

Université de Montréal

Études psychophysiques de l'apprentissage sensori-discriminatif de la douleur

par

Ariane Gallez

Centre de Recherche en Sciences neurologiques  
Département de physiologie  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître en Sciences (M.Sc)  
en Sciences neurologiques

Avril 2004

© Ariane Gallez, 2004



W

4

058

2004

v. 135

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :  
Études psychophysiques de l'apprentissage sensori-discriminatif de la douleur

présenté par  
Ariane Gallez

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

John Kalaska : président-rapporteur  
Gary H.Duncan : directeur de recherche  
Pierre Rainville : codirecteur  
Elaine Chapman : membre du jury

## RÉSUMÉ

La réorganisation à long terme du traitement de l'information nociceptive a déjà été étudiée chez les patients cérébrolésés et amputés mais jamais chez les individus sains. Sachant que l'apprentissage perceptif dans diverses modalités peut induire une réorganisation corticale, nous avons testé le potentiel de l'apprentissage sensori-discriminatif à long terme chez des sujets normaux, à l'aide de stimuli thermiques *douloureux*, pour l'étude de la plasticité fonctionnelle au sein du système nociceptif (expérience #1). La capacité de discrimination et le critère de décision ont présenté une amélioration spécifique à la modalité douloureuse au cours de 5 séances d'entraînement. La vitesse de réponse a augmenté de façon non spécifique. Cette étude démontre donc que l'entraînement à long terme dans la modalité douloureuse peut amener une amélioration de la capacité discriminative, et que cet apprentissage sous-entend l'implication de mécanismes spécifiques sensoriels (chaud douloureux/indolore) et non spécifiques (moteurs, décisionnels). Ces changements perceptifs pourraient traduire une plasticité fonctionnelle dans certaines structures du système nociceptif.

L'entraînement a aussi fait diminuer l'intensité douloureuse subjective, traduisant un effet d'habituation à long terme qu'on suppose être le signe d'une plasticité cérébrale fonctionnelle, mais dont on ne connaît ni la nature ni la localisation exactes. L'exploration de la spécificité spatiale de l'habituation (expérience #2) a permis de mieux définir ces caractéristiques. L'habituation à l'intensité douloureuse et au désagrément subjectifs s'est avérée hautement spécifique à la région entraînée, suggérant que les populations neuronales ciblées par les mécanismes d'habituation sont activées de façon unilatérale. Ces résultats légitiment aussi l'hypothèse de l'implication de structures présentant une organisation somatotopique ou un patron d'activation bilatéral avec biais de latéralisation. Les résultats de ces deux études justifient leur investigation plus approfondie dans un contexte d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

*Mots-clés : long terme, habituation, chaleur*

## ABSTRACT

Long-term reorganization in the processing of nociceptive input has already been studied in amputated and lesioned patients but not in healthy individuals. Since perceptual learning has proved to induce cortical reorganization, we tested the potential of sensory-discriminative learning, using painful thermal stimuli on normal human subjects, as a tool for assessing plasticity within the nociceptive system (experiment #1). Improvement in discriminability and criterion were specific to the painful modality but improvement in response speed was not. This study therefore shows that long-term training with painful stimuli can lead to sensory-discriminative improvement and suggests a joint involvement of specific sensory (warm vs. heat pain) and non-specific (e.g. motor) mechanisms in thermal sensory-discriminative learning.

Training also reduced subjective pain intensity, showing long-term habituation to the painful stimuli. The second experiment explored the spatial specificity of this habituation effect in an effort to characterize the nature and localization of the underlying functional cerebral plasticity. Habituation to subjective pain intensity and unpleasantness appeared highly specific to the repeatedly stimulated skin area, suggesting that habituation mechanisms aimed at neuronal populations that are unilaterally activated. These results may also reflect the contribution of brain structures that are somatotopically organized or activated bilaterally with a lateralization bias. The results of these two psychophysical studies provide a good basis for further investigation using imaging.

*Keywords: long term, habituation, heat*

# TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury	II
Résumé	III
Abstract	IV
Liste des figures	VIII
Liste des abréviations	IX
Dédicace	X
Remerciements	XI
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
FIBRES PÉRIPHÉRIQUES ET NEURONES CENTRAUX VÉHICULANT LE STIMULUS THERMIQUE .....	2
LE SYSTÈME SPINOTHALAMIQUE LATÉRAL .....	3
LE SYSTÈME SPINOTHALAMIQUE MÉDIAN .....	5
COEXISTENCE DE MÉCANISMES PARALLÈLES ET SÉRIELS DANS L'EXPÉRIENCE DOULOUREUSE.....	7
MODULATION DE L'EXPÉRIENCE DOULOUREUSE SUBJECTIVE ET CORRÉLATS NEUROPHYSIOLOGIQUES .....	7
PLASTICITÉ DANS LE SYSTÈME NOCICEPTIF : INFLUENCES ET IMPLICATIONS .....	8
ÉTUDE #1 : APPRENTISSAGE SENSORI-DISCRIMINATIF DANS LA MODALITÉ DOULOUREUSE.....	11
ÉTUDE #2 : SPÉCIFICITÉ SPATIALE DES EFFETS D'HABITUATION .....	11
<b>MÉTHODE</b>	<b>13</b>
SUJETS.....	13
STIMULI.....	13
PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL .....	14
<i>Expérience 1</i> .....	14
<i>Expérience 2</i> .....	16
ANALYSE DES DONNÉES .....	17
<i>Capacité de discrimination A'</i> .....	18
<i>Critère B''</i> .....	19
<i>Évaluations subjectives de la douleur</i> .....	20
<i>Analyses statistiques</i> .....	21

<b>ARTICLE</b>	<b>22</b>
ABSTRACT .....	24
INTRODUCTION .....	25
MATERIALS & METHODS .....	27
<i>Subjects</i> .....	27
<i>Stimuli</i> .....	27
<i>Experimental protocol</i> .....	28
<i>Experiment 1</i> .....	28
<i>Experiment 2</i> .....	29
<i>Data analysis</i> .....	30
<i>Sensory-discriminative ability</i> .....	30
<i>Ratings</i> .....	30
<i>Statistics</i> .....	31
RESULTS .....	32
<i>Stimulus-response characteristics</i> .....	32
<i>Sensory-discriminative ability</i> .....	32
<i>Ratings of warmth and pain</i> .....	32
<i>Training-related changes in pain and warm ratings</i> .....	33
<i>Habituation (Effects of repeated exposure)</i> .....	33
<i>Habituation specificity (Effects of transfer)</i> .....	34
DISCUSSION .....	36
<i>Neuronal correlates of habituation</i> .....	36
<i>Spatial specificity of habituation to pain</i> .....	37
<i>Serial processing of sensory and affective components of pain</i> .....	39
<i>Habituation to innocuous warmth</i> .....	40
<i>Future directions</i> .....	40
CONCLUSION .....	41
<b>RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES</b>	<b>51</b>
EXPÉRIENCE 1 .....	51
<i>Performance</i> .....	51
<i>Effet de la modalité</i> .....	51
<i>Caractéristiques stimulus-réponse</i> .....	51
<i>Effets de l'entraînement</i> .....	52
<i>Capacité de discrimination (A')</i> .....	52
<i>Effet de la modalité</i> .....	52
<i>Caractéristiques stimulus-réponse</i> .....	53
<i>Effets de l'entraînement</i> .....	53
<i>Critère (B'')</i> .....	54
<i>Effet de la modalité</i> .....	54
<i>Effets de l'entraînement</i> .....	54

