain ratings reported above for the single-stimulus control trials, we confirmed that TS effects remained significant after controlling for this non specific temporal change using a covariance analysis. Indeed, all effects remained significant (p 's $< .04$).

Figure 2. Temporal summation of pain



The plot represents a comparison of pain ratings (Y axis) of Young and Elderly participant relative to the single-stimulus control condition (100%) after the five stimulations administered at each frequency tested. Means and SDs of absolute pain ratings are reported in Table 3. There was a significant effect of frequency and a significant increase for each condition relative to the control trials. However, the effect was comparable between groups (interaction $p = .79$). (planned contrasts with control trials: * $p < .05$, ** $p < .01$ for pooled data from both groups; see main text for detailed statistical results)

TEMPORAL SUMMATION OF RIII RESPONSES

Mean z-scores of RIII-reflex amplitude for the different conditions and groups are reported in Table 3. The mean RIII-reflex amplitude for the single-stimulus control trial was not significantly different between the two age groups ($t(38) = .57, p = .56$). However, it progressively decreased during the course of the experiment from the eighth trial and for subsequent trials (p 's $< .01$) although no group difference was shown ($p = .81$). An individual example is also presented in Figure 3A-B, showing a TS effect at 2 Hz. In this representative example, RIII-reflex amplitude progressively increased with stimulus repetition, although it saturated at the 4th repetition. As for group effects, a clear temporal summation was observed for some of the frequencies, as illustrated in Figure 4. To examine these effects, RIII-reflex amplitude was compared across groups, frequency

Table 3. Pain rating and RIII-reflex amplitude

	Young		Elderly	
	Mean	SD	Mean	SD
Pain ratings (VAS 0 -100)				
Control trial	44.50	25.55	34.59	16.81
0.17hz	46.68	27.07	35.65	18.37
0.33hz	50.11	28.69	39.68	19.14
0.66hz	57.67	28.46	45.86	20.74
1hz	58.13	28.15	46.91	21.38
2hz	61.41	27.04	48.75	21.41
RIII-reflex amplitude (z score)				
Control trial	-0.97	1.50	-1.30	2.04
0.17hz	-0.11	1.90	-0.81	2.14
0.33hz	-0.84	1.19	-0.64	1.04
0.66hz	-0.02	1.32	1.42	3.94
1hz	0.95	1.79	1.40	2.77
2hz	3.04	2.88	3.86	4.37

and stimulus rank. RIII-reflex amplitude increased with frequency (main effect: $F(2.1, 78.8) = 14.2, p < .001, \eta^2 = .27, \text{observed power} = .99$). RIII-reflex amplitude also increased significantly from the first to the fifth stimulus of the series (main effect of stimulus rank: $F(1.2, 46.4) = 15.4, p < .001, \eta^2 = .28, \text{observed power} = .98$) and this effect was significantly greater at higher frequencies (frequency x stimulus rank interaction: $F(4.1, 154.8) = 9.44, p < .001, \eta^2 = .19, \text{observed power} = 1.0$), indicating TS of RIII-reflex. However, RIII-reflex amplitude was not significantly different between groups across frequencies or stimulus rank (group X frequency interaction: $F(2.1, 78.8) = .43, p = .65$; group X stimulation rank interaction: $F(1.2, 46.4) = .86, p = .38, \eta^2 = .002, \text{observed power} = .16$). In addition, the TS effect characterized by the interaction between stimulus rank and frequency was not affected by the age group (3-way interaction: $F(4.1, 154.8) = .67, p$

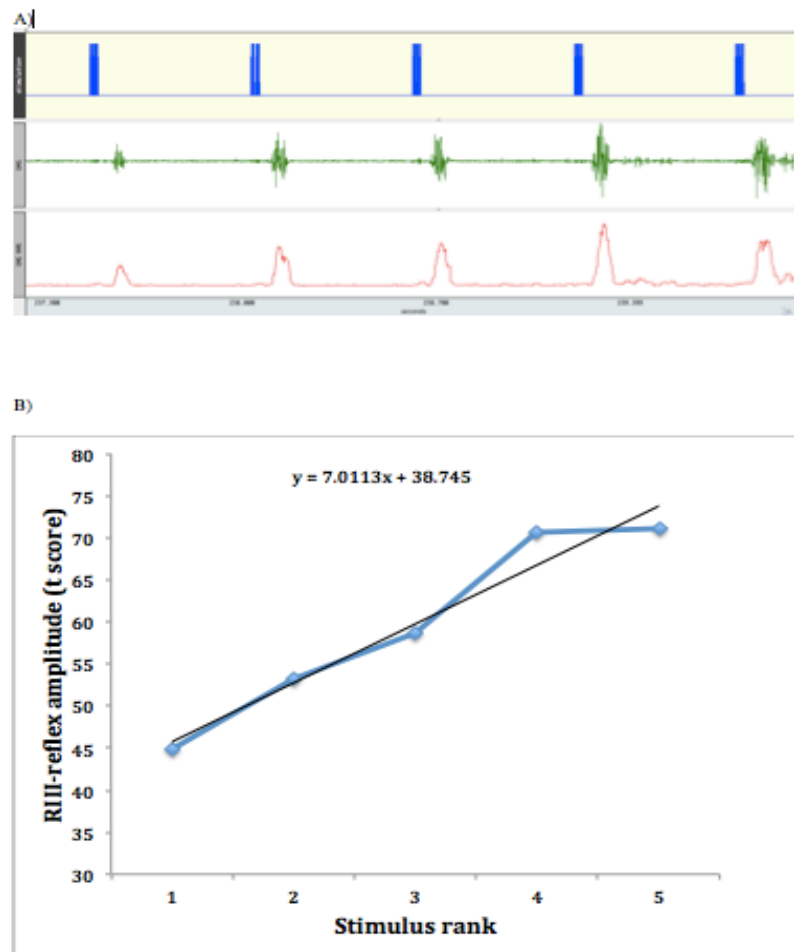
= .61, $\eta^2 = .001$, observed power = .21). Considering the progressive decrease in RIII-reflex amplitude reported above for the single-stimulus control trials, we confirmed that TS effects remained significant after controlling for this non specific temporal change using a covariance analysis. Again, all effects remained significant (p 's < .001).

Analyses were also performed on the slope of the TS effect on RIII-reflex, as presented in Figure 5 (for calculations, see 2.6 *RIII-reflex measure and analyses*). The slope increased significantly with stimulus frequency (main effect: $F(2.2, 83.2) = 18.6$, $p < .001$, $\eta^2 = .32$, observed power = 1.0) but this effect did not differ between groups (interaction: $F(2.2, 83.2) = 0.98$, $p = .38$, $\eta^2 = .025$, observed power = .23). Planned contrasts revealed that the frequency effect was significant at 1 Hz and 2 Hz for both groups (pooled data) (p 's < .001). Although the observed slope tended to be larger for the older group at all frequencies except 0.17Hz, two-sample t-tests comparing groups at each frequency did not approach significance (all p 's > .16), confirming the lack of age effect.

CORRELATIONS

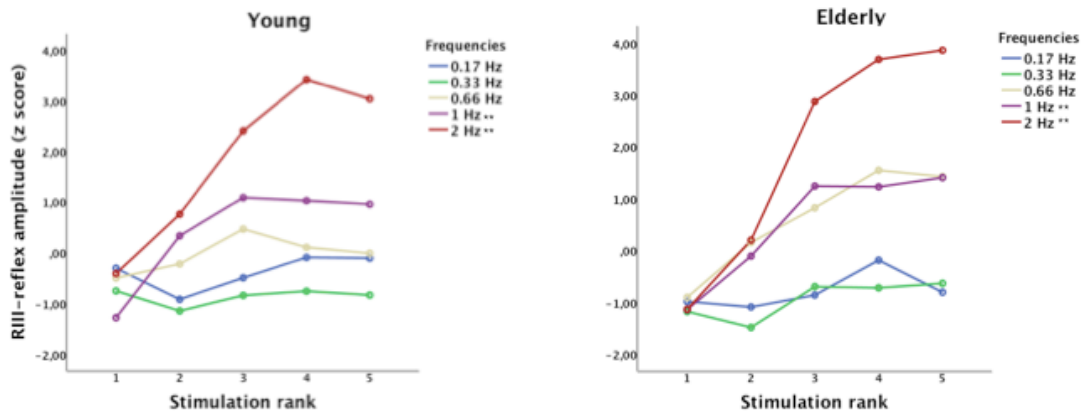
Correlations were performed between TS effects on pain and RIII-reflex across subjects. Significant positive correlation was found at 1 Hz ($r = .435$, $p = .005$) and 2 Hz ($r = .354$, $p = .025$; other frequencies: $r < .19$, $p > .24$). To examine the possibility that individual differences in TS would be related to changes in the efficacy of pain inhibitory processes due to aging, correlations between HNCS analgesia and TS effects on pain and RIII-reflex were performed. No correlation was observed between HNCS analgesia and TS effects for any of the frequencies on pain (r 's < .07, p 's > .9) and RIII-reflex (r 's < .13, p 's > .40).

Figure 3. Temporal summation of RIII-reflex



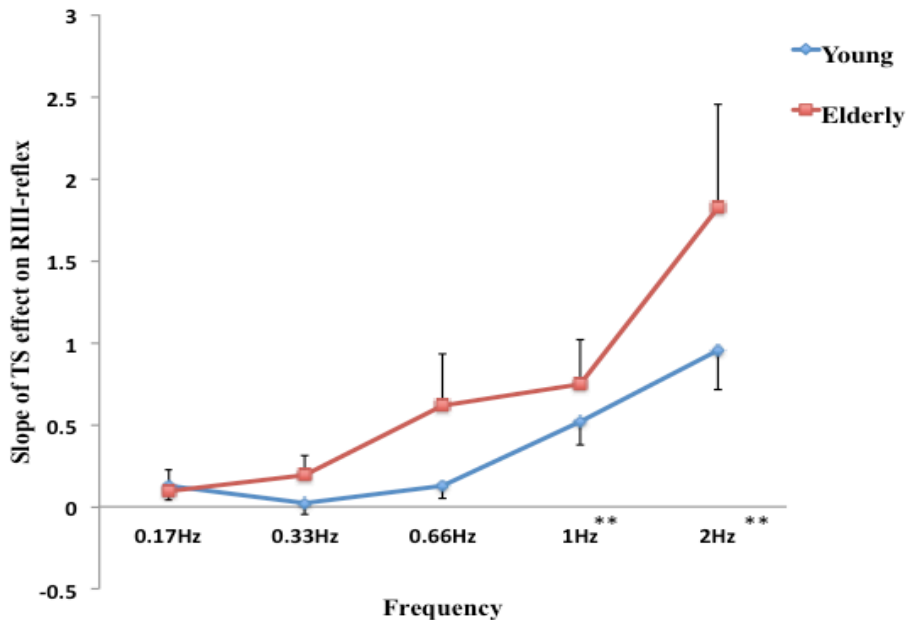
A) Individual example of a raw recording of the RIII-reflex showing temporal summation at 2 Hz. The top row indicates the timing of the electrical stimulation. The second row shows the raw electromyographic signal, where a typical RIII-reflex is observed beginning at ~90 ms after each stimulus onset. The third row represents the RMS of EMG signal used to measure RIII-reflex amplitude. B) In this graph, RIII-reflex amplitude is plotted using the geometric mean of the 3 trials at 2 Hz in the same subject shown in A. The black line represents the linear best fit of the curve from which the TS slope was calculated. Note that responses are reported here as mean t-scores rather than z-score for display purposes only (i.e. $t\text{-score} = z\text{-score} * 10 + 50$; this has no effect on the inference tests) (see main text for detailed statistical results).

Figure 4. Temporal summation of the RIII-reflex for the five frequencies



RIII-reflex amplitude increased with frequency. It also increased from the first to the fifth stimulus of the series and this effect was significantly greater at higher frequencies. However, RIII-reflex amplitude was not significantly different between groups across frequencies or stimulus rank. In addition, the TS effect characterized by the interaction between stimulus rank and frequency was not affected by the age group. (** $p < .01$ for pooled data from both groups; see main text for detailed statistical results).

Figure 5. Slope of temporal summation effect



Comparison of RIII-reflex TS slope for each frequency between groups. A significant effect of the frequency was observed, but this effect was not significantly different between groups. Error bars represent the standard error of the mean. (** $p < .01$ for pooled data from both groups; see main text for detailed statistical results)

In the present study, no evidence of age-related difference in pain and RIII-reflex TS was observed, infirming our first hypothesis. Indeed, the robust temporal summation of pain ratings occurred comparably in both young and elders. Similarly, robust TS of RIII-reflex was observed at frequencies of 1 Hz and 2 Hz with no significant difference between groups. In contrast to our second hypothesis, individual differences in TS were not associated with age-related changes in HNCS analgesia. This suggests that mechanisms of pain and RIII-reflex TS are not affected by aging or the associated decrease in HNCS analgesia, when assessed with electrical stimulation of the sural nerve.

AGE EFFECTS ON TEMPORAL SUMMATION

Previous studies assessing age-related effects on pain TS report conflicting results. These studies can be sorted into three categories based on stimulus modality. The first category comprises studies using electrical stimulation that evokes the RIII-reflex and includes the present study as well as two earlier studies. In one of the earlier study, elders showed pain TS at a lower frequency (from 0.2 Hz) compared with young participants (from 0.33 Hz) [30]. However, no group difference was observed in TS of RIII-reflex. In the second study, an age related decrease of pain and RIII-reflex TS threshold at 2Hz was shown but with a negligible quantitative impact [96]. In the present study, no age-related effect was observed for either pain TS or RIII-reflex TS. The common result between this study and the study by Farrel et al. is the lack of age effect on RIII-reflex TS. This suggests that enhancement of spinal nociceptive transmission and the associated motor response

during TS is unaffected by aging. Like TS of the RIII-reflex, pain TS is thought to rely on a spinal mechanism that involves increased responses of second-order neurons [72]. However, pain amplification may also occur in the brain independently of spinal processes during TS. This could explain that pain TS may occur without TS of the RIII-reflex, as reported in the earlier study [30]. This could be examined using a measure of brain activity [136; 147] in addition to RIII-reflex recording. The lack of group differences in pain TS in the present study is unlikely to be explained by a power issue (see curves overlap in Figure 2). Besides, the discrepancy between these studies may be due to the different pain rating methods (numerical rating here and VAS in[30]). However, in a study on age differences in postoperative pain, age-related effects were scale dependent, where verbal descriptions of pain qualities were more sensitive than non-verbal measures of intensity [41]. Therefore, the lack of age effect in the present study is unlikely to be explained by lower sensitivity of the pain rating scale.

The second category of studies on aging and TS comprises 2 studies using mechanical stimulation [74; 115]. These studies reported no effect of age on pain TS regardless of the stimulation site, which is consistent with the present results.

The third category includes 3 studies using noxious heat stimulation [28; 74; 115]. In these studies, pain TS was enhanced in elders when heat was applied on the forearm. However, two of these studies showed less or comparable TS between young and elders when heat was applied on the lower limb [54; 115], suggesting a site-dependent effect. This is consistent with a similar site-dependent effect on heat pain threshold in elders [76]. These site-dependent effects could be explained by sub-clinical axonopathy, more frequently observed in the lower limb in elders [138]. Another study reported a lower

temperature threshold for TS in elders, in which pain TS was observed at 47 °C, 50 °C and 53 °C, while in young participants, pain TS was observed at 53 °C only [28]. This is also consistent with increased TS in elders. Altogether, these studies on the effect of aging on TS show quite mixed results. These discrepancies may reflect the multiplicity of physiological mechanisms underlying aging and TS, which may or may not be involved during a specific TS protocol, depending on the methods used.

POSSIBLE MECHANISMS OF TEMPORAL SUMMATION

In previous studies, experimental protocols for the investigation of TS involved different stimulus modalities, which activate different primary nociceptive afferents. Noxious heat stimulation protocols activate A-delta and C fibers, but more predominantly C-fibers. Electrical stimulation is a non-specific stimulation that potentially activates all types of fibers with smaller non myelinated C fibers being recruited at higher intensity. However, electrical stimulation allows the measurement of the RIII-reflex, which latency corresponds to the activation of A-delta fibers [119]. Although C fibers do not contribute directly to the RIII-reflex, they may change the excitability of neurons also involved in the production of RIII-reflex TS [128]. Mechanical stimuli as used in TS studies activate skin and deeper tissues and may activate A-delta and C fibers. The differential activation of nociceptive fibers by different modalities may therefore explain some of the discrepancies reported earlier but it remains challenging to associate age effects with the function of specific fibers without a selective stimulus. Nevertheless, there are some indications that the function of specific fiber groups may be affected by age, leading to selective age-related changes in pain perception or modulation. For instance, previous

studies reported peripheral changes in the aging somatosensory system where older adults likely depend more on unmyelinated C fibers than myelinated A-delta fibers for sensory functions[62] [150].

Besides, TS of second pain from repetitive heat stimulation is thought to rely on C fibers [153]. Thus, the age-related increase in heat pain TS observed in 3 studies may depend on spinal processes more specifically driven by the activation of C fibers [28; 74; 115]. Consistent with this, protocols that involve the activation of A-delta fibers more predominantly [74; 84; 115] did not report age-related changes in TS. The RIII-reflex TS was comparable between groups in the two studies performed with these methods, including the present study and the study by Farrell et al. [30].