<i>Vitesse de réponse</i> .....	54
EXPÉRIENCE 2 .....	55
<i>Performance</i> .....	55
<i>Capacité de discrimination (A')</i> .....	55
<i>Critère (B'')</i> .....	56
<i>Vitesse de réponse</i> .....	56
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>57</b>
ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES .....	57
<i>Choix de la douleur thermique</i> .....	57
<i>Choix des températures</i> .....	58
<i>Présentation des stimuli</i> .....	59
<i>Rétroaction</i> .....	60
<i>Paramètres spatio-temporels de stimulation : risques d'impact sur la perception</i> .....	60
DIFFÉRENCES INTERMODALES .....	61
<i>La douleur facilite l'action?</i> .....	61
<i>Apprentissage sensori-discriminatif</i> .....	63
MÉCANISMES NEURONAUX IMPLIQUÉS DANS L'APPRENTISSAGE SENSORI-DISCRIMINATIF DE LA DOULEUR.....	64
<i>Régions cérébrales ciblées par la plasticité fonctionnelle liée à l'apprentissage</i> .....	66
MÉCANISMES D'HABITUATION .....	67
APPRENTISSAGE NON-SPÉCIFIQUE .....	69
FUTURS OBJECTIFS DE RECHERCHE .....	71
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>72</b>
Figures .....	73
Références .....	88
Annexes .....	XII

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 Événements et décours temporel d'un essai (Expérience 1).
- Figure 2 Événements et décours temporel d'un essai (Expérience 2).
- Figure 3 Courbe ROC (*'Receiver Operating Curve'*).
- Figure 4 Performance en fonction du  $\Delta T$  (Expérience 1).
- Figure 5 Évolution de la performance pour chaque  $\Delta T$  au cours de l'entraînement (Expérience 1).
- Figure 6 Capacité de discrimination en fonction du  $\Delta T$  (Expérience 1).
- Figure 7 Évolution de la capacité de discrimination ( $A'$ ) pour chaque  $\Delta T$  au cours de l'entraînement (Expérience 1).
- Figure 8 Évolution du critère de décision ( $B''$ ) au cours de l'entraînement (Expérience 1).
- Figure 9 Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la vitesse de réaction des essais réussis (Expérience 1).
- Figure 10 Corrélations inter-modalité pour l'indice d'apprentissage de la vitesse de réponse médiane (A) et de la capacité de discrimination (B) (Expérience 1).
- Figure 11 Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la performance (Expérience 2).
- Figure 12 Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la capacité de discrimination (Expérience 2).
- Figure 13 Évolution du critère au cours de l'entraînement (Expérience 2).
- Figure 14 Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la vitesse de réaction (Expérience 2).

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

A'	Capacité de discrimination
B''	Critère de décision
°C	Degré Celsius
CAA	Cortex cingulaire antérieur
CD	Chaud douloureux
CI	Chaud indolore
courbe ROC	courbe <i>Receiver-Operating Characteristic</i>
$\Delta T$	Delta-T ou Intervalle de température (°C)
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
NS	Neurones 'nociceptive specific'
P(S s)	Probabilité de détection correcte ('hit')
P(S n)	Probabilité de détection erronée (fausse alarme)
P(N n)	Probabilité de rejet correct
P(N s)	Probabilité de rejet erroné ('miss')
rmANOVA	Analyse de variance par mesures répétées
S1 / S2	Cortex somatosensoriel primaire / secondaire
SNC	Système nerveux central
T1	Température 1
T2	Température 2
VMpo	Noyau thalamique ventromédian postérieur
WDR	Neurones à large gamme dynamique ('wide dynamic range')

*À mon père.*

## REMERCIEMENTS

J'exprime toute ma gratitude envers mon directeur, **Gary H. Duncan**, et mon codirecteur, **Pierre Rainville**, pour m'avoir acceptée sous leur supervision et guidée à travers ce projet. Leur humanisme et leur patience ont été particulièrement appréciés.

Mes sincères remerciements vont aussi à **Leo Ten Bokum**, dont les connaissances et les mains habiles sont toujours au service des besoins techniques du laboratoire.

Je remercie aussi ma mère **Chantal Gallez**, ma sœur **Sigrid** et mon frère **François**, mon partenaire **Étienne Caron** et mes amis, notamment **Joël Monzée** et ma collègue **Marie-Chantale Fortin**, pour leur fidèle soutien moral.

# INTRODUCTION

On appelle douleur toute sensation désagréable associée à un dommage présent ou potentiel des tissus du corps (Merksey 1986). La fonction de la douleur justifie son évident caractère adaptatif: elle est une sonnette d'alarme activée en réponse à un risque réel d'atteinte à l'intégrité physique de l'organisme, et suscite des comportements de fuite et d'évitement qui éloignent l'individu du danger. La douleur est donc de première importance pour la survie dans un environnement où le danger guette. C'est un terme unique pour désigner une sensation bien singulière mais qui présente de nombreuses facettes.

Il y a maintenant plus de 30 ans, Melzack & Casey (1968) distinguaient la douleur des autres expériences sensorielles (comme l'ouïe ou le toucher) en lui donnant une définition multidimensionnelle : À la dimension sensorielle s'ajoutait une dimension affective. On regroupe dans la perspective sensorielle les attributs spatiaux (localisation), temporels (l'évolution dans le temps), d'intensité et de qualité (nature irritante, brûlante, lancinante...) de la sensation douloureuse. La dimension affective concerne les réponses émotionnelles négatives qui accompagnent l'expérience douloureuse à court et à long terme, et qui mènent à l'adoption de toutes les nuances de stratégies cognitives et motrices de fuite, du plus simple réflexe de retrait aux comportements d'évitement les plus complexes.

Une multitude de voies neuronales s'intègrent dans le processus de la douleur (Price 2000, annexe 1). Leur définition conventionnelle (Melzack & Casey 1968) désigne 2 voies nociceptives : Le système spinothalamique latéral est classiquement associé au traitement de la dimension sensorielle et le système spinothalamique médian, à la dimension affective de la douleur. Après un rapport concis des fibres périphériques et neurones impliqués dans la transmission d'un message cutané thermique, la composition et le fonctionnement de ces voies seront brièvement abordés, avec mention plus détaillée de quelques régions corticales dont certaines

caractéristiques sont particulièrement pertinentes aux propos tenus dans ce mémoire. Seront ensuite abordés les facteurs d'influence sur l'organisation hautement malléable de certaines structures du système nociceptif, pour finalement, sur la base de ces prémisses, développer les hypothèses de recherche testées au cours des deux études formant le corps de cet ouvrage. L'organisation des propos tenus dans les trois premières sections de cette introduction s'inspire en partie du recensement de la littérature de Schnitzler & Ploner (2000).