In addition, animal studies showed a reduction of skin nociceptors and a slowing of conduction velocity with aging in rats [140]. In humans, several changes were observed with aging in a microneurographic study, including a decreased ratio of mechano-responsive to mechano-insensitive nociceptors, increased number of fibers with spontaneous activity, peripheral sensitization in some fibers, and fibers that lost sensory function [94]. All these changes may also contribute to the effect of age on TS in a complex manner and to discrepancies between studies.

Concerning the role of descending modulatory pathways, several studies reported reduced endogenous inhibition of pain in elders [29; 71; 84; 116; 159]. In the present study, we examined whether the previously reported decrease in HNCS analgesia [84] was associated with increased TS. In contrast to our hypothesis, no age-related change in TS was observed for either pain or RIII-reflex. In addition, the decrease in HNCS analgesia in elders was not associated with individual differences in TS. This indicates that

alteration of mechanisms underlying HNCS analgesia does not lead to increased TS. However, this does not exclude the possibility that increased TS of heat pain, as reported in previous studies [28; 74; 115], may be related to the alteration of mechanisms underlying HNCS analgesia (e.g. DNIC) or other pain modulatory pathways. This remains to be clarified in future studies.

STUDY LIMITATIONS

A basic limitation of this study is the possible bias in the selection of participants in the healthy elder group. The elders were recruited mostly through a registry of healthy individuals at our geriatric research center. They were generally well educated, active, and free of disease, which may not be an accurate reflection of the older population. This is a limitation inherent to most cross-sectional studies of healthy aging comparing the target population with younger controls. A longitudinal design would be ideal but this obviously poses major feasibility difficulties. Another limitation is the use of a single stimulation modality. More studies varying stimulus modalities and sites are needed to understand age-related changes in pain TS and their relation to pain modulatory mechanisms.

CONCLUSIONS

The present study is the first that investigates the relationship between age-related changes in TS and the anti-nociceptive effects of HNCS, using a measure of spinal nociceptive transmission. Results show no age-related difference in temporal summation

on either spinal nociceptive transmission or pain perception. In the same participants, we previously showed an age-related effect on HNCS-induced reduction of pain and RIII-reflex. Combined with previous studies on heat pain TS and HNCS analgesia, the present results suggest that aging is accompanied by reduced efficacy of inhibitory processes and preserved facilitation of pain and spinal nociceptive responses.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, MOP-130341) held by Pierre Rainville. Rafik Marouf was supported by graduate studentships from the “Groupe de recherche sur le système nerveux central » and the « Université de Montréal ». The contribution of Mathieu Piché is supported by the UQTR research chair in pain neurophysiology. The authors also wish to thank Mr. Stephane Caron for his help with data collection

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest in relation to this work.

PARTIE II – ÉTUDE III

Lateral orbitofrontal cortical thickness is associated with conditioned pain modulation and cognitive inhibition in age-dependent bidirectional manner

Rafik Marouf, Jeni Chen, Anouk Streff, Laurence Desjardins, Maxime Lussier, Louis Bherer, Mathieu Piché

and Pierre Rainville

(Article en préparation pour une soumission au journal PAIN®)

Aging is associated with a decrease in the efficacy of different functions underlying pain regulation and cognitive inhibition as well as changes in brain morphology. The aim of this study was to examine whether the age-related decreases in pain modulation and cognitive inhibition are associated with common and/or specific alterations in brain morphology. Structural magnetic resonance imaging scans were acquired in 21 young and 20 elderly participants. Pain modulation was characterized using transcutaneous electrical stimulation of the sural nerve and heterotopic noxious counterstimulation (HNCS). Cognitive inhibition was assessed by the Stroop task. The young group showed more pain modulation by HNCS and more effective inhibition in the Stroop task than the elderly (p 's < .05). In addition, a thicker left lateral orbitofrontal cortex (OFC) was associated with more analgesia by HNCS ($r = .66$, $p = .001$) and more effective cognitive inhibition (i.e. smaller Stroop effect; $r = -.60$, $p = .004$) in the younger group. These results are in accordance with the regulatory role of the OFC and suggest it may act as a moderator of both cognitive and pain inhibition.

Key Words: aging, pain, modulation cognition, OFC, HNCS, DNIC

Over the last decades, there was an increased interest in the effect of normal aging on endogenous pain regulation [73]. One well-validated model to study pain modulation in humans is heterotopic noxious counter stimulation (HNCS), which involves the inhibition of acute nociceptive pain by a tonic painful stimulus applied to a distant body area [24]. This model has been used in animals to demonstrate the existence of diffuse noxious inhibitory control (DNIC) mechanisms involving a spino-bulbo-spinal loop [78]. Behavioral human studies have further shown that HNCS analgesia may be modulated by higher-order brain processes underlying attention [69; 75] and expectations [20; 46]. However, only a few studies are available comparing young and elderly individuals on HNCS analgesia, with the results pointing to a weakening of the endogenous pain inhibitory system with age [28; 71; 84; 116; 159].

Concomitantly with aging, other changes occur, in particular cognitive changes. They include a decline in episodic memory [93], decreased working memory [124], reduced attentional resources, especially selective attention [13] and sustained attention [32], as well as decreased inhibitory functions [134]. In accordance with these cognitive changes, there is electrophysiological evidence of age-related decline in inhibitory functions related to sensory [85] and cognitive [161] processes.

The relation between cognition and pain is becoming clearer with recent studies combining neuropsychological and pain assessments. For example, an inverse association has been shown between pain sensitivity and cognitive performance in healthy individuals [99] and chronic pain patients [160]. In addition, the efficacy of cognitive

inhibition was found to be positively associated with stronger HNCS effect on nociception [84] and with tonic pain tolerance in the elderly [174].

Consistent with these changes, the frontal cortex, a brain structure highly vulnerable to aging effects [144], is implicated in both pain modulation and cognitive inhibition [3; 110; 112; 164]. HNCS analgesia has been associated with the activation of descending inhibition processes [92], with the magnitude of the activation of the lateral orbitofrontal cortex (OFC) to the tonic pain stimulus predicting the inhibition of the concurrent acute pain [101]. Furthermore, the thickness of the lateral OFC was found to be associated with pain modulation in young women adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) (n = 14, age 31.6 ± 8.3 y.o) and age-matched controls (n = 14, age 29.8 ± 6.9 y.o) [103]. Brain imaging studies have also shown age-related brain activity changes in the right inferior frontal gyrus (IFG), with increased activity of this region in healthy elderly during cognitive tasks involving inhibitory control (see for review [148]). In addition a morphometric study including 118 healthy young subjects (age 21.6 ± 1.57 y.o), showed a positive correlation between the cortical thickness of the IFG (BA 6/9), ACC (anterior cingulate cortex : BA 32) and the performance in a cognitive inhibitory task [141]. Therefore, the distributed nature of different dimensions of pain (sensory, cognitive, affective) in the brain means that aging could interact differentially with functional processing depending on the extent to which constituent brain regions are subject to age-related change.

In light of these age-related changes in cognitive functions, pain regulation processes, and brain morphology, the aim of this study was to assess the relation between morphological brain changes and the functional alterations related to normal

aging. Firstly, we hypothesized that pain modulation would be associated with the thickness of the OFC, while the cognitive inhibitory performance would be associated with the thickness of IFJ and ACC. Secondly; we explored the possibility that pain and cognitive suppression effects might share some structural correlates that might reflect inhibitory functions in the frontal lobe.

MATERIALS AND METHODS

ETHICS APPROVAL

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice. They received a compensation of \$100 for travel expenses, time and commitment.

PARTICIPANTS

Forty-five healthy volunteers were recruited among healthy participants from the registry of the research center of the “Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal” (CRIUGM), and through advertisement on the campus of “Université de Montréal”. Participants were excluded if they presented chronic pain, psychiatric disorders, neurologic disorders, metabolic disorders (diabetes), vascular disorders (e.g lower limb arteriopathy) or used medication that could alter pain perception and modulation 2 weeks prior to the experiment, including antihypertensive, anxiolytic, antidepressant and other psychotropic agents. During the screening phone call, participants were asked to

stop consuming alcohol at least 1 day before experimentation, and refrain from consuming tea and coffee on the day of the experiment. Twenty-two young participants (11 women; age range: 18 - 35 yrs.; mean \pm SD age 25.41 ± 3.98 yrs.) and 23 elderly (10 women; age range: 60 -75 yrs.; mean age 66.35 ± 5.53 yrs.) were tested. The study consisted of two sessions of 90 min with a maximal interval of one week.

OVERVIEW OF THE EXPERIMENTAL PROCEDURE

The first session consisted of a familiarization with the electrical stimulation and the RIII-reflex threshold assessment and of a practice run of the Stroop task in a MRI simulator. The second session consisted in an experimental MRI session in which structural and functional brain imaging data was acquired (note that only structural results are reported here). Psychophysiological and behavioral measures of HNCS pain modulation and cognitive inhibition (Stroop test) were obtained during separate functional scans. Additionally, participants were asked to fill-in psychological questionnaires and complete the similitude test and the digital symbol coding test (subtests of WAIS III)[86]

PAINFUL ELECTRICAL STIMULATION

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1-ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by a computer running E-Prime2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the retromaleolar

path of the right sural nerve was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²; 2 cm inter-electrode distance). The RIII-reflex threshold was determined in the familiarization session and immediately after positioning before scanning in the MRI session outside the tube, using the staircase method including 4 series of stimuli of ascending and descending intensity [102; 166]. Each series always began with an intensity of 1 mA and was followed by increments of 1 mA until the subject reported pain intensity of 70 on the 0-100 pain rating scale (see below). Stimulus intensity was then decreased by steps of 1 mA. The intensity-response plot was created offline, and the RIII-reflex threshold was determined as the intensity producing a response above background EMG activity in at least 50% of trials (i.e. responses exceeding the upper limit of EMG activity recorded at lower intensities according to the individual stimulus-response plot). The intensity of stimulation was then adjusted at 120% of the RIII-reflex threshold and a series of 10 stimuli was administered to ensure stability of responses (otherwise threshold assessment was repeated). Stimulus intensity remained constant at 120% of the RIII-reflex threshold for the rest of the experiment. The mean intensity at which the subject began to feel pain determined the pain threshold.

RIII-REFLEX MEASURE AND ANALYSES

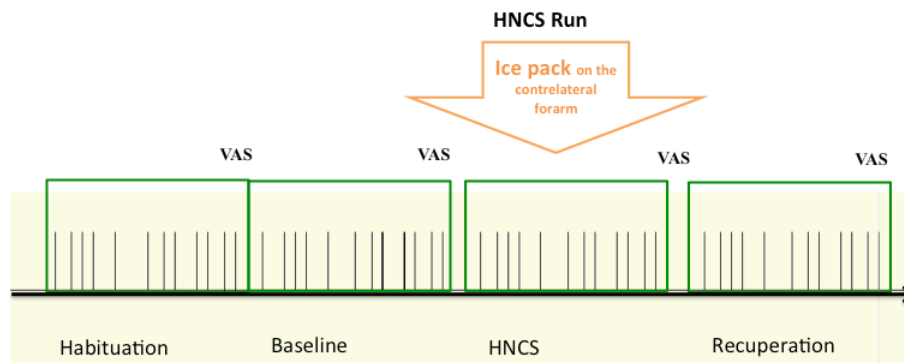
Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). The signal was amplified 1000 times, bandpass filtered (10–500 Hz), digitized, and sampled at 10000 Hz. EMG data was analyzed using Acqknowledge 4.1 (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, USA). The raw EMG recordings were filtered then transformed using the root mean

square with a window of 3 ms. The resulting signal was integrated between 90 and 180 ms after the stimulus onset to quantify RIII reflex amplitude to each shock. These values were normalized (z-score) across all trials within-subject and averaged for each condition (15 stimulations each) to assess the effects of HNCS. Therefore, even after the filtering operations and subtracting the noise, the data were not of a quality that allowed analysis, so the RIII-reflex data presented here only include thresholds.

HETEROTOPIC NOXIOUS COUNTER-STIMULATION (HNCS)

The HNCS paradigm lasted 8 minutes and included 48 electrical stimuli administered with a variable inter-stimulus interval between 6s and 12 s (see Figure 1), equally divided in 4 blocks of 12 stimuli each. The first block was excluded from the analyses to control for the habituation effect occasionally observed on the first trials of a series of RIII measurements. The subsequent 36 stimuli were distributed equally in three sequential conditions with an interval of 12 s between conditions: baseline (n = 12 stimuli), HNCS (n = 12) and recovery after removing HNCS (n =12). HNCS was produced by placing an ice pack on the contralateral forearm for 2 min (surface temperature about -13°C). The control condition was done before the HNCS condition and has had the same series of electrical stimulation but without HNCS. Shock pain was rated after the last shock of each experimental block. Cold-pain was also rated at the end of the HNCS block. The HNCS effect on the RIII was calculated by subtracting the mean z-normalized RIII-reflex amplitude of the HNCS block from that of the baseline block.

Figure 1. HNCS paradigm.



A series of 48 electric shocks was delivered on the skin overlying the right sural nerve with a variable inter-stimulus interval between 6s and 12 s, distributed in four conditions: (1) Habituation, (2) Baseline, (3) HNCS, (4) Recovery. HNCS was applied for 2 min during the series of electric shocks by putting an ice pack (Temperature around -13 °C) on the contralateral forearm. Shock pain was rated on a Visual Analog Scale (VAS) after the last shock of each experimental block. Cold-pain rating was collected at the end of the HNCS block. A separate series of electrical stimulation (not shown) was also administered with no HNCS stimulus to control for potential non-specific temporal changes in shock-pain responses.

PAIN RATINGS

Participants rated shock and cold pain intensity by moving a cursor, using two keys of a response glove fixed on their right hand, on a visual-numerical (0–100) pain-rating scale displayed horizontally using E-Prime2 on a computer screen projected in the scanner on a mirror facing participants. The left extremity of the scale was labelled “0 – no pain” and the right extremity “100 –extremely intense”. The HNCS effect on pain was calculated as the percentage of the change of shock-pain rating from the baseline.

QUESTIONNAIRES

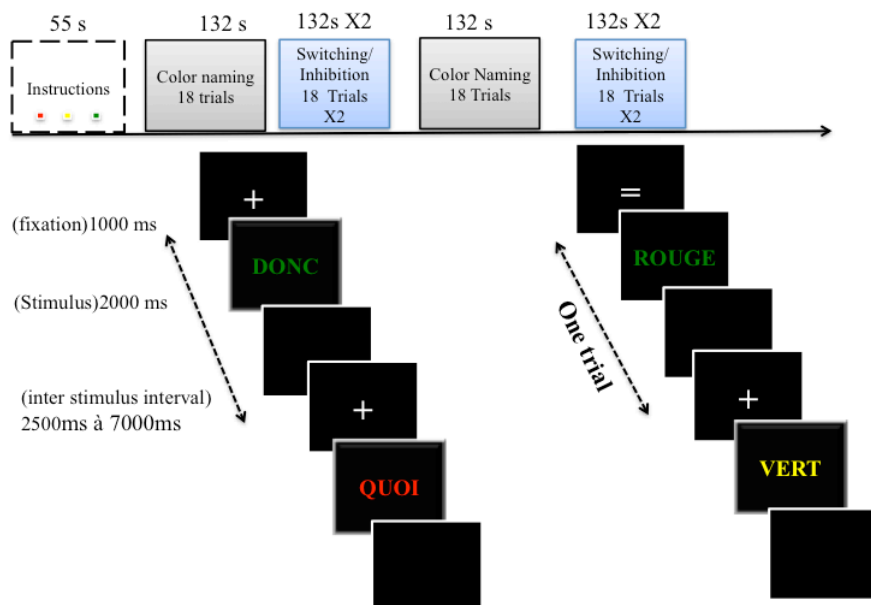
State and trait anxiety was assessed using the validated French version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory [154]. Pain catastrophizing was assessed using the French version of Pain Catastrophizing Scale (PCS) [27]. Subjects completed questionnaires prior to starting the pain tests and were asked to do so in reference to previous pain events. The elderly volunteers were screened for cognitive impairment using the Mini-Mental State Examination [40]. A score of 26+ was required for inclusion in the study (all recruited volunteers scored ≥ 27). Depression was assessed using the French version of the Beck Depression Inventory [11] for the young adults and the Geriatric Depression Scale for the elderly [12; 171].

MODIFIED STROOP TEST

The experimental session ended with a modified computerized Stroop task [139] involving two different conditions (naming, inhibition /switching) (see Figure. 2). The participants were asked to press the key corresponding to the color of the ink when the word was preceded by "+", or read the color-words when the word was preceded by "=". In the naming condition (neutral condition) participants identify the colors of non-color words displayed in one of the three used colors (red, green and yellow). In the inhibition/switching condition, the inhibition trials consisted in naming the color of the font of incongruent color-words preceded by a cross (e.g. the word RED displayed in green). In the switching trials (no inhibition), the participants had to read the color word preceded by equal and press on the color corresponding to the meaning of the color-word. The participants were instructed to execute the task as fast and as accurately as

possible. The analysis of the Stroop interference focused on the inhibition trials, without including the stronger immediate and less specific interference effect introduced in the first switching trial of a series in the same condition. The reaction time (RT) was extracted and the mean value of the trials for each condition was calculated. The Stroop effect is calculated by subtracting the mean RT of the naming condition from the mean RT of the inhibition trials in the inhibition/switching condition.

Figure 2. Stroop task paradigm



Two conditions (Naming, Inhibition\Switching) were performed in 36 trials for the naming condition and 72 trials for Inhibition\switching condition. The participants were asked to press the key corresponding to the color of the ink when the word was preceded by « + », or read the color-words and press on the color corresponding to the meaning of the color-word when the word was preceded by « = ».