## **Fibres périphériques et neurones centraux véhiculant le stimulus thermique**

En périphérie, la chaleur indolore sollicite les 'warm fibres', dont l'activation à partir de 30°C augmente avec la température jusqu'à 45°C (Bushnell et al. 1983; Dubner et al. 1986; Sumino et al. 1973). Pour leur part, les stimuli nociceptifs activent les récepteurs spécifiques (nocicepteurs) des fibres peu myélinisées A- $\delta$  et des fibres C non myélinisées, qui ont démontré leur sensibilité maximale autour de 47-51°C (Beitel & Dubner 1976; Bushnell et al. 1983; Dubner et al. 1986; Price & Dubner 1977c). Ces fibres terminent dans la corne dorsale de la moëlle épinière pour relayer l'information à des neurones répondant spécifiquement aux stimuli nociceptifs ('nociceptive-specific' ou NS) et à des neurones à large gamme dynamique (WDR), répondant autant aux stimuli inoffensifs que nociceptifs. Les stimuli thermiques inoffensifs activeront dès lors de nombreuses régions sous-corticales (Casey et al. 1996) et corticales (Derbyshire et al. 1997) comme les cortex somesthésiques primaire (Bornhövd et al. 2002; Hofbauer et al. 2001) et secondaire (Hofbauer et al. 2001), le cortex cingulaire antérieur (Büchel et al. 2002), et le cortex préfrontal (Casey 1999). Conformément aux études sur les seuils de douleur thermique (Hardy et al. 1951; McKenna 1958; Neisser 1959), un stimulus à 47°C produit une sensation de douleur sans équivoque. Chez le singe, ce niveau de stimulation active les neurones à large gamme dynamique et 'nociceptive-specific' au niveau spinal (Bushnell et al. 1984; Maixner et al. 1986; Price & Dubner 1977c) et thalamique (Bushnell et al. 1993) de façon proportionnelle à l'intensité du stimulus

(Bushnell et al. 1993; Price & Dubner 1977c) et au niveau du cortex somatosensoriel primaire (Chudler et al. 1990; Kenshalo & Isensee 1983; Kenshalo et al. 1988; Timmermann et al. 2001). Des études d'imagerie chez l'humain suggèrent l'activation spécifique de multiples autres structures corticales et sous-corticales (Andersson et al. 1997; Bingel et al. 2002; Bornhövd et al. 2002; Casey et al. 1996; Chen et al. 2002; Coghill et al. 1999; Paulson et al. 1998; Tölle et al. 1999) en réponse à des stimuli thermiques douloureux (voir ci-dessous).

### **Le système spinothalamique latéral**

Le système latéral émerge quand la voie spinothalamique se divise lors de l'ascension vers les noyaux somatosensoriels du thalamus (VPL et VPI). L'information nociceptive est ensuite acheminée vers le **cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2)** (Friedman & Murray 1986a; Friedman et al. 1986b; Kenshalo et al. 1980). Le doute qui planait sur rôle du cortex dans la douleur (Head & Holmes 1911, Penfield & Boldrey 1937) s'est dissipé avec l'avènement des techniques d'électrophysiologie chez les singes et d'imagerie chez les humains. Des études anatomiques ont révélé l'existence de projections nociceptives des noyaux thalamiques latéraux vers **S1** (Kenshalo et al. 1980). Puis l'enregistrement unitaire chez le singe a démontré la présence dans S1 de neurones répondant exclusivement aux stimuli nociceptifs (Chudler et al. 1990; Kenshalo & Isensee 1983). La plupart de ces neurones sont somatotopiquement organisés, ont de petits champs récepteurs (p. ex. : une portion du doigt) et leur activité est liée à la durée ainsi qu'à l'intensité réelle et subjective du stimulus. Ces neurones NS (*nociceptive specific*) se trouvent aux limites des régions architectoniques 3b et 1 et côtoient, en un mélange homogène, les neurones nociceptifs à large gamme dynamique (WDR). Ces derniers ont des champs récepteurs plus larges (parfois le corps entier) et un seuil d'activation moins élevé que les premiers (45,4°C vs 46,3°C respectivement) mais leur activité représente l'intensité du stimulus avec autant, sinon plus de précision que les neurones NS (Chudler et al. 1990; Kenshalo & Isensee 1983; Kenshalo et al. 1988, 1989, 2000).

De nombreuses études d'imagerie chez l'humain, observant une activation de S1 controlatérale au côté stimulé, se sont ajoutées aux preuves sur la contribution de S1 dans la douleur (Bornhövd et al. 2002; Casey et al. 1994; Chen et al. 2002; Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Hofbauer et al. 1999; Ploner et al. 2002; Talbot et al. 1991) et sur son rôle spécifique dans les aspects sensori-discriminatifs de la douleur comme la représentation spatiale, somatotopique (Andersson et al. 1997; Tarkka & Treede 1993) et d'intensité (Coghill et al. 1999; Porro et al. 1998, Timmermann et al. 2001). Si, contrairement à plusieurs études, Bingel et coll. (2003) ont obtenu une activation bilatérale de S1 pour une stimulation unilatérale, ils observent néanmoins qu'un *biais de latéralisation* controlatéral caractérise S1 et demeurent donc en accord avec son rôle probable dans la représentation spatiale du stimulus. L'incapacité d'évaluer l'intensité et la localisation d'un stimulus nociceptif a été observée chez un patient présentant une lésion partielle de S1 (Ploner et al. 1999a), confirmant son rôle essentiel dans la dimension sensori-discriminative de la douleur.

Le **cortex somatosensoriel secondaire** du primate reçoit aussi des projections des noyaux thalamiques latéraux et il est relié anatomiquement à S1 (Friedman & Murray 1986). Contrairement à S1, les neurones nociceptifs dans S2, dont beaucoup ont des propriétés multisensorielles et multimodales, ont des champs récepteurs plus larges et bilatéraux, et représentent mal l'intensité du stimulus (Dong et al. 1994; Timmermann et al. 2001). Ces caractéristiques suggèrent une séparation fonctionnelle de cette voie nociceptive vers S1 et S2. En imagerie, S2 est fidèlement activé par des stimuli nociceptifs, de façon bilatérale (Casey et al. 1994, 1996; Chen et al. 2002; Coghill et al. 1994, 1999; Craig et al. 1996; Derbyshire et al. 1997; Hofbauer et al. 2001; Ploner et al. 2002) et en parallèle avec l'activation de S1 (Ploner et al. 1999b). Néanmoins, Coghill et coll. (2001) ont observé une activation controlatérale de S2 et Bingel et coll. (2003) attestent d'un biais de latéralisation en faveur de la représentation controlatérale pour certaines zones de S2, suggérant ainsi pour la première fois une division, ne serait-ce que grossière, dans la représentation

de l'information nociceptive dans des sous-divisions de S2. Des lésions de S2 modifient les seuils de douleur (Greenspan & Winfield 1992), voire éliminent complètement la sensation douloureuse (Ploner et al. 1999a), attribuant à S2 un rôle important dans la reconnaissance de la nature nociceptive d'un stimulus. Ses projections corticolimbiques suggèrent aussi un rôle dans l'apprentissage ainsi que la mémoire tactiles (Friedman & Murray 1986) et dans le relais de l'information nociceptive sensorielle vers le système limbique (Dong et al. 1989).