STRUCTURAL BRAIN IMAGING: ACQUISITION AND CORTICAL THICKNESS ANALYSIS

Structural data were acquired at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal using a 3-T

Siemens Magnetom TIM Trio (Siemens, Erlangen, Germany) MRI system with a 32-channel head coil. A high resolution T1-weighted structural MRI (176 axial slices; 256 X 256 matrix; 1 mm isometric voxels) was acquired for each subject using an MP-RAGE sequence (flip angle = 7°, TR = 2,530 ms, TE = 1.64 ms, bandwidth = 651Hz/Px).

Measurement of cortical thickness was performed using FreeSurfer 5.3, an automated and well-documented software package for brain structural analysis based on *surface reconstruction* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>). The program processes raw scan data, segments the white matter, generates surfaces from the segmented data, and outputs spherical or flattened representations of the surfaces. Detailed descriptions of the technical and developmental background of the method and procedures have been published previously [22; 23; 33-39; 53; 63] and validations for the measurement of cortical thickness have also been performed against histological analysis [118] and manual measurements [68; 122].

In brief, the creation of the cortical surface starts with the registration of the raw T1-weighted images in the Talairach space for the purpose of obtaining the transformation matrices. These matrices were used subsequently as reference points in the non-uniform intensity normalization steps. [133] Non-brain tissue was then removed [129] and images were visually inspected and further processed to carry out white matter segmentation and hemispheric separation. Cortical surfaces were created for each hemisphere via the tessellation of the gray-white matter boundary, followed by automated topology correction [34; 130]. The reconstructed pial and white matter surfaces from each subject were then visually inspected on a slice-by-slice basis to ensure

accuracy, as per FreeSurfer's recommendations (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/OutputData>). If necessary, manual corrections were made for topological errors or misidentified regions. In addition, volumes of subcortical regions (thalamus, ventral diencephalon, caudate, putamen, pallidum, hippocampus, amygdala), as well as total intracranial volume were also calculated during the process. A number of deformable procedures were then performed on the final cortical surfaces for each subject, where the surface data were inflated and morphed into a sphere to be registered into the spherical space. The spherical space allows for inter-subject registration, which normalizes the individual differences in curvature and optimally aligns the sulci and gyri on a point-to-point correspondence [37; 38]. The inflated cortical mantle is represented as a 2-dimensional surface that contains a mesh of triangles of measurable size that map each point of the cortical surface, where the intersection of 6 of these triangles is called a vertex. Cortical thickness was measured for each hemisphere separately as the average of the distance between a vertex in the white matter surface to the closest point on the pial surface, and vice versa [33]. Finally, each subject's cortex was anatomically parcellated and labeled [39], and surface maps of thickness measures from each subject were averaged for each group and smoothed by 10-mm full-width at half-maximum using a circularly symmetric Gaussian kernel. For display purposes, results were projected onto FreeSurfer's standard average subject surface.

A directed search was conducted to compare cortical thickness between the young and the elderly groups in a priori areas. Selected regions included cortical areas that are involved in pain modulation by HNCS (HNCS mask: lateral OFC; [103]) as well as

cognitive inhibition performance (Stroop mask : ACC and IFG; [142]). These regions were used to create a mask based on FreeSurfer's parcellation atlas (see Figure. 3)

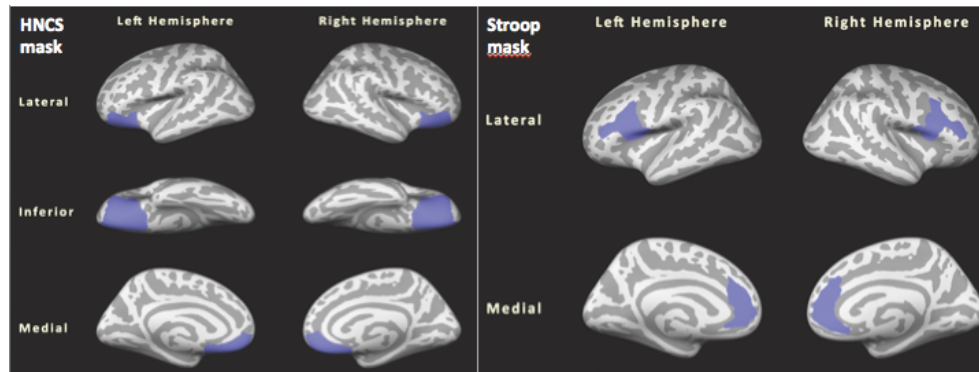


Figure 3. HNCS and Stroop masks. Right : HNCS mask (Lateral OFC). Left : Stroop mask (ACC, IFG).

To assess the relationship between pain modulation, Stroop performance and brain morphometry, a regression analysis was performed using a vertex-wise general linear model, in which cortical thickness was the dependent variable, pain modulation and the Stroop effect the independent variables, and group (young adults vs. elderly) was used as between subject factor. Results were examined primarily within each task-related mask (i.e. HNCS-OFC and Stroop-ACC/IFG) but additional analyses were performed with the complementary masks (i.e. HNCS-ACC/IFG and Stroop-OFC). This corollary analysis tested the hypothesis that the pain and cognitive inhibitory effects might share some structural brain correlates.

A cluster-wise correction using Monte Carlo simulation with 5,000 iterations was carried out using AFNI's null-z simulator "AlphaSim" ([http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program help/AlphaSim.html](http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program%20help/AlphaSim.html)) to account for multiple comparisons within each a priori mask. An uncorrected, vertex-wise threshold equivalent to $P = .01$ was used as the initial cluster-forming threshold, and the cluster-wise level of significance was set to P -

corrected = .05. Mean values of cortical thickness of the significant clusters within the task-related mask were also extracted for visualization.

STATISTICAL ANALYSES

All results are expressed as mean \pm SD. The psychophysiological and behavioral data was analyzed using SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) with significance thresholds set to $p < .05$ (2-tailed). Independent sample t-tests were performed to compare the two groups regarding the percentage of the analgesia. Unfortunately, RIII-reflex data were inexploitable. Sphericity was tested using Mauchly's test and Type I error was controlled by adjusting the degrees of freedom using the Greenhouse-Geisser correction.

For the Stroop task, an independent-sample t-test was performed to assess the group difference regarding the interference effect (inhibition trials of the inhibition/switching condition minus naming condition). Pearson correlations were performed across all subjects between age, the Stroop effect, and the modulatory effect of HNCS on pain and on the RIII reflex.

RESULTS

PSYCHOLOGICAL MEASURES

Table 1. Subject characteristics

	Young (21)		Elderly (20)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	25,29	4,039	65,30	4,975	
Scolarity (years)	18,33	3,230	16,65	4,234	.159
PCS	13,95	10,614	12,95	9,035	.74
STAI(Trait)	33,33	10,141	32,35	6,072	.71
STAI(State)	28,05	8,121	28,80	8,102	.76
DSC (items)	87,48	12,964	65,95	14,170	<.001
Similitudes	26,14	4,757	22,85	4,368	.02
RIII-reflex Threshold (mA)	8,23	2,82	10,65	5,11	.07
Pain threshold (mA)	3,90	1,99	3,55	2,395	.60

Characteristics of participants are reported in Table 1. Groups were comparable on education, PCS, state and trait anxiety. However, the younger group performed slightly faster than the older group in the digit-symbol coding (DSC: $t(39) = 5.07$, $p < .001$, $\eta^2 = .39$), and better in the similitude test ($p = .02$, $\eta^2 = .12$).

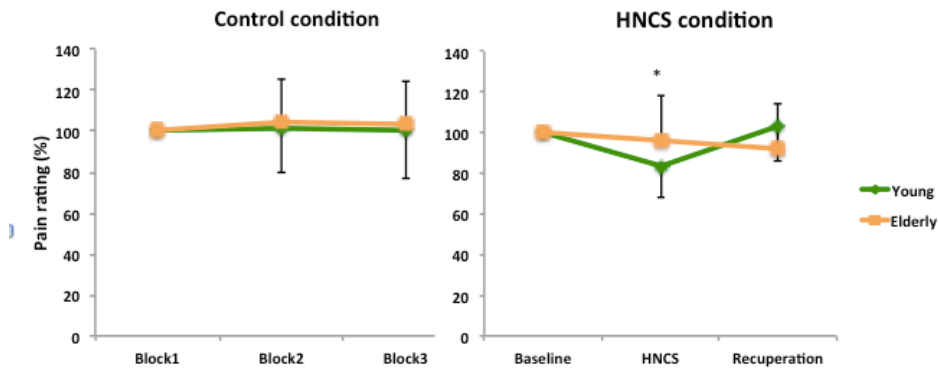
PAIN AND RIII THRESHOLDS

No significant difference was observed between groups for the pain threshold ($p = .60$) or the RIII-reflex threshold ($p = .07$) (see Table 1).

REDUCED PAIN MODULATION DURING HNCS IN ELDERLY

The young group showed more pain inhibition than the elderly group in the HNCS condition ($t(39) = 2.05$, $p = .046$, $\eta^2 = .10$). In contrast, there was no difference in pain rating in the control condition ($t(39) = .45$, $p = .65$) (see Figure 3).

Figure 4. Modulation of pain ratings

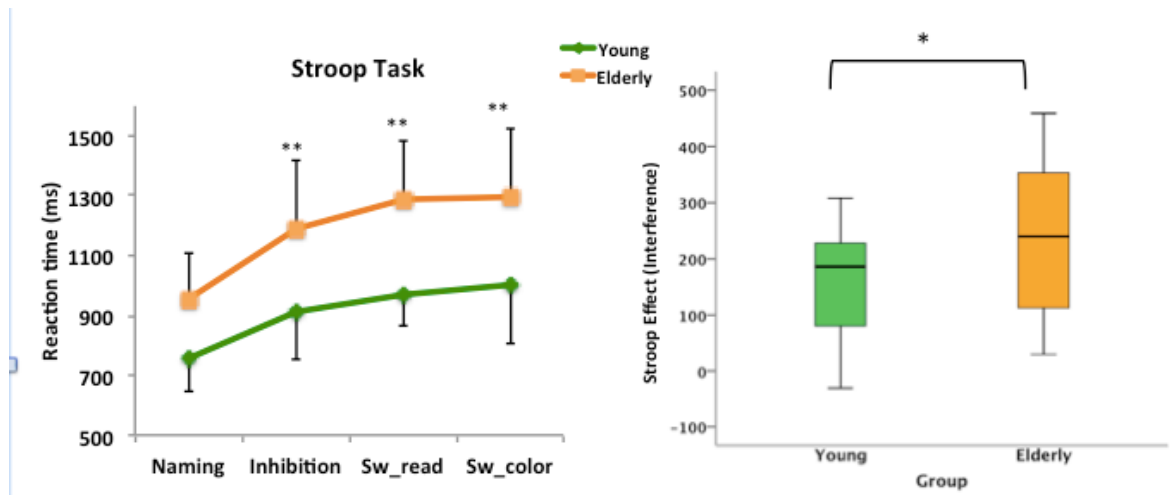


Shock pain ratings in the three successive blocks of the control (left) and the experimental series involving HNCS (right). In the control condition, there was no difference between blocks or between groups. In the HNCS condition, pain was significantly modulated between blocks and this effect was significantly different between groups; HNCS produced strong analgesia in younger but not in elderly participants (* $p < .05$).

STRONGER STROOP EFFECT IN THE ELDERLY

Regarding the Stroop effect (switching-inhibition minus naming), there was a group difference with the elderly having more interference than the young ($t(34.65) = 2.13$, $p = .04$, $\eta^2 = .10$) (see Figure 4). Corollary analyses also showed a RT increase from the easiest to the most difficult condition (naming condition < inhibition condition < switching conditions) and slower responses in the elderly group (p 's < .001; see Figure 4)

Figure 5. Stroop performance

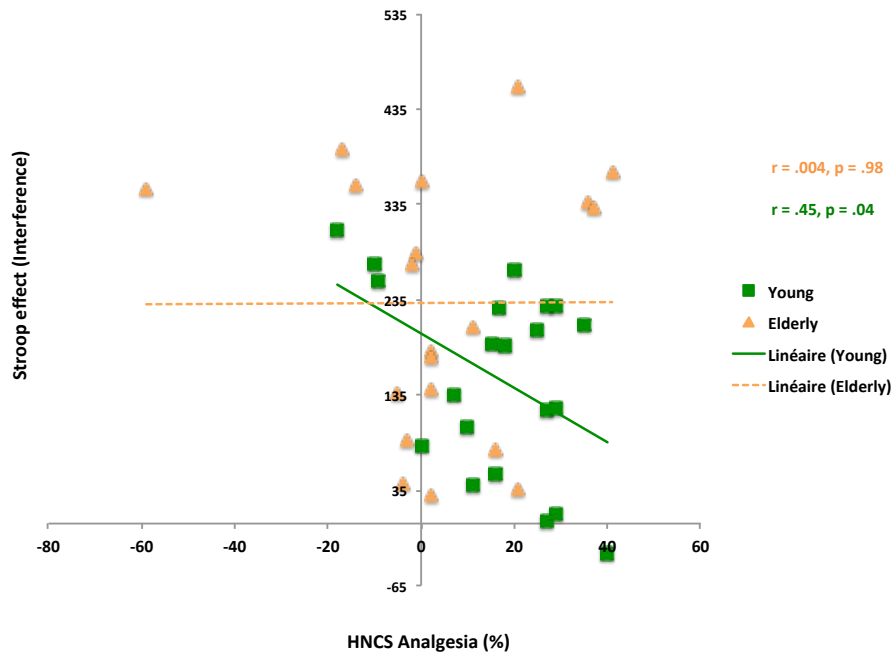


Mean (SD) reaction times in each of the four conditions of the Stroop task in the young and old participants (Left): Naming, Inhibition/Switching (inhibition trials, switching to read trails (Sw_read) , and switching to naming the color (Sw_color)) . Note the RT increase from the easiest to the most difficult condition. The Stroop effect (interference: Sw_color minus Naming) was significantly stronger in elderly than the young group (* $p < .05$) (Right).

CORRELATION BETWEEN STROOP EFFECT AND PAIN MODULATION

To assess the association between age, cognitive interference, and pain modulation by HNCS, percentage changes of pain ratings in HNCS from baseline was calculated and analyzed using Pearson's correlations. Results showed that HNCS analgesia (ratings) was generally lower in subjects showing larger cognitive interference in the younger group ($r = -.45, p = .04$), but not in the elderly ($r = .004, p = .98$) (see Figure 5).

Figure 6. Correlation between Stroop effect and HNCS analgesia



HNCS analgesia (ratings) was generally lower (i.e. less shock-pain inhibition) in subjects showing larger cognitive interference in the younger group ($r = -.45, p = .04$), but not in the elderly ($r = .004, p = .98$). The correlations did not change even if we remove the outlier in the elderly group.

BRAIN MORPHOMETRY

The mean cortical thickness was negatively associated with age as expected ($r = -.80, p < .001$). The elderly individuals also showed significantly thinner cortex as a group (7.25% less) than the young ($t(39) = 8.94, p < .001, \eta^2 = .67$). These differences were more predominant in the fronto-temporal lobes and (see Figure 6). No difference was found between hemispheres ($F(39) = .28, p = .59, \eta^2 < .01$), or between hemispheres across groups (interaction: $F(39) = .97, p = .32, \eta^2 = .02$) (see Table 2).

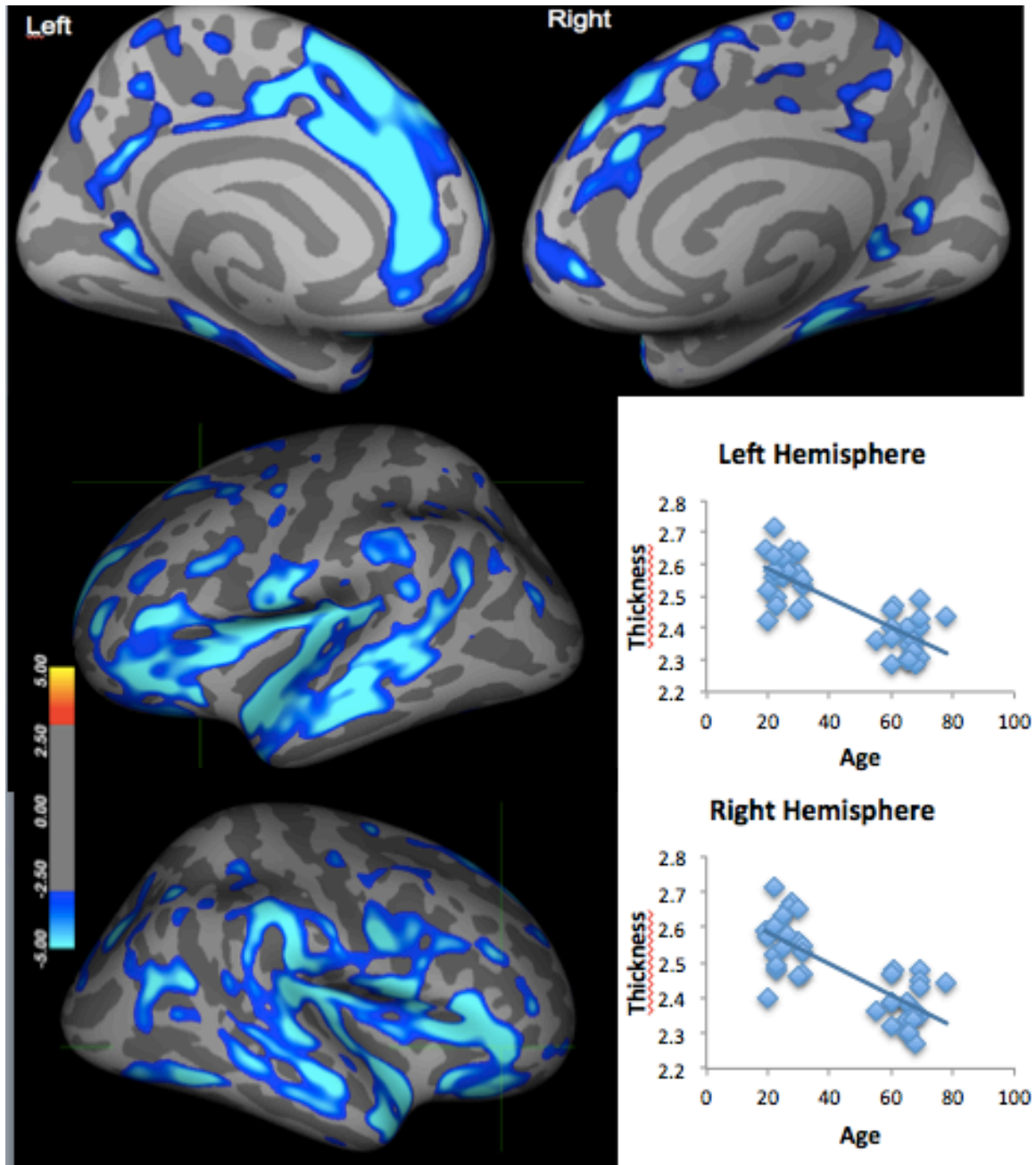


Figure 7. Effect of age on cortical thickness

The mean cortical thickness was negatively (blue color) associated with age ($r = -.80$, $p < .001$). The elderly showed thinner cortical thickness in general (7.25% less) than the young ($t(39) = 8.94$, $p < .001$, $\eta^2 = .67$). No difference between participants' hemispheres ($F(39) = .28$, $p = .59$, $\eta^2 < .01$), or between hemispheres across groups ($F(39) = .97$, $p = .32$, $\eta^2 = .02$) were found.

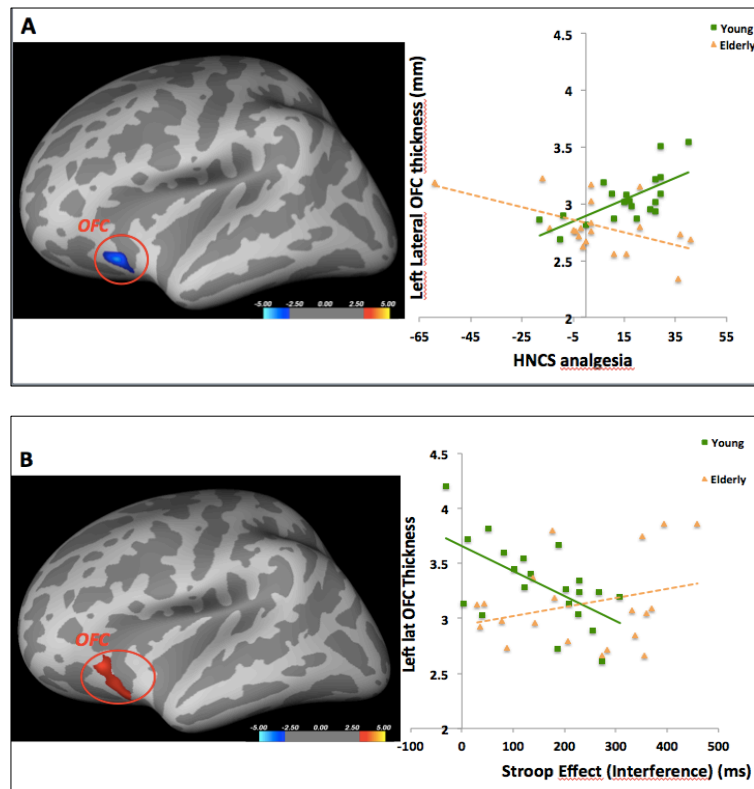
Table 2. Pain modulation. Stroop effect (interference). Cortical Thickness

	Young (21)		Elderly (20)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Shock pain modulation (%)	16,41	15,39	4,24	22.06	.046
Stroop Effect (ms)	152,68	99,01	231,72	135,86	.041
Mean cortical Thickness RH (mm)	2,565	.078	2,379	.062	<.001
Mean cortical Thickness LH (mm)	2,567	.075	2,373	.062	<.001
Left Lateral OFC thickness(mm)	3.042	.210	2.807	.235	.002

A regression analysis was performed between the pain modulation and the vertices within the HNCS mask of each hemisphere. For the whole group, there was no region that came out. Entering the group as a between subject factor, showed that the only significant region that came out was the left lateral OFC (p -corrected = 0.02; see coordinated in Table 3). The association reached significance in both groups but in the opposite manner: the younger group showed a positive association between the left lateral OFC thickness and pain inhibition by HNCS ($r = .66$, $p = .001$), while the elderly showed a negative association between the left lateral OFC thickness and pain inhibition by HNCS ($r = -.52$, $p = .02$). However, the association in the elderly group was partly driven by an outlier showing a large *increase* in shock-pain during HNCS (excluding this outlier: $r = -.399$, $p = .10$). (see Figure 7.A & Table 3). The corollary analysis examining the relation

between HNCS analgesia and cortical thickness in the Stroop mask (ACC/IFG) revealed no significant effect or interaction.

Figure 8. Association between ROI (HNCS mask) and Stroop effect and HNCS analgesia

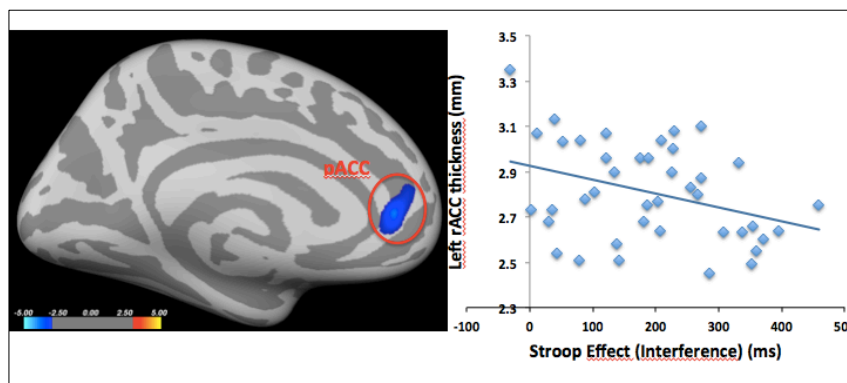


A. Association of the pain modulation and the ROI (HNCS mask) for both hemispheres. The only region that came out is the left lateral OFC (Talairach : $x = -31, y = 19.7, z = -20.8$) ($p = 0.02$). Young showed a positive association between the left lateral OFC thickness and pain inhibition by HNCS ($r = .66, p = .001$), while the elderly showed a negative association between the left lateral OFC thickness and pain inhibition by HNCS ($r = -.52, p = .02$). For details see Table .3. B. Association of the Stroop effect with the ROI (HNCS mask) thickness, a significant association with the left lateral OFC (Talairach : $x = -24.5, y = 12.2, z = -18.2$) came out in younger ($r = -.60, p = .004$) but not in elderly ($r = .28, p = .23$). For details see Table .4. Threshold was set at $P < .05$ corrected for multiple comparisons.

The association between the Stroop effect and the cortical thickness was performed within the corresponding Stroop mask. After the correction for multiple comparisons, we found a significant negative association with the left rostral anterior cingulate cortex (rACC) across both groups (main effect of Stroop interference; $p = .01$;

see Figure 8 & Table 3). However, no difference was found between the groups. Also, no significant association with the inferior frontal gyrus (IFG) was found. However, when assessing the relation between the Stroop effect and cortical thickness within the HNCS mask, a significant association was found in the left lateral OFC in the young group ($r = -.60, p = .004$) but not in the elderly ($r = .28, p = .23$) (see Figure 7.B & Table 3). This significant cluster was found in the most lateral aspect of the OFC where it borders the ventral bank of the IFG.

Figure 9. Association Between Stroop effect and cortical thickness (Stroop mask)



The association between the Stroop effect and the thickness of ROI (Stroop mask) showed a significant negative association with the left rostral anterior cingulate cortex (rACC) (Talairach : $x = -9, y = 41.3, z = 4$) in the whole group ($p = .01$), but no difference was found between groups. For details see Table 3.

Table 3. Morphometric analysis results

HNCS

. Regions for which the association between thickness and the effect of HNCS showed significant group difference

Max*	VtxMax	Size(mm ²)	X	Y	Z	CWP	NVtxs	Area
-4.05	118095	144.34	-31	19.7	-20.8	0.015	332	lateralorbitofrontal

Stroop

. Regions for which the association between thickness and the effect of STROOP showed significant group difference

Max	VtxMax	Size(mm ²)	X	Y	Z	CWP	NVtxs	Area
2.467	113434	269.53	-24.5	12.2	-18.2	0.0002	597	lateralorbitofrontal

. Regions for which thickness is significantly related to the effect of Stroop for the whole group

Max	VtxMax	Size(mm ²)	X	Y	Z	CWP	NVtxs	Area
-3.508	47361	211.78	-9	41.3	4	0.013	393	rostralanteriorcingulate

Coordinates are in MNI Space

An uncorrected, vertex-wise threshold equivalent to P = .01 was used as the initial cluster-forming threshold, and the clusterwise level of significance corrected for multiple comparison was set to P = .05.

*Max value= value at p=-log10(0.05) corrected

DISCUSSION

This is the first study to examine the relationship between the effect of aging on pain modulation, cognitive inhibition and the morphological changes within brain regions previously shown to be involved in these two inhibitory processes. As expected, HNCS analgesia was stronger in the younger than in the elderly participants. Also, the younger performed better in cognitive inhibition task than the elderly. In addition, the effectiveness of HNCS analgesia was positively correlated with the effectiveness of cognitive inhibition in the young group. Importantly, the thickness of the left lateral OFC was positively associated with both stronger HNCS-induced pain suppression and cognitive inhibition in the young group. In contrast, these effects were absent or in the opposite direction in the elderly group. Together, these results suggest that pain and

cognitive inhibition may be influenced by some common brain mechanisms that change with normal aging.

PAIN INHIBITION AND THE OFC

In the present study, the young group showed a stronger pain modulation by HNCS than the elderly. This result is in accordance with previous studies describing a decrease of descending inhibitory control with aging [28; 71; 84; 116; 159]. However, this pain modulation was associated with the thickness of the left lateral OFC but in the opposite manner between the young and the elderly; thicker left lateral OFC was associated with more HNCS pain modulation in the young group while a thinner left lateral OFC tended to be associated with more HNCS pain modulation in the elderly. Activity within the OFC has been previously shown to be associated with pain modulation by HNCS [92; 101]. Indeed, we found that the sustained activation of the OFC produced by the tonic pain stimulus used to induce HNCS (i.e. ice pack on the arm) predicted the magnitude of the acute pain modulation measured by the reduction in shock-pain responses in young healthy individuals [101]. This is consistent with a role of the OFC in the regulation of pain modulatory processes.

In previous morphometric studies, the thickness of the OFC was related to chronic pain and to pain modulation, however no simple explanatory model can account for the complex pattern of results. Using the same methodology, we previously reported thicker *right* OFC associated with *less* pain inhibition by HNCS in women young IBS patients (n = 14, mean age 31.6 ± 8.3 y.o) as well as age-matched controls (n = 14, mean age 29.8 ± 6.9 y.o) [103]. In contrast to the present results, this study found no effect in the left lateral

OFC. Another research group also reported that middle-aged fibromyalgia patients ($n = 20$, mean age 53.6 ± 7.7 y.o) with demonstrated impaired pain modulation, have thicker *left* OFC than age-matched controls ($n = 22$, mean age 50.7 ± 7.3 y.o) [126]. Again, this appears contradictory with the present results showing more effective HNCS pain modulation in young healthy individuals with thicker left OFC. Reconciliation of these contrasting findings will require a more systematic examination of experimental and clinical effects across a larger range of age including young, middle-aged and older participants.

Interestingly, a bi-directional age-dependent change in gray matter was also shown in other chronic pain studies [16; 91]. In one of these studies, regional gray matter density was measured in young fibromyalgia patients ($n = 14$, mean age 43, range 29–49), middle-aged patients ($n = 14$; mean age 55, range 51–60) and age-matched controls [16]. It was shown that fibromyalgia and age interact in that younger and older patients showed distinct gray matter differences compared to controls. Whereas older patients showed *lower* gray matter density in several regions, including the left VLPFC/OFC, younger patients showed denser gray matter compared to controls in several other areas (e.g. right VLPFC, insula). In addition, a decoupling of grey matter measures was found between aINS (anterior insula) and the ACC in the young patients group. The authors have raised the possibility of a more adaptive plasticity in young patients by enhancing the engagement of the endogenous pain modulation and possibly involving use-dependent increase in gray matter density in the VLPFC/OFC as well as a putative functional disconnection of cerebral regions involved in the processing and the perception of pain (i.e. ACC-Insula) [16]. Importantly, these distinctive neuro-functional correlates might

relate to the well-documented changes in coping strategies with younger and older chronic pain patients typically relying on more active and passive strategies, respectively (e.g. [100]). Consistent with this admittedly speculative explanation, a decompensation of the endogenous pain regulation system with normal aging might explain the observed age-dependent changes in the relation between the left lateral OFC and HNCS analgesia. According to this possibility, the right and left OFC would exert differential facilitatory/inhibitory effects on pain regulatory processes as a function of age. Certainly, other MRI studies using functional, morphometric and connectivity data will be helpful to clarify the underlying mechanisms of these age-related effects.

COGNITIVE INHIBITION AND THE ACC, IFG AND OFC

In this study, the ACC was thicker in individuals showing more effective inhibition across the full study sample (i.e. less Stroop interference). Differences between the young and the elderly groups were seen only on the left lateral OFC at the border of the IFG. While the young showed a significant negative association between the Stroop interference and cortical thickness, this association was slightly positive but not significant in elderly. Classically, in the literature, strong evidence for the implication of the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC), in particular the right inferior frontal gyrus (rIFG), in response inhibition was provided by neuropsychological studies [4] and transcranial magnetic stimulation (TMS) studies [17], consistent with a broad range of neuroimaging studies (for review see [18]). Furthermore, in a morphometric study on 118 young healthy participants, a negative association between the Stroop interference and

the gray matter volume of the rIFG was shown [142]. Whereas, the implication of the VLPFC in the cognitive inhibitory control has been studied extensively, the contribution of OFC has not been given as much attention, possibly because it is generally assumed that the OFC is more involved in the motivational aspects of goal-directed behavior by processing reward-related information [120; 127].

Some studies have shown an activation of the OFC during conflict-related cognitive processes [47; 90]. Interestingly, recent animal studies shed new light on the role of the OFC in response inhibition. Monkeys were trained to perform a matching task in which they had to resolve the conflict between two behavior-guiding rules[81]. Bilateral lesions in OFC, but not in posterior cingulate cortex (PCC) or superior dorsolateral prefrontal cortex (sdIPFC), impaired selection between these competing rules. Activity of some OFC neurons was also found to represent the conflict between behavioral options [81]. In another study, single-unit recordings were obtained in the lateral OFC in a task that required animals to stop or inhibit an ongoing movement and respond in the opposite direction in a minority of trials. Very few OFC units exhibited a response independent from inhibitory signal [14]. These results support a role for the lateral OFC in executive functions related to response conflict. In the context of our pain task, we speculate that the OFC might be involved in the representation of a conflict in the allocation of attentional resources towards the tonic pain stimulus or the recurrent acute pain stimulus (or its anticipation) during HNCS.

THE EFFECT OF AGING ON THE LATERAL OFC (A COMMON INHIBITORY CENTER)

In this study the young group showed that a thicker lateral OFC was associated with more effective cognitive inhibition (i.e. less Stroop interference) and more HNCS pain suppression. In contrast, in the elderly group, thinner lateral OFC was associated with more HNCS pain modulation. As described above in our results and in accordance with the literature, global cortical thickness decreases with normal aging and more importantly in the fronto-temporal region [144] including the OFC. However, neuronal loss only contributes to these changes to a small degree. Other factors are involved in this volume loss including loss of the synaptic spines, shrinking of neurons and reduction of synapses [26]. In addition, the contribution of the changes of white matter to the reduction of the brain volume is not negligible [121]. All these changes in the white matter will lead to a modification of the connections between different brain networks, including those involved in perception and regulation of pain and also those involved in the performance in executives functions [51]. These complex age-related changes in gray and white matter could explain this opposite association between pain modulation and cortical thickness of the OFC between the young and the elderly.

CONCLUSIONS

The present study examined the association between HNCS pain modulation, cognitive inhibition and age-related changes of brain structures involved in these two processes. Results showed a correlation between pain modulation and cognitive

inhibition as well as an association of both processes with the cortical thickness of the left lateral orbitofrontal cortex but in the opposite manner depending on the age group. This bidirectional age-dependent brain morphometric changes may be related to the decompensation of the endogenous inhibitory system underlying a disconnection state in consequence of the age-related reductions in grey and white matter integrity. These findings suggest an overlap between *top-down* inhibitory control networks contributing to pain and cognitive regulation. Other MRI studies, notably morphometric and connectivity studies are needed to clarify the neurobiological processes underlying age-dependent changes in pain regulation.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, MOP-130341) held by Pierre Rainville and Mathieu Piché. Rafik Marouf was supported by graduate studentships from the “Groupe de recherche sur le système nerveux central » and the « Université de Montréal ». Pierre Rainville is supported by the “Fonds de recherche du Québec – Santé” (FRQS) and Mathieu Piché is supported by the UQTR research chair in pain neurophysiology and the FRQS.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest in relation to this work.