### **Le système spinothalamique médian**

Certaines des voies véhiculant le message douloureux projettent directement, au départ de la corne dorsale de la moëlle épinière, vers le tronc cérébral et vers les structures limbiques comme la partie postérieure du noyau thalamique ventromédian (VMpo) (Craig 1995) dont la quasi-totalité des neurones sont thermoréceptifs et nociceptifs (Craig et al. 1994). Les noyaux thalamiques médian et intralaminaires dirigent l'information nociceptive vers l'insula (Craig 1995), le cortex cingulaire antérieur (chez le lapin; Sikes & Vogt 1992) et le cortex préfrontal (chez le rat; Monconduit 1999).

La nature des projections de VMpo vers l'**insula** lui suggère un rôle dans la perception de la température et de la douleur (Craig et al. 1996). Les neurones nociceptifs de l'insula révèlent leurs caractéristiques multimodales et leurs champs récepteurs larges (Zhang et al. 1999), excluant la sensori-discrimination de ses fonctions. Une lésion dans cette structure provoquerait un syndrome d'asymbolie à la douleur, désigné ainsi parce qu'elle diminue le désagrément (la valence négative) et les réactions de retrait sans influencer le seuil de douleur (Berthier et al. 1988; Greenspan et al. 1999). Ces observations suggèrent une implication de l'insula dans l'aspect affectif de la douleur. Une majorité d'études d'imagerie ont démontré le lien entre la douleur et l'activation de l'insula antérieure (Andersson et al. 1997; Bingel et al. 2003; Bornhövd et al. 2002; Casey et al. 1994, 1996; Coghill et al. 1994, 1999, 2001; Davis et al. 1998; Derbyshire et al. 1997; Hofbauer et al. 2001; Rainville et al.

1997). La majorité de ces études observent une activation controlatérale de l'insula, tendance que Bingel et coll. (2003) limitent à sa portion postérieure. Enfin, la variété des stimuli et des conditions expérimentales qui activent l'insula (voir Craig 2002 pour un compte-rendu exhaustif) lui attribue un rôle intégratif dans la représentation de la condition corporelle. Cette représentation intégrée servirait donc de substrat au système limbique pour des réponses autonomiques et émotives appropriées (Craig 2002).

**Le cortex cingulaire antérieur (CCA)** reçoit des afférences nociceptives des noyaux thalamiques médians (Sikes & Vogt 1992; Vogt & Pandya 1987). Des neurones spécifiques aux stimuli douloureux thermiques et mécaniques ont été identifiés; ils ne présentent pas d'organisation somatotopique claire, leurs champs récepteurs sont grands et souvent bilatéraux (Hutchison et al. 1999; Sikes & Vogt 1992). Les études d'imagerie ont révélé une activation fidèle du CCA en réponse aux stimuli douloureux (Andersson et al. 1997; Büchel et al. 2002; Casey et al. 1994, 1996; Craig et al. 1996; Hofbauer et al. 2001; Jones et al. 1992, Ploner et al. 2002, Talbot et al. 1991; Tölle et al. 1999) et proportionnelle à leur intensité (Büchel et al. 2002; Coghill et al. 1999, 2001; Porro et al. 1998; Tölle et al. 1999). Comme avec l'insula, dont le CCA reçoit certaines projections (Mesulam & Mufson 1982), l'ambiguïté demeure quant à la capacité du CCA de représenter le site de stimulation puisque certaines études démontrent son activation strictement controlatérale (Talbot et al. 1991) et d'autres son activation complètement bilatérale (Bingel et al. 2003; Coghill et al. 2001). Une étude recréant une illusion de douleur a démontré la spécificité de l'activation de l'ACC à la sensation douloureuse (Craig et al. 1996); Rainville et coll. (1997) et Tölle et coll. (1999) ont démontré le lien proportionnel direct qui unit l'activation du CCA et l'expérience subjective désagréable de la douleur. Le corollaire est qu'une lésion bilatérale dans cette structure (Davis et al, 1994) ou dans ses connections avec d'autres régions (Talbot et al., 1995), peut réduire la douleur produite par des stimuli chauds nociceptifs.

## **Coexistence de mécanismes parallèles et sériels dans l'expérience douloureuse**

Les voies latérale et médiane ne sont pas tout à fait indépendantes. En effet, un lien a été proposé entre l'activation de structures du système médian et la dimension non seulement affective, mais aussi *sensorielle* de la douleur, puisque l'insula et le CCA peuvent représenter l'intensité douloureuse (Coghill et al. 1999). On peut d'une part attribuer cette étendue de la représentation sensorielle de la douleur jusque dans les structures du système limbique à la transmission précise et *en parallèle* de l'information nociceptive encodant l'intensité du stimulus dans les voies latérale et médiane (Coghill et al. 1999). D'autre part, Friedman & Murray (1986) ont suggéré, par l'observation de projections cortico-limbiques de S2 vers l'insula, que cette dernière est le lieu de convergence des deux voies. Ces projections établissent donc un lien *sériel* qui permet aux structures somatosensorielles d'influencer les structures limbiques et ainsi la dimension émotive (Price 2000). C'est d'ailleurs par ce lien sériel que s'expliquerait l'évolution généralement parallèle des évaluations d'intensité et de désagrément de la douleur (Price 2000, annexe 1). Par contre, la dimension affective n'est *pas* spécifiquement représentée dans le système latéral et reste le propre des structures limbiques : l'augmentation d'activation suite à des suggestions hypnotiques de désagrément élevé concerne le CCA mais pas S1 (Rainville et al. 1997) et une lésion de S1 entraîne principalement une diminution de la capacité à discriminer l'intensité et la qualité de la douleur (Ploner et al. 1999a). Enfin, alors que des suggestions hypnotiques d'augmentation de l'intensité douloureuse entraînent aussi la hausse des évaluations du désagrément, l'inverse n'est pas vrai (Rainville et al. 1999). Ces résultats ont permis d'établir le sens unique de ce lien sériel : l'intensité influence le désagrément mais pas inversement.

## **Modulation de l'expérience douloureuse subjective et corrélats neurophysiologiques**

L'expérience douloureuse a démontré sa grande susceptibilité à différentes influences modulatrices. Par exemple, des manipulations environnementales telles que la température ambiante ont révélé qu'un environnement plus froid réduit la perception douloureuse subjective de stimuli chauds nociceptifs (Strigo et al. 2000). Les manipulations attentionnelles et de l'état émotif par l'hypnose exercent aussi leur effet : la déviation de l'attention réduit la perception de la douleur (Bantick et al. 2002; Miron et al. 1989; Tracey et al. 2002) ainsi que l'activité corticale qui y est reliée (Bantick et al. 2002, Bushnell et al. 1999); à l'inverse, les émotions négatives induites par l'hypnose exacerbent la douleur subjective (Hofbauer et al. 2001; Rainville et al. 1997), à laquelle les variations dans l'activité cérébrale observée sont étroitement liées. Dans ces études de manipulations attentionnelles et émotionnelles, les changements perceptifs sont observés dans l'intensité et le désagrément de la douleur, et la modulation d'activité corticale la plus importante est observée dans S1. Ces études attestent de la place laissée dans le système nociceptif aux modifications fonctionnelles dynamiques et elles assurent une fois de plus que les changements d'activité mesurée dans une région prédisent bien les variations dans l'expérience douloureuse. Ce lien est un préalable nécessaire à l'interprétation des effets de l'entraînement sur la perception de la douleur dans ce projet. De plus, les résultats de ces études justifient nos hypothèses de modulation de l'activité de S1 par l'entraînement et l'habituation, détaillées dans l'article et la discussion.