PARTIE III – DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail a été voulu contributif à la littérature concernant l'effet du vieillissement normal sur les mécanismes centraux de régulation de la douleur. Pour cela, trois études ont été réalisées chez deux groupes de sujets sains, jeunes et âgés. Deux études testaient l'effet de l'âge sur les mécanismes endogènes de régulation de la douleur. La première avait pour but de répliquer les résultats des quelques études antérieures suggérant un déclin lié à l'âge des CIDN testé par la contre stimulation hétérotopique nociceptive (HNCS), tout en apportant une mesure physiologique de la nociception et en examinant la relation du déclin de ces mécanismes inhibiteurs de la douleur avec celui de l'inhibition cognitive, qui est aussi concomitant au vieillissement normal. La deuxième étude examinait l'effet de sensibilisation centrale chez les mêmes sujets, induit par la sommation temporelle (TS), pour lequel l'effet de l'âge n'était pas aussi clair que celui retrouvé avec la HNCS. Une troisième étude a voulu vérifier la relation entre la modulation de la douleur, l'inhibition cognitive et les modifications morphométriques cérébrales liées à l'âge, et examiner s'il existait un réseau commun aux régulations inhibitrices descendantes.

La première a répliqué les données de la littérature en montrant l'effet de l'âge sur la modulation de la douleur par la HNCS. En plus, elle a été la première à notre connaissance, non seulement à montrer le même effet sur la nociception (réflexe-RIII), mais aussi à révéler une corrélation entre le déficit de la modulation du réflexe-RIII par l'HNCS et le déclin de l'inhibition cognitive lié à l'âge. Les résultats de cette étude suggèrent un déclin global des mécanismes d'inhibition lié au vieillissement.

La deuxième étude a examiné la relation entre les modifications dépendantes de l'âge de la sensibilisation centrale induite par la TS et de la modulation par l'HNCS, de la douleur et de la nociception en utilisant une stimulation électrique. Contrairement à nos hypothèses pour cette étude, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes que cela soit pour la TS de la douleur ou celle du réflexe-RIII. En plus, aucune corrélation n'a été observée entre la modulation par la HNCS et l'amplitude de la TS, de la douleur ou du réflexe RIII. Ces résultats suggèrent un effet d'âge variable sur les mécanismes régulateurs de la douleur à savoir une baisse des processus inhibiteurs descendants, mais une stabilisation des processus facilitateurs de la nociception et de la douleur.

La troisième étude a pu une autre fois démontrer le déclin de l'inhibition de la douleur par l'HNCS, et le déclin de l'inhibition cognitive tous deux dépendants de l'âge, et la relation de corrélation positive entre les deux. Par ailleurs, l'analyse morphométrique a pu objectiver une relation entre les changements morphologiques cérébraux au niveau du OFC latéral gauche et du ACC avec les capacités d'inhibition de la douleur par la HNCS et la performance à l'inhibition cognitive respectivement. Toutefois, on ne retrouve pas d'effet d'âge sur l'épaisseur corticale d'une région commune qui expliquerait l'effet d'âge sur les deux mécanismes d'inhibition. Cependant cette analyse a permis de mettre en évidence la relation des deux processus (inhibition cognitive et inhibition de la douleur) avec l'épaisseur corticale d'une même région qui est le OFC latéral gauche chez les jeunes, mais cette relation est différente chez les plus âgés. Ceci suggérerait que le cortex orbitofrontal latéral représenterait un centre commun à l'inhibition chez les jeunes et que la fonction de celui-ci varierait avec l'âge.

EXISTE IL UN DÉCLIN DES SYSTÈMES INHIBITEURS AVEC L'ÂGE?

Le premier volet de notre première hypothèse avait comme objectif de consolider les résultats des quelques études de la littérature affirmant l'installation d'un déclin des CIDN avec l'âge.

En effet, les résultats ont montré un déclin chez les aînés de l'analgésie par contre stimulation hétérotopique nociceptive comme il a été déjà rapporté [29; 71; 84; 116; 159]. Cependant, le même déclin de la modulation de la nociception a été documenté par une mesure physiologique (Reflexe RII). Ceci renforce les données de la littérature et pourrait expliquer la prévalence des douleurs chroniques chez les aînés[44]. Cet effet inhibiteur par la HNCS, que cela soit sur la douleur ou la nociception, solliciterait préférentiellement une des voies des CIDN décrites plus haut, la voie opioïdergique telle que rapportée par les études animales[77] et chez l'humain [168]. L'implication des récepteurs u-opioïdes dans la régulation de la dimension sensorielle et affective de l'expérience de douleur a été déjà documentée[176]. L'effet de l'âge sur ces récepteurs a été montré chez l'animal [52; 66] ainsi que chez l'humain. Par conséquent le déclin âge dépendant de la modulation de la douleur et de la nociception par la HNCS pourrait être la résultante de ces changements affectant la neuromodulation opioïdergique.

Le deuxième volet de la première hypothèse était de confirmer le déclin de l'inhibition cognitive qui est aussi concomitant au vieillissement normal et de le relier au

déclin des CIDN. Pour enfin conclure à un éventuel déclin général des systèmes inhibiteurs accompagnant le vieillissement normal.

Bien que, les participants soient comparables dans les deux groupes sur le plan éducation, et ont été bien familiarisés avec la version modifiée informatisée de la tâche du Stroop [139] dans une séance à part avant de les tester pour l'étude. Un effet d'âge clair a été rapporté, avec un ralentissement général des participants âgés comparés aux jeunes. En plus, même en contrôlant pour ce ralentissement général, il a été mis en évidence une performance significativement moins importante chez les personnes plus âgées concernant les essais d'inhibition dans le bloc faisant intervenir une manipulation de commutation (switching), ce qui est cognitivement très demandant et qui rehausserait mieux cet effet d'âge sur l'inhibition cognitive [58; 151]. Cela rejoint les résultats décrits dans la littérature, attribuant cette baisse de performance non pas au ralentissement général dû à l'âge, mais plutôt à un déficit dans les capacités d'inhibitions cognitives [161].

L'association entre la performance aux tâches exécutives notamment l'inhibition et une baisse de la sensibilité à la douleur, donc avec une meilleure tolérance a été déjà décrite [99]. L'idée initiale de notre hypothèse cherchant à vérifier s'il y avait une corrélation entre ces deux processus est née du fait que, la HNCS utilise deux stimuli nociceptifs concomitants (la stimulation électrique au niveau de la cheville, et le sac de glace sur l'avant-bras contre latéral), comme le fait la tâche du Stroop en mettant en compétition deux stimuli (le sens lexical du mot, ou la couleur de l'encre de celui-ci), et en demandant d'inhiber une réponse automatique pour favoriser la réponse exigée. Dans les deux cas, peut-être à des proportions différentes, on sollicite une commutation de

l'attention entre deux stimuli, ce qui suggérerait un mécanisme sous-jacent commun aux deux processus. Cependant, dans la HNCS, même si l'attention portée sur la contre stimulation nociceptive offrait une analgésie plus importante, mais comparée à la même condition, avec cette fois une contre stimulation hétérotopique non nociceptive (HICS), centrer l'attention sur la contre stimulation ne changeait pas la différence significative existante entre l'analgésie par HNCS comparée à l'analgésie par HICS, chez des participants sains jeunes (âge moyen 24 ans \pm 5.6) [69]. Cet effet de la commutation de l'attention pourrait expliquer même en partie la corrélation entre l'inhibition cognitive et la modulation de la douleur par la HNCS.

En conclusion, l'hypothèse d'une existence d'une interaction entre les fonctions cognitives exécutives notamment l'inhibition, et les capacités d'une régulation endogène de la douleur a été vérifiée à deux reprises. Cette relation mérite d'être prise en considération et d'être explorée par d'autres études futures.

Y'AURAIT IL UNE CONSTANCE DE L'EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LES DIFFÉRENTS MÉCANISMES ENDOGÈNES DE RÉGULATION DE LA DOULEUR?

Notre deuxième hypothèse testait l'effet de l'âge sur la sommation temporelle et stipulait d'une part que les résultats montreraient une TS de la douleur et de la nociception plus importante et à des fréquences plus basses chez les plus âgés comparés aux jeunes. D'une autre part, l'amplitude de la TS de la douleur et de la nociception serait inversement corrélée à la modulation de ces derniers par l'HNCS. Corroborant ainsi l'hypothèse que les changements de la TS liés à l'âge refléteraient indirectement l'affaiblissement de l'effet des CIDN sur les neurones spinaux.

Cependant, la deuxième étude tout en utilisant un modèle expérimental rigoureux a permis la collecte de données de haute qualité, et a conduit à des résultats qui infirment nos hypothèses pour cette étude. En effet, il a été montré qu'il n'y avait aucune différence entre les participants jeunes et âgés concernant la TS de la douleur, ou celle du réflexe RIII. De plus, aucune corrélation entre l'amplitude de la TS et celui de la modulation de la douleur et du réflexe RIII par la HNCS n'a été retrouvée. Comme illustrés en introduction, les résultats rapportés par la littérature sont assez divergents [28; 30; 54; 74; 115]. Mais les quelques études rapportant un effet d'âge sur la TS, évoquaient une probable diminution du recrutement des CIDN pour expliquer cet effet. Cependant nos résultats vont contre cette prémisse. La divergence de ces résultats pourrait s'expliquer par différents facteurs : a) la modalité de stimulation : étant donné que les changements anatomophysiologiques liés à l'âge affecteraient différemment les fibres nerveuses nociceptives (A-delta et C), et que les personnes plus âgées dépendraient plus des fibres C [62; 150], on pourrait s'attendre à une TS plus importante en utilisant la douleur au chaud. b) *le site de stimulation* : La prédominance de la survenue des axonopathies périphériques aux membres inférieurs avec l'âge [138] pourrait expliquer la différence de la TS lié à l'âge qui est plus visible aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs [54; 115]..

En résumé, ces deux études qui ont été conçues avec des protocoles bien maîtrisés, afin d'obtenir des données psychophysiologiques valables, nous ont permis de :

- a) affirmer la défaillance liée au vieillissement normal des mécanismes inhibiteurs descendants de la douleur, sollicités lors de la HNCS.
- b) montrer la complexité et la non-constance de l'effet de l'âge sur les contrôles descendants régulant la douleur, étant

donné que les mêmes groupes de participants qui avaient montré un effet d'âge sur la modulation HNCS, ne montraient aucune différence lors de la TS. c) Identifier selon la littérature, les différents facteurs à prendre en compte pour les prochaines études, qui seront d'une grande nécessité pour clarifier encore davantage les mécanismes sous-jacents de l'effet du vieillissement sur les mécanismes endogènes de régulation de la douleur, qui restent très méconnus. Éventuellement, l'idéal serait de prévoir des études sur le même échantillon de sujets jeunes et âgés, en testant les deux protocoles, la TS et la HNCS, en utilisant les différentes modalités de stimulation et aussi en variant le site du stimulus.

Y'AURAIT IL UN RÉSEAU CORTICAL COMMUN À L'INHIBITION

Notre troisième hypothèse stipulait d'une part qu'il y aurait une relation entre l'épaisseur corticale du cortex orbitofrontal et la modulation de la douleur par l'HNCS, et entre l'épaisseur corticale de IFG et ACC avec la capacité d'inhibition cognitive. D'une autre part, on retrouverait une relation entre l'épaisseur corticale d'une région commune (parmi celles ciblées plus haut) avec les deux variables qui sont la modulation de la douleur par l'HNCS et l'inhibition cognitive.

En effet les résultats de la troisième étude rapportés dans le troisième article, montraient une relation entre la performance d'inhibition cognitive et l'épaisseur corticale du ACC indépendamment de l'âge, mais la différence entre les jeunes et les plus âgés a montré une relation significative de l'épaisseur corticale du OFC latéral gauche chez les jeunes, mais cette relation était non significative et avait tendance à s'inverser chez les plus âgés.

La majorité des études recensées dans la littérature ont rapporté l'implication de régions communes (IFG droit, ACC) lors d'une tâche exécutive sollicitant de l'inhibition, que cela soit en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) [18], ou lors d'études morphométriques [142]. Le cortex orbitofrontal quant à lui a été souvent associé à l'aspect motivationnel et au traitement de l'information reliée à la récompense [120; 127]. Cependant, plus récemment, des publications ont mis en évidence l'implication du OFC latéral dans le traitement de tâches conflictuelles. En outre, des études animales de lésions bilatérales spécifiquement du OFC, ont mis en évidence un déficit dans la performance dans des tâches nécessitant un choix entre deux options conflictuelles [81]. Également, chez l'humain, il a été rapporté des activations du OFC corrélées aux degrés de conflit lors d'une tâche de Stroop dans la condition d'inhibition [47].

Les mêmes résultats de la troisième étude ont mis en évidence une différence de groupe significative concernant la relation entre l'épaisseur corticale du OFC latéral gauche et la capacité d'inhibition de la douleur par la HNCS. Cette relation est significative chez les jeunes, mais comme dans le cas de l'inhibition cognitive, a tendance à s'inverser sans atteindre un degré de significativité chez les participants âgés. Pour ce qui est de la modulation de la douleur par la contre stimulation hétérotopique nociceptive, différentes études ont rapporté l'implication du OFC dans ce processus avec une certaine variabilité, surtout dans les résultats des études morphométriques. Lors d'une expérience de HNCS, l'activation cérébrale du OFC à l'IRMf provoquée par la contre stimulation nociceptive (sac de glace sur le bras) a été associée au degré de la modulation de la douleur du stimulus conditionnel (stimulation électrique au niveau de la cheville) [101]. Les études

morphométriques ont souvent comparé des sujets sains à différents patients douloureux chroniques. Des patientes souffrant d'un syndrome du côlon irritable, ainsi que le groupe contrôle ont montré qu'un OFC latéral droit plus épais était associé à une moindre capacité d'inhibition de la douleur par la HNCS [103]. Également, les patients fibromyalgiques ayant moins de capacité à inhiber la douleur ont montré une matière grise plus importante au niveau du OFC gauche comparés aux contrôles [126]. Dans une autre étude incluant le facteur âge, on a retrouvé un changement bidirectionnel comme celui retrouvé dans notre étude en fonction de l'âge. [16]. En comparant des sujets sains à des patients fibromyalgiques, il a été alors montré que les jeunes patients comparés aux contrôles montraient une augmentation de l'épaisseur de certaines régions du cerveau, incluant celles impliquées dans la régulation de la douleur. Alors que, les patients plus âgés montraient une diminution de l'épaisseur corticale de ces régions, comparés à leurs contrôles [16]. Ceci pourrait s'expliquer par la mal-adaptabilité de la plasticité cérébrale avec l'âge, et aussi aux différents changements liés à l'âge intéressant la substance blanche, lesquels ont comme conséquence une perturbation de la connectivité entre les différents réseaux neuronaux [51]. La variabilité des résultats rapportés par toutes ces publications incluant la nôtre pourrait être due à la nature de l'échantillon sélectionné, qui est très différent d'une étude à une autre, sur le plan de la tranche d'âge et du sexe de participants. En effet, il est à noter une dominance de la participation féminine dans les études sur la fibromyalgie et IBS.

L'interprétation des données morphométriques n'est pas évidente. Bien qu'il ait été rapporté souvent une relation positive entre l'épaisseur corticale et la performance aux fonctions exécutées : « the bigger is better », notamment entre les fonctions

exécutives et le cortex préfrontal (voir méta analyse : [172]). Cependant, il est important de prendre en compte l'asymétrie gauche droite concernant l'épaisseur corticale des deux hémisphères. La variabilité de l'asymétrie de l'épaisseur corticale entre les deux hémisphères serait reliée au sexe et à l'âge [104]. En effet, avec l'âge, l'amincissement corticale se ferait plus au dépens le l'hémisphère droit postérieur, alors qu'on noterait un gain d'épaisseur corticale au niveau de l'hémisphère temporo-occipital gauche. Concernant l'interaction épaisseur corticale et sexe, on a retrouvé une exagération de l'asymétrie en faveur de l'hémisphère antérieur gauche pour les femmes , alors que cette asymétrie est exagérée en faveur de l'hémisphère droit au niveau de OFC, les cortex pariétal et occipital inférieurs pour les hommes. Pour cela, des études avec des échantillons plus larges, avec une bonne répartition, hommes/femmes et jeunes/âgés seraient très pertinentes.

En résumé, bien que les résultats rapportés dans notre étude soient différents de ceux des publications scientifiques précédentes, il en ressort une importante conclusion commune, qui est celle de l'implication du cortex orbitofrontal dans les processus d'inhibition, que cela soit lors de la réalisation de tâche cognitive sollicitant de l'inhibition ou lors de l'inhibition endogène de la douleur. Il est évident que de futures études sont indispensables pour clarifier le rôle du OFC dans la régulation de l'inhibition. En effet, la combinaison d'études en imagerie fonctionnelle, études morphométriques et études de connectivité serait d'un grand intérêt.

Ce travail de thèse a amené une nouvelle voie dans l'approche de l'étude de la douleur chez les aînés. Il contribue d'une manière originale à l'avancement dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'effet du vieillissement normal sur les mécanismes endogènes de régulation de la douleur. Les trois études qui composent ce travail ont été réalisées avec une extrême rigueur, et chacune d'elle se distingue par son apport particulier.