### **Plasticité dans le système nociceptif : Influences et implications**

Les structures du système nociceptif sont sujettes à la plasticité fonctionnelle. Chez l'humain, l'invasion par les régions adjacentes de l'aire corticale préalablement innervée par le membre amputé a été observée dans S1 et son ampleur dévoile un lien intime avec l'intensité de la douleur fantôme (Elbert et al. 1994; Flor et al. 1995; Flor & Birbaumer 2000; Grüsser et al. 2001; Karl et al. 2001; Lotze et al. 2001; Ramachandran et al. 1992; Weiss et al. 2000). De même, les patients atteints de douleur chronique sont sujets à un remodelage de S1 ou des structures en amont de la

voie somesthésique (thalamiques ou spinales). Ce remodelage, ici par l'expansion de l'aire représentant la région corporelle douloureuse, est lui aussi proportionnel à la chronicité de la douleur (Flor et al. 1997, Flor 2002 pour un recensement exhaustif de la littérature). Contrairement aux manipulations contextuelles et psychologiques sur la douleur mentionnées ci-dessus et témoignant d'une plasticité fonctionnelle dynamique et temporaire au sein du système nociceptif, l'*entraînement* à une tâche perceptive, peut induire des modifications à *long terme* des patrons d'activation cérébrale. Par exemple, Bushnell et al. (1999) ont observé que l'exposition précédente à des suggestions hypnotiques de modulation de l'une ou l'autre des dimensions de la douleur peut causer des changements à long terme dans le patron d'activation lié à la douleur hors de l'état hypnotique : lors d'une première séance, deux groupes de sujets ont reçu par l'hypnose des suggestions dirigées vers la modulation soit de l'intensité douloureuse, soit du désagrément perçus par l'immersion de leur main dans de l'eau chaude (47°C). Au moins une semaine plus tard, les sujets ont participé à une deuxième séance d'imagerie, cette fois sans induction hypnotique, pour tester leur activation cérébrale suscitée par le même stimulus douloureux. Le groupe ayant subi les suggestions hypnotiques sur la modulation de l'intensité douloureuse présentait une activation de S1 bien plus accentuée que les sujets ayant subi celles sur le désagrément, suggérant que l'expérience des stimuli avait induit des changements fonctionnels dans cette région.

Plus précisément, l'influence de l'entraînement à diverses tâches sensori-discriminatives sur la performance et sur la modification de la représentation corticale du stimulus a été étudiée dans les systèmes visuel (Karni & Sagi 1991; Schiltz et al. 1999; Zohary et al. 1994), auditif (Jäncke et al. 2001; Menning et al. 2000; Pantev et al. 1998; Recanzone et al. 1993) et tactile (Recanzone et al. 1992 a-c). Jusqu'à présent, seuls Flor et coll. (2001) ont fait le rapprochement entre les effets de l'entraînement sensori-discriminatif et la douleur. Dix patients amputés d'un bras et souffrant de douleur fantôme ont été comparés dans deux conditions expérimentales : la moitié des patients participerait, sur deux semaines, à dix séances d'entraînement sensori-discriminatif (spatial et temporel) avec des stimuli électriques

indolores de différentes fréquences, et l'autre moitié recevrait un traitement médical standard pour leur douleur fantôme. La capacité de discrimination spatiale et temporelle des patients entraînés s'est améliorée en même temps que leur douleur fantôme subjective diminuait, contrairement au groupe contrôle où aucun changement n'a été observé, ni dans la douleur ni dans la représentation corticale. La représentation corticale de la bouche dans l'hémisphère représentant le côté amputé a été comparée à celle du côté intact. La réorganisation corticale, mesurée par la distance entre la représentation des lèvres dans chaque hémisphère (par analyse de source neuro-électrique), a été réduite de façon soutenue dans le groupe entraîné mais pas dans le groupe contrôle. Cette réorganisation dans le groupe entraîné suggère probablement que la représentation des différentes régions du corps reprend une configuration plus normale, ou plus comparable à celle de l'hémisphère intact. Les changements de capacité discriminative, de réorganisation corticale et de douleur fantôme sont positivement corrélés, laissant supposer qu'ils s'influencent en cascade. En d'autres mots, la plasticité fonctionnelle liée à l'utilisation renverse apparemment la plasticité fonctionnelle mésadaptative associée au développement de la douleur chronique. Ce premier lien entre l'entraînement sensori-discriminatif et la douleur n'a été confirmé par aucune autre étude indépendante et l'apprentissage perceptif *au sein de la modalité douloureuse* n'a pas été examiné. Ces études amènent à suggérer que l'entraînement sensori-discriminatif dans la modalité douloureuse pourrait aussi donner lieu à des modifications fonctionnelles dont l'efficacité thérapeutique pourrait être supérieure à celle obtenue avec des stimulations non-nociceptives. Toutefois, il faut d'abord démontrer qu'un apprentissage sensori-discriminatif est possible dans la modalité douloureuse et, s'il y a lieu, déterminer les conditions qui facilitent et limitent cet apprentissage. La meilleure compréhension des mécanismes de la perception douloureuse et de l'éventuelle plasticité fonctionnelle liée à l'utilisation dans le système nociceptif pourrait amener l'exploration de nouveaux moyens thérapeutiques non pharmacologiques dans le contrôle de la réorganisation corticale associée à certains états pathologiques comme la douleur fantôme et la douleur chronique (Flor 2000; Flor & Birbaumer 2002).

## **Étude #1 : Apprentissage sensori-discriminatif dans la modalité douloureuse**

Le but de cette première expérience est d'examiner l'effet de l'entraînement sensori-discriminatif répété sur plusieurs jours sur l'acuité sensori-discriminative et la perception douloureuse subjective, pour évaluer la plasticité fonctionnelle au sein du système nociceptif normal. Le choix de stimuli douloureux permet de solliciter directement ce dernier et de vérifier la contribution spécifique des mécanismes sensori-discriminatifs de la douleur dans la plasticité. D'autre part, des tests dans la modalité non-douloureuse permettront d'évaluer la spécificité des effets d'apprentissage attendus. Enfin, ce projet répond à des questions de validation du protocole préliminaires à sa transposition dans un contexte d'imagerie cérébrale. Les résultats ont été présentés par affiche au congrès de l'Association canadienne pour le traitement de la douleur (Gallez 2003a; abrégé en Annexe 2).