La première, en comparant deux groupes d'âge différents, jeunes et âgés sur le plan de la modulation de la douleur par la HNCS, et sur le plan de l'inhibition cognitive, a révélé une corrélation particulière entre les deux processus. Ces résultats pourraient être d'un grand apport lors des études de recherche sur la douleur chez les personnes âgées, ciblant l'ouverture d'avenues nouvelles dans la prise en charge des douleurs chroniques dans ces populations.

La deuxième, en s'assurant d'avoir un protocole bien conçu et rigoureux, a pu d'un côté montrer que chez les mêmes sujets, les mécanismes impliqués dans la modulation de la douleur et de la nociception par la HNCS et ceux impliqués dans la sensibilisation centrale induite par la sommation temporelle, subissaient différemment l'effet du vieillissement normal. D'un autre côté, en révisant la littérature concernant l'effet de l'âge sur la TS, des facteurs importants pouvant expliquer la variabilité des résultats ont pu être identifiés. Les conclusions de cette étude seront d'une grande aide dans l'élaboration de protocoles de futures études ciblant ce domaine.

La troisième étude s'avère être à notre connaissance la première à relier l'inhibition cognitive ainsi que l'inhibition de la douleur à une seule structure cérébrale qui est le cortex orbitofrontal latéral gauche. Certainement, ces résultats devront être reproduits par des études futures, mais ils ont le mérite d'initier une nouvelle avenue de recherche dans le domaine de la douleur et par conséquent, amener à de nouvelles réflexions concernant les options thérapeutiques à proposer dans la prise en charge des douleurs chroniques.

IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE CLINIQUE

Ce travail ouvre tout un nouveau chapitre dans la recherche clinique de la douleur en général et de l'effet du vieillissement normal sur les mécanismes centraux de régulation de la douleur en particulier.

En effet, d'une part le fait de montrer cette corrélation entre les deux processus à savoir l'inhibition cognitive lors de tâches exécutives, et l'inhibition de la douleur par la HNCS, nous conduit à proposer d'étendre les champs d'études pour tester cette corrélation. Il serait intéressant d'appliquer des interventions qui ont été précédemment décrites comme efficaces afin de manipuler ou améliorer les capacités cognitives exécutives, et voir leurs effets sur l'inhibition de la douleur.

Cette première voie de recherche examinerait l'effet possible de l'activité physique sur les processus de régulation cognitive et de la régulation de la douleur au cours du vieillissement normal. Plusieurs études ont démontré l'amélioration des capacités cognitives notamment les fonctions exécutives suite à un entraînement physique [6]. En effet, selon ces études, après une période aussi courte que 3 mois

d'entraînement physique aérobique (3 séances de 60 min par semaine), les sujets âgés entraînés montraient une amélioration significative de leurs fonctions exécutives comparés aux participants contrôles, et cette amélioration était limitée particulièrement à la tâche d'inhibition/commutation (Switching)[105]. En se basant sur la corrélation déjà montrée par ce travail entre les deux processus d'inhibition (cognitive et de la douleur), il serait possible de voir cet effet obtenu par ces manipulations sur la performance de l'inhibition cognitive, entraîner l'amélioration des capacités d'inhibition de la douleur par la HNCS. L'activité physique pourrait alors être une des voies prometteuses pour prévenir les douleurs chroniques accompagnant le vieillissement normal.

D'une autre part, l'identification du cortex orbitofrontal latéral gauche comme un éventuel réseau commun aux contrôles inhibiteurs, pourrait s'avérer une cible très intéressante des manipulations par les stimulations cérébrales non invasives.

L'utilisation de la TMS (transcranial magnetic stimulation) ou TDCS (transcranial direct current stimulation) est devenue de plus en plus fréquente ciblant différentes populations de patients. Ces deux méthodes ont fait leurs preuves dans la recherche expérimentale. Des études faites sur des patients fibromyalgiques en ciblant la stimulation de différentes régions cérébrales : le cortex moteur primaire, le cortex préfrontal dorsolatéral [83] et notamment le OFC [89] rapportent une meilleure analgésie. Également, ces deux méthodes ont été utilisées pour améliorer les capacités cognitives exécutives notamment l'inhibition, et cela en ciblant différentes aires du cerveau incluant le OFC (voir la revue de littérature [57]).

Cette deuxième voie de recherche testerait l'apport d'une stimulation extracrânienne par TMS ou TDCS du OFC latéral gauche. On présume que cette stimulation aurait pour effet d'améliorer la performance en tâche d'inhibition/commutation (switching), et d'une manière concomitante augmenterait l'analgésie par l'HNCS.

LIMITES DE CES ÉTUDES

Toutefois, il faudrait prendre en considération les limites de chaque étude afin de pouvoir interpréter correctement les résultats. Cependant, les limites communes à toutes ces études sont : *premièrement* la sélection de notre échantillon. Le groupe des participants âgés a été recruté à travers la banque de sujets du centre de recherche de l'institut de gériatrie de Montréal. Ces participants sont généralement hautement éduqués, en bonne santé et assez actifs. Le groupe de participants jeunes provenait majoritairement d'étudiants de l'Université de Montréal. Certainement, cela n'est pas représentatif de la population générale. *Deuxièmement*, le fait que nos échantillons soient petits, cela pourrait compromettre la force statistique de nos résultats. *Troisièmement*, le fait qu'une seule modalité de stimulation ait été utilisée, il aurait été intéressant de tester les mêmes protocoles en variant la nature et le siège du stimulus. *Quatrièmement*, la nature transversale de ces trois études sur le vieillissement normal, comparant des aînés en bonne santé à des sujets jeunes. Les résultats issus d'études longitudinales et transversales peuvent être très différents, voire même opposés, ce qui est le cas par exemple du recrutement des fonctions frontales avec le vieillissement [97].

Bien évidemment, des études longitudinales auraient été préférables, malheureusement cela reste très difficile à réaliser.

CONCLUSION

Cette thèse a contribué à renforcer nos connaissances concernant l'effet du vieillissement normal sur les mécanismes centraux de régulation de la douleur. La particularité de ce travail a été de montrer : a) que cet effet du vieillissement normal touchait différemment les mécanismes de la régulation endogène de la douleur. b) d'une part l'existence d'un lien entre l'effet du vieillissement normal sur les capacités d'inhibition cognitive et sur la modulation endogène de la douleur. D'une autre part que ces deux processus seraient reliés à une même aire cérébrale chez les jeunes et que le rôle de celle-ci variait avec l'âge. Par conséquent, cette thèse ouvre un autre chemin de recherche ciblant des voies thérapeutiques non pharmacologiques qui pourront entrer dans la liste des options offertes en clinique pour la prise en charge des douleurs chroniques inhérentes au vieillissement normal.

RÉFÉRENCES

- [1] Adler G, Nacimiento AC. Age-dependent changes of short-latency somatosensory evoked potentials in healthy adults. *Appl Neurophysiol* 1988;51(1):55-59.
- [2] Amenta F, Zaccheo D, Collier WL. Neurotransmitters, neuroreceptors and aging. *Mech Ageing Dev* 1991;61(3):249-273.
- [3] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9(4):463-484.
- [4] Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6(2):115-116.
- [5] Beaulieu P. Neurophysiologie de la douleur par Serge Marchand. *Pharmacologie de la douleur*, 2005. pp. 3 - 39.

- [6] Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res* 2013:Article ID 657508, 657508 pages, 652013. doi:657510.651155/652013/657508.
- [7] Bouche P, Cattelin F, Saint-Jean O, Leger JM, Queslati S, Guez D, Moulouguet A, Brault Y, Aquino JP, Simunek P. Clinical and electrophysiological study of the peripheral nervous system in the elderly. *J Neurol* 1993;240(5):263-268.
- [8] Bouhassira D, Le Bars D, Bolgert F, Laplane D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome. *Ann Neurol* 1993;34(4):536-543.
- [9] Bouhassira D, Le Bars D, Villanueva L. Heterotopic activation of A delta and C fibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurones in the rat. *J Physiol* 1987;389:301-317.
- [10] Bouhassira DC, D. Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs & Systèmes de modulation de la douleur. In: Arnette, editor. *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, 2009.
- [11] Bourque P, & Beaudette, D. Etude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. *Revue canadienne des sciences du comportement* 1982;14:211-218.
- [12] Bourque P, Blanchard, L., & Vézina, J. Étude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Revue Canadienne du Vieillissement* 1990;9:348-355.
- [13] Brink JM, McDowd JM. Aging and selective attention: an issue of complexity or multiple mechanisms? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999;54(1):P30-33.
- [14] Bryden DW, Roesch MR. Executive control signals in orbitofrontal cortex during response inhibition. *J Neurosci* 2015;35(9):3903-3914.
- [15] Buck SH, Burks TF, Yamamura HI. Neuropeptide alterations in the central nervous system in aging. *Gerontology* 1982;28 Suppl 1:25-34.
- [16] Ceko M, Bushnell MC, Fitzcharles MA, Schweinhardt P. Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *Neuroimage Clin* 2013;3:249-260.
- [17] Chambers CD, Bellgrove MA, Stokes MG, Henderson TR, Garavan H, Robertson IH, Morris AP, Mattingley JB. Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. *J Cogn Neurosci* 2006;18(3):444-455.
- [18] Chikazoe J. Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(3):267-272.
- [19] Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987;325(7000):151-153.
- [20] Cormier S, Piche M, Rainville P. Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *J Pain* 2013;14(2):114-125.
- [21] D. Bouhasira BC. *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*, 2014.
- [22] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9(2):179-194.
- [23] Dale AM, Sereno MI. Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci* 1993;5(2):162-176.
- [24] De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990;113 (Pt 4):1223-1234.
- [25] Devor M. Chronic pain in the aged: possible relation between neurogenesis, involution and pathophysiology in adult sensory ganglia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1991;2(1-2):1-15.

- [26] Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 2007;6(3):275-284.
- [27] Douglas J, French MN, François Vigneau, Julie A. French eCP, Cyr. L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF. Adaptation canadienne en langue française de l'échelle « Pain Catastrophizing Scale ». *Revue canadienne des sciences du comportement* 2005;37(3):181 - 192.
- [28] Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2001;2(6):307-317.
- [29] Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 2003;101(1-2):155-165.
- [30] Farrell M, Gibson S. Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med* 2007;8(6):514-520.
- [31] Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 1983;3(12):2545-2552.
- [32] Filley CM, Cullum CM. Attention and vigilance functions in normal aging. *Appl Neuropsychol* 1994;1(1-2):29-32.
- [33] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(20):11050-11055.
- [34] Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20(1):70-80.
- [35] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33(3):341-355.
- [36] Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Segonne F, Quinn BT, Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S69-84.
- [37] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9(2):195-207.
- [38] Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8(4):272-284.
- [39] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14(1):11-22.
- [40] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-198.
- [41] Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003;103(1-2):11-20.
- [42] Gagliese L, Melzack R. Age differences in nociception and pain behaviours in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(8):843-854.

- [43] Gazzaley A, Cooney JW, McEvoy K, Knight RT, D'Esposito M. Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Cogn Neurosci* 2005;17(3):507-517.
- [44] Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004;20(4):227-239.
- [45] Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 2001;17(3):433-456, v-vi.
- [46] Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain* 2007;130(1-2):137-143.
- [47] Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Rajaram S. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport* 2001;12(11):2595-2599.
- [48] Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000;89(1):7-18.
- [49] Grachev ID, Swarnkar A, Szeverenyi NM, Ramachandran TS, Apkarian AV. Aging alters the multichemical networking profile of the human brain: an in vivo (1)H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001;77(1):292-303.
- [50] Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yarnitsky D. Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 2006;122(3):295-305.
- [51] Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(2):109-117.
- [52] Hamm RJ, Knisely JS. Environmentally induced analgesia: age-related decline in a neurally mediated, nonopioid system. *Psychol Aging* 1986;1(3):195-201.
- [53] Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32(1):180-194.
- [54] Harkins SW, Davis MD, Bush FM, Kasberger J. Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51(5):M260-265.
- [55] Hasher L. Working memory, comprehension and aging. *The Psychology of Learning and Motivation* 1988:193 -225.
- [56] Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 2001;17(3):417-431, v.
- [57] Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2015;36(8):2348-2359.
- [58] Hutchison KA, Balota DA, Duchek JM. The utility of Stroop task switching as a marker for early-stage Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 2010;25(3):545-559.
- [59] Hylden JL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989;37(2):229-243.
- [60] IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6(3):249.

- [61] Iwata K, Fukuoka T, Kondo E, Tsuboi Y, Tashiro A, Noguchi K, Masuda Y, Morimoto T, Kanda K. Plastic changes in nociceptive transmission of the rat spinal cord with advancing age. *J Neurophysiol* 2002;87(2):1086-1093.
- [62] Jacobs JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain* 1985;108 (Pt 4):897-924.
- [63] Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, van der Kouwe A, Gollub R, Kennedy D, Schmitt F, Brown G, Macfall J, Fischl B, Dale A. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage* 2006;30(2):436-443.
- [64] Kandel ER. *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*, 2013. pp. 530 - 555.
- [65] Kandel ER, James. H; Jessel, Thomas. M ; Siegelbaum, Steven A ; Hudspeth, A. J. Part V : Perception. In: I The McGraw-Hill Companies, editor. *Principles of Neural Science*, 2013. pp. 449 - 556.
- [66] Knisely JS, Hamm RJ. Physostigmine-induced analgesia in young, middle-aged, and senescent rats. *Exp Aging Res* 1989;15(1-2):3-11.
- [67] Ko ML, King MA, Gordon TL, Crisp T. The effects of aging on spinal neurochemistry in the rat. *Brain Res Bull* 1997;42(2):95-98.
- [68] Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(9):878-888.
- [69] Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piche M. Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain* 2012;153(8):1755-1762.
- [70] Langenecker SA, Nielson KA, Rao SM. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage* 2004;21(1):192-200.
- [71] Lariviere M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 2007;23(6):506-510.
- [72] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [73] Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med* 2012;13 Suppl 2:S44-50.
- [74] Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005;115(3):410-418.
- [75] Lautenbacher S, Prager M, Rollman GB. Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: a functional measurement analysis. *Somatosens Mot Res* 2007;24(4):189-201.
- [76] Lautenbacher S, Strian F. Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Funct Neurol* 1991;6(2):129-135.
- [77] Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6(3):283-304.
- [78] Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1992(4):55-65.
- [79] Le Bars DaW, J. C. *Physiologie de la douleur*. EMC-Anesthésie-Réanimation 2004;1:227 - 266.
- [80] Le Bars DeW, J. C. *Physiologie de la douleur*. EMC-Anesthésie-Réanimation 2004;1:227 - 266.

- [81] Mansouri FA, Buckley MJ, Tanaka K. The essential role of primate orbitofrontal cortex in conflict-induced executive control adjustment. *J Neurosci* 2014;34(33):11016-11031.
- [82] Marchand S. *Le Phénomène de la douleur*. Montréal: Éditions de la Chenelière, 1998.
- [83] Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract* 2013;13(2):131-145.
- [84] Marouf R, Caron S, Lussier M, Bherer L, Piche M, Rainville P. Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *Pain* 2014;155(3):494-502.
- [85] McDowd JM, Filion DL. Aging, selective attention, and inhibitory processes: a psychophysiological approach. *Psychol Aging* 1992;7(1):65-71.
- [86] McLean JE, Kaufman AS. Base rates of WAIS-R subtest scatter as a guide for clinical and neuropsychological assessment. *J Clin Psychol* 1989;45(6):919-926.
- [87] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971-979.
- [88] Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966;16(3):316-332.
- [89] Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, Araujo CP. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 2011;12(5):610-617.
- [90] Mitchell RL. The BOLD response during Stroop task-like inhibition paradigms: Effects of task difficulty and task-relevant modality. *Brain Cogn* 2005;59(1):23-37.
- [91] Moayed M, Weissman-Fogel I, Salomons TV, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman BV, Tenenbaum HC, Davis KD. Abnormal gray matter aging in chronic pain patients. *Brain Res* 2012;1456:82-93.
- [92] Moont R, Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain* 2011;152(7):1469-1477.
- [93] Moscovitch M, Winocur G. Frontal lobes, memory, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1995;769:119-150.
- [94] Namer B, Barta B, Orstavik K, Schmidt R, Carr R, Schmelz M, Handwerker HO. Microneurographic assessment of C-fibre function in aged healthy subjects. *J Physiol* 2009;587(Pt 2):419-428.
- [95] Neugebauer V, Lucke T, Schaible HG. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *J Neurophysiol* 1993;70(4):1365-1377.
- [96] Neziri AY, Andersen OK, Petersen-Felix S, Radanov B, Dickenson AH, Scaramozzino P, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields. *Eur J Pain* 2010;14(2):134-141.
- [97] Nyberg L, Salami A, Andersson M, Eriksson J, Kalpouzos G, Kauppi K, Lind J, Pudas S, Persson J, Nilsson LG. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(52):22682-22686.
- [98] Oliveras JL, Besson JM. Stimulation-produced analgesia in animals: behavioural investigations. *Prog Brain Res* 1988;77:141-157.

- [99] Oosterman JM, Dijkerman HC, Kessels RP, Scherder EJ. A unique association between cognitive inhibition and pain sensitivity in healthy participants. *Eur J Pain* 2010;14(10):1046-1050.
- [100] Perrot S, Poiraudou S, Kabir M, Bertin P, Sichere P, Serrie A, Rannou F. Active or passive pain coping strategies in hip and knee osteoarthritis? Results of a national survey of 4,719 patients in a primary care setting. *Arthritis Rheum* 2008;59(11):1555-1562.
- [101] Piche M, Arsenault M, Rainville P. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 2009;29(45):14236-14246.
- [102] Piche M, Bouin M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P. Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 2011;195:166-175.
- [103] Piche M, Chen JI, Roy M, Poitras P, Bouin M, Rainville P. Thicker posterior insula is associated with disease duration in women with irritable bowel syndrome (IBS) whereas thicker orbitofrontal cortex predicts reduced pain inhibition in both IBS patients and controls. *J Pain* 2013;14(10):1217-1226.
- [104] Plessen KJ, Hugdahl K, Bansal R, Hao X, Peterson BS. Sex, age, and cognitive correlates of asymmetries in thickness of the cortical mantle across the life span. *J Neurosci* 2014;34(18):6294-6302.
- [105] Predovan D, Fraser SA, Renaud M, Bherer L. The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults. *J Aging Res* 2012;2012:269815.
- [106] Price DD, Hayes RL, Ruda M, Dubner R. Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations. *J Neurophysiol* 1978;41(4):933-947.
- [107] Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1977;3(1):57-68.
- [108] Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994;59(2):165-174.
- [109] Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277(5328):968-971.
- [110] Rajah MN, D'Esposito M. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain* 2005;128(Pt 9):1964-1983.
- [111] Ramage-Morin PL. Chronic pain in Canadian seniors. *Health Rep* 2008;19(1):37-52.
- [112] Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:84-93.
- [113] Ren K, Hylden JL, Williams GM, Ruda MA, Dubner R. The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain* 1992;50(3):331-344.
- [114] Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;164(3878):444-445.
- [115] Riley JL, 3rd, Cruz-Almeida Y, Glover TL, King CD, Goodin BR, Sibille KT, Bartley EJ, Herbert MS, Sotolongo A, Fessler BJ, Redden DT, Staud R, Bradley

- LA, Fillingim RB. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain* 2014;15(3):272-282.
- [116] Riley JL, 3rd, King CD, Wong F, Fillingim RB, Mauderli AP. Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain* 2010;150(1):153-160.
- [117] Roby-Brami A, Bussel B, Willer JC, Le Bars D. An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain* 1987;110 (Pt 6):1497-1508.
- [118] Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002;58(5):695-701.
- [119] Rossi A, Zalaffi A, Decchi B. Interaction of nociceptive and non-nociceptive cutaneous afferents from foot sole in common reflex pathways to tibialis anterior motoneurons in humans. *Brain Res* 1996;714(1-2):76-86.
- [120] Rushworth MF, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron* 2011;70(6):1054-1069.
- [121] Sala S, Agosta F, Pagani E, Copetti M, Comi G, Filippi M. Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):488-498 e482.
- [122] Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004;14(7):721-730.
- [123] Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996;103(3):403-428.
- [124] Salthouse TA, Meinz EJ. Aging, inhibition, working memory, and speed. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995;50(6):P297-306.
- [125] Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 1993;13(1):21-27.
- [126] Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jurgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007;132 Suppl 1:S109-116.
- [127] Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA, Takahashi YK. A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(12):885-892.
- [128] Schouenborg J, Sjolund BH. Activity evoked by A- and C-afferent fibers in rat dorsal horn neurons and its relation to a flexion reflex. *J Neurophysiol* 1983;50(5):1108-1121.
- [129] Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 2004;22(3):1060-1075.
- [130] Segonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26(4):518-529.
- [131] Sherrington C. *The integrative action of Nervous system* New Haven, Yale University Press, 1906.
- [132] Sindou M, Fischer G, Goutelle A, Mansuy L. [Selective surgery of posterior nerve roots. First results of surgery for pain]. *Neurochirurgie* 1974;20(5):391-408.

- [133] Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(1):87-97.
- [134] Spieler DH, Balota DA, Faust ME. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996;22(2):461-479.
- [135] Stark AK, Toft MH, Pakkenberg H, Fabricius K, Eriksen N, Pelvig DP, Moller M, Pakkenberg B. The effect of age and gender on the volume and size distribution of neocortical neurons. *Neuroscience* 2007;150(1):121-130.
- [136] Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007;129(1-2):130-142.
- [137] Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy. *Pharmacol Rev* 2011;63(4):860-881.
- [138] Stevens JC, Choo KK. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res* 1998;15(1):13-28.
- [139] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal interactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-662.
- [140] Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain* 2010;151(3):771-782.
- [141] Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, Kawashima R. Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample. *Brain Struct Funct* 2013;218(4):1017-1032.
- [142] Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, Nouchi R, Fukushima A, Kawashima R. Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2012;59(3):2899-2907.
- [143] Taylor PK. Non-linear effects of age on nerve conduction in adults. *J Neurol Sci* 1984;66(2-3):223-234.
- [144] Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *Neuroimage* 2010;52(4):1215-1223.
- [145] Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55(3):377-391.
- [146] Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002;22(7):2748-2752.
- [147] Tran TD, Wang H, Tandon A, Hernandez-Garcia L, Casey KL. Temporal summation of heat pain in humans: Evidence supporting thalamocortical modulation. *Pain* 2010;150(1):93-102.
- [148] Turner GR, Spreng RN. Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):826 e821-813.
- [149] Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004;109(3):399-408.
- [150] Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst* 2000;5(4):191-208.

- [151] Verhaeghen P. Aging and Executive Control: Reports of a Demise Greatly Exaggerated. *Current Directions in Psychological Science* 2011;20(3):174-180.
- [152] Verhaeghen P, De Meersman L. Aging and the Stroop effect: a meta-analysis. *Psychol Aging* 1998;13(1):120-126.
- [153] Vierck CJ, Jr., Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL. Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J Neurophysiol* 1997;78(2):992-1002.
- [154] Vigneau François Cs. l'inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (IASTA-Y) structure factorielle et biais linguistique. *Canadian Journal of Behavioral Science* 2009;41(2):115- 120.
- [155] Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain* 1996;67(2-3):231-240.
- [156] Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 1995;28(1):113-125.
- [157] Villanueva LB, L. Chapitre 2, « Biologie de la Douleur », D. Bouhassira, B. Calvino. In: Arnette, editor. *Les systèmes de modulation de la douleur*, 2008.
- [158] Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303(5661):1162-1167.
- [159] Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain* 2000;89(1):89-96.
- [160] Weiner DK, Rudy TE, Morrow L, Slaboda J, Lieber S. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med* 2006;7(1):60-70.
- [161] West R, Alain C. Age-related decline in inhibitory control contributes to the increased Stroop effect observed in older adults. *Psychophysiology* 2000;37(2):179-189.
- [162] West R, Baylis GC. Effects of increased response dominance and contextual disintegration on the Stroop interference effect in older adults. *Psychol Aging* 1998;13(2):206-217.
- [163] West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull* 1996;120(2):272-292.
- [164] Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12(8):306-313.
- [165] Willer J.C BD, Le Bars D. Bases neurophysiologiques du phCnomSne de contre-irritation : les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives *Neurophysiol Clin* 1995;29:379 - 400.
- [166] Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3(1):69-80.
- [167] Willer JC, De Broucker T, Le Bars D. Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 1989;62(5):1028-1038.
- [168] Willer JC, Le Bars D, De Broucker T. Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol* 1990;182(2):347-355.

- [169] Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984;107 (Pt 4):1095-1112.
- [170] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138(1):22-28.
- [171] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17(1):37-49.
- [172] Yuan P, Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:180-192.
- [173] Zanto TP, Hennigan K, Ostberg M, Clapp WC, Gazzaley A. Predictive knowledge of stimulus relevance does not influence top-down suppression of irrelevant information in older adults. *Cortex* 2010;46(4):564-574.
- [174] Zhou S, Kemp J, Despres O, Pebayle T, Dufour A. The association between inhibition and pain tolerance in the elderly: evidence from event-related potentials. *Eur J Pain* 2015;19(5):669-676.
- [175] Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):842-848.
- [176] Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293(5528):311-315.
- [177] Zysset S, Schroeter ML, Neumann J, von Cramon DY. Stroop interference, hemodynamic response and aging: an event-related fMRI study. *Neurobiol Aging* 2007;28(6):937-946.

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet :	Effet du vieillissement normal sur la régulation cérébro-spinale de la douleur – Volet psychophysiologique
Chercheur responsable :	Pierre Rainville, Ph.D. Tel : (514) 343-6111, poste 3935
Co-chercheur :	Rafik Marouf, MD, Ms 514 750 7223
Collaborateur :	Mathieu Piché, D.C., Ph.D. Tel : (819) 376-5011, poste 3998
Organisme subventionnaire :	Instituts de recherche en santé du Canada

Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche en psychophysiologie et en neuroimagerie. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet de recherche

La population se faisant de plus en plus âgée, la recherche reste en retard dans le domaine du vieillissement normal. La douleur est devenue le compagnon fidèle de la personne âgée. En vieillissant, notre réaction face à la douleur change et cela a été déjà prouvé par plusieurs études. Avec l'âge le seuil de perception de la douleur augmente alors que la tolérance à celle-ci diminue. Malheureusement, les mécanismes de tels changements restent encore non élucidé

L'étude en psychophysiologie à laquelle on vous invite à participer a justement comme mission de comprendre les mécanismes cérébro-spinaux intervenant avec l'âge sur la modulation de la douleur.

Nous concentrons cette étude sur l'effet de l'âge sur deux phénomènes de modulation de la douleur : l'analgésie et la sensibilisation centrale. Pour cela on effectue des enregistrements de réflexe spécifique face à la douleur (réflexe de retrait).

En totalité environ 180 sujets en bonne santé seront recrutés pour cette étude. Ils seront divisés en trois groupes de 60 sujets, âgés de 20 à 40 ans, de 40 à 60 ans et de 60 à 80 ans.

Qu'est-ce qu'un enregistrement psychophysiologique?

Afin d'atteindre les buts de cette expérience, nous devons vous infliger de la douleur. Cependant, soyez assuré que le stimulus le plus fort qui sera utilisé ne produira aucun dommage physique. De plus, l'intensité des stimulations sera ajustée afin de s'assurer qu'elles n'excèdent pas un niveau que vous jugez acceptable dans le cadre de l'étude.

L'examen psychophysiologique que nous utiliserons nous permettra de tester votre sensibilité à la douleur et de nous assurer que vous pouvez tolérer les stimulations douloureuses administrées dans cette étude.

Le test consiste en de brèves stimulations électriques appliquées sur votre cheville à l'aide de deux électrodes posées sur votre peau. Nous vous administrerons tout d'abord des stimulations d'intensité croissante afin de mesurer votre sensibilité. Après chaque stimulation, nous vous demanderons d'évaluer la douleur ressentie sur des échelles de douleur présentées à l'écran d'un ordinateur. Le stimulateur est muni d'un système de protection qui assure que les stimulations électriques n'excèdent pas une limite sécuritaire. Les stimulations utilisées dans cette étude ont déjà été utilisées de façon sécuritaire lors d'expériences précédentes dans notre laboratoire ainsi que par d'autres groupes de recherche afin d'étudier la douleur.

Nous prendrons aussi des mesures physiologiques avec des électrodes placées sur la surface de votre peau. Nous pourrons ainsi enregistrer la réponse musculaire de votre jambe aux stimulations.

Déroulement du projet de recherche

Ce projet de recherche se déroulera à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Votre participation à cette étude se déroulera en plusieurs étapes impliquant :

Avant d'entamer l'étude, vous devrez participer à une phase de dépistage qui précèdera la phase des séances expérimentales. Nous vous demanderons de compléter des questionnaires afin de nous assurer que vous remplissez toutes les conditions requises par cette étude avant de commencer la recherche en tant que telle. Il est important de comprendre que votre participation à la séance préliminaire à l'étude ne vous garantit pas une place comme participant puisque cette décision ne pourra être prise que lorsque

nous aurons analysé les résultats de cette séance préliminaire.

1. Une séance d'environ 3h pendant laquelle nous vous demanderons de remplir des questionnaires et effectuer quelques tests pour une évaluation psychologique. En même temps, on vous familiarisera avec le matériel de l'expérience par une simulation de celle-ci, cela nous permettra aussi d'évaluer votre seuil de douleur et votre tolérance à celle-ci, ce qui nous permettra de vérifier en même temps votre admissibilité à ce projet. Puis nous procéderons à l'expérience en vous administrant des stimulations électriques à des intensités et des fréquences différentes, mais toujours à la limite de votre tolérance déjà déterminée avant.
2. Une deuxième séance aussi de 3h qui se déroulera toujours à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Elle se déroulera de la même manière que la précédente sauf que cette fois-ci vous aurez un autre stimulus (sac de glace placé de manière alternée (2min) sur votre bras) concomitant aux stimulations électriques.

Pour les deux étapes expérimentales, vous vous abstenrez de consommer de l'alcool ou des produits contenant de la caféine pendant les 24 h précédant l'expérience.

Avantages associés au projet de recherche

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à mieux comprendre l'effet de l'âge sur les mécanismes de régulation de la douleur.

Inconvénients associés au projet de recherche

Les stimulations douloureuses que vous recevrez peuvent être désagréables, mais ne sont pas dommageables. Dans certains cas, il arrive que les sujets aient pendant quelques heures après l'étude, une légère sensibilisation et un peu de rougeur aux endroits stimulés. Vous pourrez demander en tout temps d'interrompre les tests s'ils devenaient trop désagréables.

Risques associés au projet de recherche

Selon les connaissances actuelles, votre participation aux tests de sensibilité à la douleur et aux enregistrements psychophysiologiques ne vous fera courir, sur le plan médical, aucun risque si vous ne présentez aucune contre-indication.

Retour d'information et autorisation de transmettre les résultats

Les questionnaires et tests psychophysiologiques de cette étude ne constituent pas un examen médical. Cependant, les données recueillies pourraient suggérer des problèmes de sommeil ou de perception sensorielle jusque-là ignorés. Dans ce cas, nous pourrions vous suggérer de consulter votre médecin traitant et, à votre demande, lui fournir un résumé des résultats pertinents.

Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affectés au projet.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ ou l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à faire durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues scientifiques ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Également, les données du projet pourraient servir pour d'autres analyses de données reliées au projet

ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs. Par ailleurs, vos renseignements personnels, tels que votre nom et vos coordonnées seront détruits 5 ans après la fin du projet de recherche.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ ou par l'établissement ou par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet détient ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

Études ultérieures

Acceptez-vous être contacté pour autre étude similaire que dirige la même équipe mais qui se déroulera cette fois en Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle? Oui Non

Acceptez-vous qu'un membre de l'équipe de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche? Oui Non

Il s'agirait alors de projets similaires à celui-ci. Seul le chercheur responsable du projet aura accès à ces informations. Vos coordonnées ne seront pas gardées plus de cinq ans et le délai de rappel ne dépasserait donc pas cette période. Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser de participer aux projets de recherche proposés.

Possibilité de commercialisation

Votre participation au projet de recherche pourrait mener à la création de produits commerciaux. Cependant, vous ne pourrez en retirer aucun avantage financier.

Financement du projet de recherche

Le chercheur responsable du projet a reçu un financement des Instituts de recherche en santé du Canada pour mener à bien ce projet de recherche.

Compensation

Vous recevrez un montant total de 100 dollars en guise de compensation pour votre participation au projet de recherche et vos déplacements..

Par ailleurs, si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation. Ainsi, vous recevrez un montant de 15 dollars pour chaque heure de visite.

Indemnisation en cas de préjudice et droits du sujet de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, les Instituts de recherche en santé du Canada et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

Procédures en cas d'urgence médicale

Veillez noter que l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal n'est pas un centre hospitalier de soins de courte durée qui offre des services d'urgence et qui compte sur la présence sur place d'un médecin 24 heures sur 24. Par conséquent, advenant une condition médicale qui nécessiterait des soins immédiats, les premiers soins vous seraient dispensés par le personnel en place et des dispositions seraient prises afin de vous transférer, si nécessaire, aux urgences d'un hôpital avoisinant.

Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Pierre Rainville, PhD, au (514) 343-6111, poste 3935 ou avec Rafik Marouf au 514 750 7223 ou avec Nadine Leblanc au 514-340 2800 poste 4059

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'IUGM au (514) 340-3517.

Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche. Pour toute information, vous pouvez rejoindre le secrétariat du Comité au (514) 340-2800, poste 3250.

Consentement

Titre du projet : Effet du vieillissement normal sur la régulation cérébro-spinale de la douleur

I. Consentement du sujet

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du sujet de recherche

Date

II. Signature de la personne qui a obtenu le consentement si différent du chercheur responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

III. Signature et engagement du chercheur responsable du projet

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet :	Effet du vieillissement normal sur la régulation cérébro-spinale de la douleur - Volet Imagerie cérébrale
Chercheur responsable :	Pierre Rainville, Ph.D., tel : (514) 343-6111, poste 3935
Co-chercheur :	Rafik Marouf, MD, Ms., 514 750 7223
Collaborateur :	Mathieu Piché, D.C., Ph.D., tel : (819) 376-5011, poste 3998
Organisme subventionnaire :	Instituts de recherche en santé du Canada

Préambule

Nous vous invitons à participer à un projet de recherche en neuroimagerie. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable de ce projet de recherche ou à un membre de son personnel de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet de recherche

La population se faisant de plus en plus âgée, la recherche reste en retard dans le domaine du vieillissement normal. La douleur est devenue le compagnon fidèle de la personne âgée. En vieillissant, notre réaction face à la douleur change et cela a été déjà prouvé par plusieurs études. Avec l'âge le seuil de perception de la douleur augmente alors que la tolérance à celle-ci diminue. Malheureusement, les mécanismes de tels changements restent encore non élucidés.