## **Étude #2 : Spécificité spatiale des effets d'habituation**

L'habituation se définit par la diminution progressive de la réponse (neuronale, réflexe, comportementale, cognitive) à la présentation répétitive d'un stimulus. Elle a été étudiée dans diverses modalités chez le rat, le singe et l'humain (voir Milne et al. 1991). Dans la modalité douloureuse, ce phénomène, quoique généralement admis, n'a que modestement attiré l'attention. L'habituation a été étudiée chez l'homme par l'évolution des évaluations subjectives de douleur produite par des stimuli électriques (Ernst et al. 1986) ou thermiques (Price et al. 1977b) brefs et répétés. Depuis, seuls Becerra et coll. (1999) l'ont investiguée par l'IRMf, pour observer que l'activité cérébrale induite par stimulation thermique douloureuse s'atténuait avec la répétition des stimuli. Toutefois, ces expériences n'ont testé que l'habituation à court terme, c'est-à-dire au cours d'une même séance d'exposition aux stimuli. À notre connaissance, l'habituation à plus long terme à la douleur n'a pas été abordée. Le protocole de l'étude #1 a été établi pour investiguer les effets à long terme de l'exposition à des stimuli douloureux. En plus de révéler une

amélioration à long terme de la capacité sensori-discriminative, le projet #1 aura démontré pour la première fois une diminution soutenue sur plusieurs jours de l'intensité subjective des stimuli douloureux au cours d'un entraînement sensori-discriminatif. Les études recensées ci-dessus ont établi des corrélations entre le niveau subjectif de douleur fantôme ou chronique et le niveau de réorganisation corticale. Ainsi, et de la même manière qu'avec l'entraînement sensori-discriminatif, on peut supposer que l'habituation observée dans l'expérience 1 implique un certain degré de plasticité cérébrale dans les voies nociceptives. La deuxième expérience vise à éclaircir les propriétés de l'habituation à long terme dans la perception de stimuli thermiques et d'évaluer la spécificité spatiale de cette habituation. Les buts spécifiques et les hypothèses de recherche sont énoncés dans l'introduction de l'article (p.25). Les résultats de cette deuxième expérience ont été présentés par affiche (Gallez 2003b) au 33<sup>e</sup> congrès de la Society for Neuroscience (Nouvelle-Orléans, novembre 2003; abrégé en Annexe 3).

# MÉTHODE

La présente section recense les détails de la méthodologie, dont la forme abrégée se trouve dans le rapport de recherche sous forme d'article inclus à la section *Article*.

## Sujets

Sept femmes et cinq hommes, francophones et âgés entre 21 et 47 ans, recrutés parmi la communauté étudiante et le personnel de l'Université de Montréal, ont participé à l'expérience 1. Cinq femmes et cinq hommes ont pris part à l'expérience 2. Aucun n'était sujet à la douleur chronique ni à des troubles psychiatriques ou neurologiques. Tous ont donné leur consentement écrit après avoir pris connaissance des méthodes utilisées. Les procédures ont été approuvées par le Comité d'Éthique de Recherche en Sciences de la Santé de l'Université de Montréal. Un sujet masculin a été retiré de l'expérience 1 à la suite d'un bris d'équipement qui a causé une légère brûlure cutanée sur moins de  $1\text{cm}^2$ . Un homme et une femme ont été exclus de l'analyse des évaluations subjectives dans l'expérience 2 car ils ne ressentaient que très peu de douleur avec les paramètres de stimulation utilisés, ce qui limitait la possibilité d'observer un effet d'habituation (effet plancher). Leurs données brutes ont toutefois été incluses dans l'étude des autres variables dépendantes (performance). Ainsi, les analyses portent sur un total de onze sujets dans l'expérience 1 et douze sujets dans la deuxième, exception faite de l'analyse des évaluations subjectives, basée sur 10 sujets.

## Stimuli

Les stimuli thermiques étaient présentés sur la face interne de l'avant-bras à l'aide de deux thermodes de contact Peltier de  $1\text{cm}^2$  de superficie, contrôlées par ordinateur. La température des thermodes était contrôlée par le biais de la carte de

son de l'ordinateur et d'un convertisseur de la fréquence tonale (son pur) en voltage. La fréquence tonale était spécifiée dans des fichiers de son (son pur créé avec CoolEdit<sup>®</sup>) et envoyé au port audio de l'ordinateur selon une séquence prédéterminée et contrôlée par le programme Media Control Functions<sup>®</sup>.

Les séances d'entraînement avaient lieu dans une salle dont la température ambiante était maintenue à 22°C. Les deux thermodes étaient simultanément positionnées sur le même avant-bras, chacune sur l'un de huit sites de stimulation prédéfinis, et le sujet tenait la souris avec la main opposée. Deux registres de température ont été présentés. Les stimuli du registre « chaud indolore » (CI) se situaient entre 38,5°C et 42,4°C et ceux du registre « chaud douloureux » (CD) se situaient entre 47,5°C et 48,7°C. Les changements de température s'effectuaient à un taux de 3°C à 8,5°C par seconde selon leur amplitude pour maintenir une pente de durée constante.

## **Protocole expérimental**

### Expérience 1

Une tâche de discrimination de températures a été administrée dans cinq séances pour évaluer l'évolution de la capacité sensori-discriminative des sujets dans chacun des registres de température examinés. Les séances étaient séparées d'au moins 1 jour et d'au plus six jours. Dans chaque essai, la température quittait le niveau de base (32°C) pour atteindre un premier plateau de 4 secondes (T1 :38,5°C dans les essais CI, 47,5 dans les essais CD). T1 était immédiatement suivi d'un second plateau de 2 secondes (T2), puis du retour à la température de base. Quatre intervalles de température entre T2 et T1 ( $\Delta T$ ) ont été retenus dans chaque registre : Les  $\Delta T$  0, 1, 2 et 3 du registre douloureux étaient respectivement de 0°C, 0,3°C, 0,6°C et 1,2°C et ceux du registre non douloureux étaient respectivement de 0°C, 0,8°C, 1,6°C et 3,2°C. Ils ont été choisis en fonction d'études préliminaires pour que

la courbe stimulus-réponse ne présente pas d'effet 'plancher' (performance au hasard) ni d'effet 'plafond' (performance parfaite). Une séance comprenait 4 blocs d'essais douloureux et 4 blocs d'essais indolores. L'ordre des  $\Delta T$  était randomisés de façon pseudo-aléatoire dans chaque bloc de 16 essais (total de 64 essais douloureux et 64 non-douloureux).

Les deux avant-bras ont été stimulés et huit sites de stimulation différents sur chaque avant-bras ont été définis pour prévenir une sensibilisation due à la présentation successive des stimuli. L'avant-bras était divisé en 4 sites proximaux et 4 sites distaux, répartis de part et d'autre d'un axe médio-latéral. Deux sites, un proximal et un distal, étaient stimulés en alternance au cours d'un bloc. Les thermodes étaient déplacées sur l'autre avant-bras après chaque bloc d'essais. Enfin, les blocs de registres différents étaient présentés dans un ordre d'alternance qui assure l'équilibre du nombre de stimuli de chaque registre présentés sur un même avant-bras (Annexe 4).

La tâche du sujet était de détecter le changement  $T_2$  et de répondre « pareil » (pas de changement) ou « différent » dans un délai de 4 secondes à partir du retour à la température de base (figure 1) Ces réponses étaient sélectionnées en pressant respectivement le bouton gauche (avec l'index) et droit (avec le majeur) de la souris. Le sujet était informé de sa performance à la fin de chaque essai ('correct' ou 'incorrect'). Les réponses et les temps de réponse des sujets ont été enregistrés.