L'étude de recherche en neuroimagerie à laquelle on vous invite à participer a justement comme mission de comprendre les mécanismes cérébro-spinaux intervenant avec l'âge sur la modulation de la douleur.

Nous concentrons cette étude sur l'effet de l'âge sur deux phénomènes de modulation de la douleur. Pour cela on effectue des enregistrements de réflexe spécifique face à la douleur (réflexe de retrait) et des réponses autonomiques (rythme cardiaque, rythme respiratoire etc).

Au total nous anticipons qu'environ 45 sujets en bonne santé seront recrutés pour cette étude d'imagerie cérébrale.

Qu'est-ce qu'un enregistrement psychophysique?

Afin d'atteindre les buts de cette expérience, nous devons vous infliger de la douleur. Cependant, soyez assuré que le stimulus le plus fort qui sera utilisé ne produira aucun dommage physique. De plus, l'intensité des stimulations sera ajustée afin de s'assurer qu'elles n'excèdent pas un niveau que vous jugez acceptable dans le cadre de l'étude.

L'examen psychophysique que nous utiliserons nous permettra de tester votre sensibilité à la douleur et de nous assurer que vous pouvez tolérer les stimulations douloureuses administrées dans cette étude.

Le test consiste en de brèves stimulations électriques appliquées sur votre cheville à l'aide de deux électrodes posées sur votre peau. Nous vous administrerons tout d'abord des stimulations d'intensité croissante afin de mesurer votre sensibilité. Après chaque stimulation, nous vous demanderons d'évaluer la douleur ressentie sur des échelles de douleur présentées à l'écran d'un ordinateur. Le stimulateur est muni d'un système de protection qui assure que les stimulations électriques n'excèdent pas une limite sécuritaire. Les stimulations utilisées dans cette étude ont déjà été utilisées de façon sécuritaire lors d'expériences précédentes dans notre laboratoire ainsi que par d'autres groupes de recherche afin d'étudier la douleur.

Nous prendrons aussi des mesures physiologiques avec des électrodes placées sur la surface de votre peau et d'un capteur placé au bout d'un doigt. Nous pourrions ainsi enregistrer votre rythme cardiaque, le niveau d'oxygène dans votre sang ainsi que la réponse musculaire de votre jambe aux stimulations. Pour assurer la qualité de ces enregistrements, nous pourrions avoir à raser votre peau avec un rasoir à usage unique, c'est-à-dire jetable, au site de contact des électrodes sur la jambe.

Qu'est-ce qu'une résonance magnétique?

L'imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche, donne des images du corps, du cerveau ainsi que de leur fonctionnement.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle permet, quant à elle, de voir les zones du cerveau qui deviennent actives lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche. En effet, lorsque la personne effectue la tâche demandée, il y a une augmentation de l'arrivée de sang dans la partie du cerveau qui contrôle cette activité. L'arrivée du sang provoque un changement dans le signal émis par le cerveau et cette modification de signal peut être détectée par l'appareil.

Pour la réalisation de l'IRM, aucune substance ne sera injectée. Vous serez allongé sur un matelas qui sera lentement glissé dans un grand tube. Le tube est ouvert aux deux

extrémités. Un système d'interphone vous permet de communiquer avec le technicien au besoin. Pour votre confort, nous vous demanderons de porter soit un casque d'écoute, soit des bouchons protecteurs qui seront installés dans vos oreilles, et ce, afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Pendant que l'appareil fonctionne, il est important de demeurer immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de votre tête afin d'assurer votre immobilité.

Déroulement du projet de recherche

Ce projet de recherche se déroulera à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Votre participation à cette étude se déroulera en plusieurs étapes impliquant :

Avant d'entamer l'étude, vous devrez participer à une phase de dépistage qui précèdera la phase des séances expérimentales. Nous vous demanderons de compléter des questionnaires afin de nous assurer que vous remplissez toutes les conditions requises par cette étude avant de commencer la recherche en tant que telle. Il est important de comprendre que votre participation à la séance préliminaire à l'étude ne vous garantit pas une place comme participant puisque cette décision ne pourra être prise que lorsque nous aurons analysé les résultats de cette séance préliminaire.

1. Une séance d'environ 2h pendant laquelle nous vous demanderons de remplir des questionnaires et effectuer quelques tests pour une évaluation psychologique. En même temps, on vous familiarisera avec le matériel de l'expérience par une simulation de celle-ci, cela nous permettra aussi d'évaluer votre seuil de douleur et votre tolérance à celle-ci, ce qui nous permettra de vérifier en même temps votre admissibilité à ce projet.
2. Une deuxième séance aussi de 2h qui se déroulera cette fois-ci en salle d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Vous vous étendrez sur un lit qui sera inséré dans l'ouverture cylindrique du scanner où les images de votre système nerveux pourront être prises. Nous effectuerons plusieurs scans fonctionnels pendant les différents tests qui nous permettent : dans un premier temps d'évaluer votre sensibilité à la douleur produite par des stimulations électriques avec ou sans sac de glace sur votre bras gauche. Dans un second temps, d'évaluer vos performances à la tâche cognitive qui est le Stroop. Par la suite, un scan de votre cerveau sera aussi effectué, au cours duquel aucune stimulation ne sera appliquée.

Pour les deux étapes expérimentales, vous vous abstenrez de consommer de l'alcool ou des produits contenant de la caféine pendant les 24 h précédant l'expérience.

Avantages associés au projet de recherche

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à mieux comprendre l'effet de l'âge sur les mécanismes de régulation de la douleur.

Inconvénients associés au projet de recherche

Les stimulations douloureuses que vous recevrez peuvent être désagréables mais ne sont pas dommageables. Dans certains cas, il arrive que les sujets aient pendant quelques heures après l'étude, une légère sensibilisation et un peu de rougeur aux endroits stimulés. Vous pourrez demander en tout temps d'interrompre les tests s'ils devenaient trop désagréables.

Les conditions imposées par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche peuvent entraîner un inconfort du fait de devoir rester immobile et un inconfort pourrait également être associé au bruit qui est généré par le fonctionnement de l'appareil. Vous pourriez aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie.

Risques associés au projet de recherche

Selon les connaissances actuelles, votre participation aux tests de sensibilité à la douleur et aux enregistrements psychophysiologiques ne vous fera courir, sur le plan médical, aucun risque si vous ne présentez aucune contre-indication.

Selon les connaissances actuelles, votre participation à une imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche ne vous fera courir aucun risque, sur le plan médical, si vous ne présentez aucune contre-indication.

À cause de la puissance du champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. C'est pourquoi vous devez obligatoirement remplir un questionnaire détaillé afin de détecter toute contre-indication, par exemple, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un clip d'anévrisme, de prothèse métallique, de prothèse ou clip valvulaire cardiaque, de présence de métal dans l'œil ou sur le corps, de tatouage, de piercing, de broches dentaires ou si vous souffrez de claustrophobie. La vérification rigoureuse de la présence de contre-indication sera assumée par le technologue en fonction à l'UNF.

Risques associés à la grossesse

La participation à ce projet de recherche peut comporter des risques, connus ou non, pour les femmes enceintes, les enfants à naître ou encore les nourrissons allaités au sein. C'est pourquoi les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent participer à ce projet.

Les femmes susceptibles de devenir enceintes devront se prêter à un test de grossesse avant la réalisation de l'imagerie par résonance magnétique et elles ne pourront participer à ce projet que si le résultat du test de grossesse est négatif.

Découverte fortuite

Les images acquises lors de l'imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche ne font pas l'objet d'un examen médical systématique par un médecin. Cependant, elles peuvent mettre en évidence des problèmes jusque-là ignorés, c'est ce que l'on appelle une découverte fortuite. C'est pourquoi, en présence d'une particularité, le chercheur

responsable du projet vous appellera.

Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affectés au projet.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ ou l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à faire durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues scientifiques ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Également, les données du projet pourraient servir pour d'autres analyses de données reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs. Par ailleurs, vos renseignements personnels, tels que votre nom et vos coordonnées seront détruits 5 ans après la fin du projet de recherche.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ ou par l'établissement ou par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet détient ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

Participation à des études ultérieures

Acceptez-vous que le chercheur responsable du projet ou un membre de son équipe de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche? Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser de participer aux projets de recherche proposés. Oui Non

Possibilité de commercialisation

Votre participation au projet de recherche pourrait mener à la création de produits commerciaux. Cependant, vous ne pourrez en retirer aucun avantage financier.

Financement du projet de recherche

Le chercheur responsable du projet a reçu un financement des Instituts de recherche en santé du Canada pour mener à bien ce projet de recherche.

Compensation

Vous recevrez un montant total de 100 dollars en guise de compensation pour votre participation au projet de recherche et vos déplacements.

Par ailleurs, si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation. Ainsi, vous recevrez un montant de 15 dollars pour chaque heure de visite.

Indemnisation en cas de préjudice et droits du sujet de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, les Instituts de recherche en santé du Canada et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

Procédures en cas d'urgence médicale

Veillez noter que l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal n'est pas un centre hospitalier de soins de courte durée qui offre des services d'urgence et qui compte sur la présence sur place d'un médecin 24 heures sur 24. Par conséquent, advenant une condition médicale qui nécessiterait des soins immédiats, les premiers soins vous seraient dispensés par le personnel en place et des dispositions seraient prises afin de vous transférer, si nécessaire, aux urgences d'un hôpital avoisinant.

Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Pierre Rainville, Ph.D., au (514) 343-6111, poste 3935 ou avec Rafik Marouf au 514 750 7223 ou avec Nadine Leblanc au 514-340 2800, poste 4059

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'IUGM au (514) 340-3517.

Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche. Pour toute information, vous pouvez rejoindre le secrétariat du Comité au (514) 340-2800, poste 3250.

Consentement

Titre du projet : Effet du vieillissement normal sur la régulation cérébro-spinale de la douleur

I. Consentement du sujet

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du sujet de recherche

Date

II. Signature de la personne qui a obtenu le consentement si différent du chercheur responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

III. Signature et engagement du chercheur responsable du projet

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date

ANNEXE B - QUESTIONNAIRES PSYCHOMÉTRIQUES

Échelle de dramatisation à la douleur (Pain Catastrophizing Scale)

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

CONSIGNES : Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. **Veillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.**

0	1	2	3	4
pas du tout	quelque peu	de façon modérée	beaucoup	tout le temps

Quand j'ai de la douleur...

1. J'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur
2. Je pense que je ne peux pas continuer
3. C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais
4. C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi
5. Je sens que je ne peux plus supporter la douleur
6. J'ai peur que la douleur s'empire
7. Je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses
8. Avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse
9. Je ne peux m'empêcher d'y penser
10. Je ne fais que penser à quel point ça fait mal
11. Je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse
12. Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur
13. Je me demande si quelque chose de grave va se produire

INVENTAIRE D'ANXIÉTÉ SITUATIONNELLE ET DE TRAIT D'ANXIÉTÉ STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI)

Consignes : Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à la droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **maintenant**, c'est-à-dire **à ce moment précis**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **présentement**.

		Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. Je me sens calme	1	2	3	4	
2. Je me sens en sécurité	1	2	3	4	
3. Je suis tendu (e)	1	2	3	4	
4. Je me sens surmené (e)	1	2	3	4	
5. Je me sens tranquille	1	2	3	4	
6. Je me sens bouleversé (e).....	1	2	3	4	
7. Je suis préoccupé (e) par des malheurs possibles	1	2	3	4	
8. Je me sens comblé (e)	1	2	3	4	
9. Je me sens effrayé (e)	1	2	3	4	
10. Je me sens à l'aise	1	2	3	4	
11. Je me sens sûr (e) de moi	1	2	3	4	
12. Je me sens nerveux (se)	1	2	3	4	
13. Je suis affolé (e)	1	2	3	4	
14. Je me sens indécis (e)	1	2	3	4	
15. Je suis détendu (e)	1	2	3	4	
16. Je me sens satisfait (e)	1	2	3	4	
17. Je suis préoccupé (e)	1	2	3	4	
18. Je me sens tout mêlé (e)	1	2	3	4	
19. Je sens que j'ai les nerfs solides	1	2	3	4	
20. Je me sens bien	1	2	3	4	

STAI TRAIT =

INVENTAIRE D'ANXIÉTÉ SITUATIONNELLE ET DE TRAIT D'ANXIÉTÉ (suite)

Consignes : Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à la droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez **en général**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez **en général**.

	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens bien	1	2	3	4
2. Je me sens nerveux (se) et agité(e).....	1	2	3	4
3. Je me sens content(e) de moi	1	2	3	4
4. Je voudrais être aussi heureux (se) que les autres semblent l'être.....	1	2	3	4
5. J'ai l'impression d'être un(e) raté(e).....	1	2	3	4
6. Je me sens reposé(e).....	1	2	3	4
7. Je suis d'un grand calme	1	2	3	4
8. Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive pas à les surmonter	1	2	3	4
9. Je m'en fais trop pour les choses qui n'en valent pas vraiment la peine ...	1	2	3	4
10. Je suis heureux (se).....	1	2	3	4
11. J'ai des pensées troublantes	1	2	3	4
12. Je manque de confiance en moi	1	2	3	4
13. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
14. Prendre des décisions m'est facile	1	2	3	4
15. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.....	1	2	3	4
16. Je suis satisfait(e).....	1	2	3	4
17. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent	1	2	3	4
18. Je prends les déceptions tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit	1	2	3	4
19. Je suis une personne qui a les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents	1	2	3	4

STAI ÉTAT =

BDI-II

Consignes : Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerchez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerchez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n°16 et le groupe n°18.

- 1)** 0 Je ne me sens pas triste.
1 Je me sens très souvent triste.
2 Je suis tout le temps triste.
3 Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.
- 2)** 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à l'avenir.
2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.
- 3)** 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.
- 4)** 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
- 5)** 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
2 Je me sens coupable la plupart du temps.
3 Je me sens tout le temps coupable.
- 6)** 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
1 Je sens que je pourrais être puni(e).
2 Je m'attends à être puni(e).
3 J'ai le sentiment d'être puni(e).
- 7)** 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
1 J'ai perdu confiance en moi.
2 Je suis déçu(e) par moi-même.
3 Je ne m'aime pas du tout.
- 8)** 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
2 Je me reproche tous mes défauts.
3 Je me reproche tous les malheurs qui m'arrivent.
- 9)** 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
2 J'aimerais me suicider.
3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.
- 10)** 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
1 Je pleure plus qu'avant.
2 Je pleure pour la moindre petite chose.
3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.
- 11)** 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

BDI-II (suite)

- 12)** 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.
- 13)** 0 Je prends des décisions aussi bien qu'avant.
1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.
- 14)** 0 Je pense être quelqu'un de valable.
1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
2 Je me sens moins valable que les autres.
3 Je sens que je ne vauds absolument rien.
- 15)** 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.
- 16)** 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
1a Je dors un peu plus que d'habitude.
1b Je dors un peu moins que d'habitude.
2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
2b Je dois beaucoup moins que d'habitude.
3a Je dors presque toute la journée.
3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.
- 17)** 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
1 Je suis plus irritable que d'habitude.
2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
3 Je suis constamment irritable.
- 18)** 0 Mon appétit n'a pas changé.
1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
3b J'ai constamment envie de manger.
- 19)** 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.
- 20)** 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.
- 21)** 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
3 J'ai perdu tout intérêt face au sexe.

ÉCHELLE DE DEPRESSION GERIATRIQUE

Encerclez la réponse exprimant le mieux comment vous vous sentiez au cours de la semaine passée.

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. Êtes-vous fondamentalement satisfait(e) de la vie que vous | OUI | NON |
| 2. Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts? | OUI | NON |
| 3. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie? | OUI | NON |
| 4. Vous ennuyez-vous souvent? | OUI | NON |
| 5. Êtes-vous optimiste quand vous pensez à l'avenir? | OUI | NON |
| 6. Êtes-vous préoccupé(e) par des pensées dont vous n'arrivez pas à vous défaire? | OUI | NON |
| 7. Avez-vous la plupart du temps un bon moral? | OUI | NON |
| 8. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave? | OUI | NON |
| 9. Êtes-vous heureux/heureuse la plupart du temps? | OUI | NON |
| 10. Éprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance? | OUI | NON |
| 11. Vous arrive-t-il souvent de ne pas tenir en place, de vous | OUI | NON |
| 12. Préférez-vous rester chez vous au lieu de sortir pour faire de nouvelles activités? | OUI | NON |
| 13. Êtes-vous souvent inquiet(e) au sujet de l'avenir? | OUI | NON |
| 14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire majorité des gens? | OUI | NON |
| 15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle? | OUI | NON |
| 16. Vous sentez-vous souvent triste et déprimée? | OUI | NON |
| 17. vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel? | OUI | NON |
| 18. Le passé vous préoccupe-t-il beaucoup? | OUI | NON |
| 19. Trouvez-vous la vie très excitante? | OUI | NON |

- | | |
|--|------------|
| 20. Avez-vous de la difficulté à entreprendre de nouveaux projets? | OUI
NON |
| 21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie? | OUI
NON |
| 22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée? | OUI
NON |
| 23. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous? | OUI
NON |
| 24. Vous mettez-vous souvent en colère pour des riens? | OUI
NON |
| 25. Avez-vous souvent envie de pleurer? | OUI
NON |
| 26. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer? | OUI
NON |
| 27. Êtes-vous heureux/heureuse de vous lever le matin? | OUI
NON |
| 28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales? | OUI
NON |
| 29. Prenez-vous facilement des décisions? | OUI
NON |
| 30. Vos pensées sont-elles aussi claires que par le passé? | OUI
NON |