À la fin de chaque bloc d'essais, une évaluation verbale de l'intensité de la douleur ou de la chaleur ressentie globalement au cours du bloc était aussi demandée pour assurer, chez chaque sujet, une sensibilité aux stimuli qui corresponde à leur registre respectif. L'échelle utilisée pour cette évaluation était graduée de 0 (« aucune douleur ») à 100 (« extrêmement intense ») avec des repères intermédiaires à 25 (« légère »), 50 (« modérément intense ») et 75 (« fortement intense ») (Annexe 5). Après les blocs indolores, une évaluation de l'intensité de la chaleur était demandée d'après une échelle de 0 (« aucune sensation ») à 100 (« chaleur très intense, presque

douloureuse») avec des repères intermédiaires à 25 («légèrement intense»), 50 («modérément intense») et 75 («fortement intense») (Annexe 6).

## Expérience 2

La deuxième expérience porte sur la latéralisation des effets d'apprentissage selon l'observation d'une activation corticale généralement controlatérale au site stimulé. Nous n'avons recruté que des droitiers pour éliminer une possible variabilité induite par des différences d'organisation fonctionnelle entre les cerveaux des droitiers et des gauchers.

Le matériel utilisé, la nature des stimuli, leur ordre de présentation ainsi que le décours temporel des changements de température étaient identiques à ceux de l'expérience 1. Seulement 4 sites de stimulation ont été définis le long de la face interne des avant-bras (Annexe 7). La tâche du sujet était de ressentir T1 et de presser un bouton de la souris aussitôt qu'il détectait le changement de température vers T2. Le sujet disposait de 4 secondes après le retour à la température de base pour répondre (figure 2). Les réponses ayant lieu plus tôt que 200 ms après le début de la montée vers T2 étaient considérées comme précoces et étaient exclues de l'analyse.

Les  $\Delta T$ s de la condition indolore dans la première expérience étaient de 0°C, 0,8°C, 1,6°C et 3,2°C. Les résultats de l'expérience 1 ayant affiché une meilleure performance pour les essais indolores, les intervalles de température ont été réduits à 0°C, 0,6°C, 1,2°C et 2,4°C dans la seconde expérience pour mieux apparier la performance à celle observée dans la condition douloureuse. La diminution de l'amplitude des  $\Delta T$ s devrait augmenter la difficulté de la tâche de discrimination en déplaçant la courbe stimulus-réponse de la condition indolore vers le bas le long de l'axe des ordonnées et la réduction de l'intervalle entre eux (0,6°C au lieu de 0,8°C) devrait en aplatir la pente.

Nous avons demandé une évaluation subjective (intensité et désagrément de la douleur ou intensité de la chaleur) après chaque bloc et après chaque essai du bloc 1. Ce dernier ajout a permis d'établir des courbes stimulus-réponse dont le caractère monotonique confirmera que les sujets ont porté une attention particulière aux sensations et ont fait bon usage des échelles d'évaluation. L'intensité de la douleur était évaluée selon la même échelle que dans l'expérience 1 (essais douloureux). L'échelle de désagrément (« à quel point avez-vous été dérangé par la douleur? ») était graduée de 0 («aucunement désagréable») à 100 («Extrêmement désagréable»), avec des repères intermédiaires à 25 («légèrement désagréable»), 50 («modérément désagréable») et 75 («fortement désagréable») (Annexe 8). Après les essais indolores, une évaluation de l'intensité de la chaleur était demandée d'après la même échelle que dans l'expérience 1 (Annexe 6). Le sujet obtenait ensuite une rétroaction sur sa performance de discrimination («correct»/«incorrect»).

La durée de l'expérience était aussi de cinq séances d'environ une heure et demie. Cependant, au cours des 4 premières séances, les stimuli ont été présentés sur l'un des deux avant-bras (droit pour la moitié des sujets, gauche pour l'autre moitié). Nous ferons référence à cette période par « période d'entraînement » et nous qualifierons «d'effet d'entraînement » toute influence exercée par cette exposition répétée. À la cinquième séance, que nous qualifierons de séance de 'transfert', les stimuli ont été présentés sur l'autre avant-bras (non-entraîné) selon la même séquence et les mêmes paramètres de stimulation. L'« effet de transfert » désignera les effets psychophysiques de ce changement de localisation des stimuli.

## **Analyse des données**

Les mesures utilisées sont la nature de la réponse de discrimination (négative : 'pareil' ou positive : 'différent') et le temps de réponse (en ms) de chaque essai. La vitesse de réponse médiane (en  $\text{sec}^{-1}$ ) des essais réussis a été obtenue pour

chaque  $\Delta T$  en calculant l'inverse du temps de réponse médian des essais corrects. Le calcul de la médiane atténue davantage l'influence des valeurs extrêmes que celui de la moyenne.

La performance a été analysée en tenant compte du nombre de réponses correctes aux essais présentant un  $\Delta T$  supérieur à zéro ('hits' ou S/s<sup>1</sup>) et de détections erronées, c'est-à-dire les réponses positives aux essais présentant un  $\Delta T=0^{\circ}\text{C}$  ('fausses alarmes' ou S/n), telles que définies par la théorie de détection de signal (McNichol 1972). Dans chaque bloc, le pourcentage de réponses positives correctes (probabilité de détection correcte,  $P(S|s)$ ) a été calculé pour chaque  $\Delta T$ . Le pourcentage de fausses alarmes au  $\Delta T=0^{\circ}\text{C}$  [Probabilité de détection erronée,  $P(S|n)$ ] a été calculé en soustrayant à 100 le pourcentage de réponses correctes pour ce  $\Delta T$  (obtenues par une réponse négative, et aussi qualifiées de 'rejet correct' ou N/n). La moyenne des quatre blocs d'une même modalité donnait les pourcentages de réponses correctes (pour les  $\Delta T1, 2$  et  $3$ ) et de fausses alarmes (pour  $\Delta T0$ ) pour une séance.

De cette moyenne par séance ont été extraites pour chaque  $\Delta T$  deux variables dépendantes qui définissent la performance dans les présentes expériences. Elles sont (1) la *capacité de discrimination* ( $A'$ ), qui quantifie la capacité du sujet à détecter le changement de température et (2) le *critère de réponse* ( $B''$ ) adopté par le sujet, à savoir le caractère plus ou moins rigoureux de son processus de décision.

### Capacité de discrimination $A'$

La courbe ROC ("Receiver-Operating Characteristic"; figure 3) illustre la relation entre  $P(S|s)$  et  $P(S|n)$ . Cette relation change en fonction de la capacité du sujet à distinguer le signal du bruit. Chaque courbe l'exprime pour une capacité de discrimination donnée. Sur la diagonale positive, il y a absence de discrimination et

---

<sup>1</sup> La notation S/s signifie que le sujet a détecté un *S*ignal alors que le stimulus était effectivement un signal (ici  $\Delta T > 0^{\circ}\text{C}$ ). S/n indique que le sujet a détecté un *S*ignal en présence de bruit ('noise', ici  $\Delta T = 0^{\circ}\text{C}$ ).

$P(S|n)$  est toujours égale à  $P(S|s)$  : le sujet produit autant de fausses alarmes que de réponses correctes. C'est la tendance, par exemple, lorsque le sujet répond au hasard. Plus la courbe s'éloigne de la diagonale positive vers le coin supérieur gauche du graphique, mieux le sujet sait différencier le signal du bruit :  $P(S|s)$  augmente et  $P(S|n)$  diminue. L'indice non-paramétrique  $P(A)$  se définit par le calcul de l'aire sous la courbe ROC. Or cette courbe ne se dessine que lorsque des données sont disponibles pour plusieurs valeurs de critère (voir Critère, ci-dessous). Les données recueillies dans la présente expérience ne permettent pas d'établir une telle courbe et il est donc impossible, sans connaître son allure, d'estimer  $A'$ . Cette difficulté est contournée par l'estimation de  $P(A)$  grâce à l'indice de discrimination  $A'$ , dont la formule suivante (Brown Grier 1971) permet le calcul à partir d'une seule paire de probabilités de détections erronée et correcte :

$$A' = 0,5 + [(y - x)(1 + y - x) / 4y(1 - x)]$$

$$\text{Où } x = P(S/n) \text{ et}$$

$$y = P(S/s)$$

L'indice varie de 0 à 1. La capacité de discrimination du signal et du bruit est nulle à 0,5 [ $P(S|s) = P(S|n)$ ] et maximale quand  $A=1$  [ $P(S|s) = 1$  et  $P(S|n) = 0$ ].

$A'$  ayant été calculé à chaque séance d'entraînement et pour chaque  $\Delta T$  supérieur à zéro, il retrace donc l'évolution de la capacité sensori-discriminative des sujets au cours des cinq séances d'entraînement.

### Critère B''

La relation entre  $P(S|s)$  et  $P(S|n)$  change aussi en fonction du critère de décision adopté par le sujet au cours d'une tâche de discrimination. La courbe ROC est en réalité la ligne sur laquelle les points représentent le même degré de discrimination pour des degrés variables de critère; la position du point  $(x,y)$  sur la courbe ROC traduit la tendance plutôt stricte ou plutôt permissive du sujet à répondre

qu'il a détecté un changement de température. Dans le doute, le sujet permissif aura tendance à signaler la présence d'une cible. Ainsi, il produira plus de réponses positives correctes mais aussi plus de fausses alarmes, et le point s'éloignera du centre de la courbe dans sa moitié supérieure. Inversement, si le critère de décision est strict, le sujet ne produira de réponse positive qu'à l'atteinte d'un haut niveau de certitude. Il produira donc moins de réponses positives correctes mais aussi moins de fausses alarmes, et le point sur la courbe ROC s'éloignera de son centre vers sa moitié inférieure. L'indice non-paramétrique  $B''$  se calcule selon la formule suivante :

$$B'' = [ y(1 - y) - x(1 - x) ] / [ y(1 - y) + x(1 - x) ]$$

Où  $x = P(S/n)$  et

$y = P(S/s)$

L'indice  $B''$  s'étend de  $-1$  à  $+1$  avec un critère optimal (neutre) égal à  $0$ . Quelle que soit la capacité de discrimination (notons que  $A'$  et  $B''$  sont deux indices indépendants : toute valeur de l'une est possible pour chaque valeur de l'autre.), l'adoption d'un tel critère placera le point sur la diagonale négative. Plus il tend vers  $-1$ , plus le critère est permissif (dans le doute, le sujet répond 'différent'), ce qui se traduit par la position du point  $(x,y)$  sur une courbe (dite d'*isobiais*) s'éloignant par le haut de la diagonale négative. Réciproquement, plus  $B''$  tend vers  $+1$ , plus le critère est strict (dans le doute, le sujet répond 'pareil'), et la courbe s'éloigne de la diagonale négative par le bas.  $B''$  a été calculé pour chaque bloc et chaque séance pour retracer l'effet de l'entraînement sur l'évolution du critère de décision. La variable  $x$  dans la formule de  $B''$  correspond à la moyenne des détections correctes de tous les  $\Delta T$  supérieurs à zéro réunis.

### Évaluations subjectives de la douleur

Dans la première expérience, la moyenne par séance de l'évaluation d'intensité douloureuse donnée à la fin de chaque bloc a été obtenue pour chaque

registre de températures. Dans l'expérience 2, les évaluations au bloc 1 ont permis d'établir une courbe stimulus-réponse des sensations par le calcul d'une moyenne d'intensité de la douleur/chaueur et du désagrément pour chaque  $\Delta T$ , toutes séances confondues. Les évaluations de douleur/chaueur données à la fin de chaque bloc ont été réunies pour obtenir une moyenne par séance et pour chaque gamme de températures.

### Analyses statistiques

L'utilisation d'analyses de variance à mesures répétées (rmANOVA) a révélé l'effet des variables  $\Delta T$ , séance (entraînement et transfert) et modalité (CD ou CI) sur les mesures de performance, de vitesse de réponse, et sur la capacité de discrimination, le critère ainsi que les évaluations de douleur. Des tests *post hoc* de Tukey et des tests-T de Student ont été utilisés pour l'examen de différences spécifiques et des corrélations de Pearson ont permis d'évaluer les relations entre les diverses mesures et entre les conditions.

ARTICLE

# **Habituation to sensory and affective responses to heat pain: Evidence for contralateral mechanisms**

Ariane Gallez<sup>a</sup>, Pierre Rainville<sup>a,b,c</sup>, Gary H. Duncan<sup>a,b</sup>

- a. Département de stomatologie, Faculté de Médecine Dentaire
- b. Centre de recherche en sciences neurologiques (CRSN)
- c. Groupe de recherche en neuropsychologie et cognition (GRENEC)

Université de Montréal, C.P 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal Qc, H3C 1J7,  
Canada.

\* Corresponding author. 

Total length: ~ 4895 words excluding reference list

Abstract: 215 words

Introduction: 627 words

Discussion: 1690 words

To be submitted to *Journal of Neurophysiology*.

## ABSTRACT

Habituation to repeated sensory events has been thoroughly studied in almost all modalities; however, habituation to painful stimuli has not yet benefited from such extensive investigation. Described here are two psychophysical studies that examined the effects of repeated exposure to thermal stimuli, assessing potential habituation to the perception of pain and its possible spatial specificity. Twenty-two subjects were presented thermal stimuli to the volar surface of the right and left forearms. Twelve subjects in Study 1 received the same stimuli and conditions on each of five daily experimental sessions, while 10 subjects in Study 2 received thermal stimuli, which were restricted to one side for four daily sessions and then transferred to the other side on the fifth session. Ratings of warmth intensity, pain intensity and pain unpleasantness were recorded while the subjects performed a thermal sensory discrimination task. Results of Study 1 demonstrate that repeated stimulation with noxious heat can lead to long-term habituation of pain perception; results of Study 2 extend these findings of habituation to both pain intensity and unpleasantness and show that this effect is highly specific to the exposed body side for both aspects of the pain experience. We suggest that the functional plasticity underlying this habituation effect lies in brain areas with a strong contralateral pattern of pain-related activation.

## INTRODUCTION

Many studies have demonstrated a reduction in the perception of a given stimulus over time. The gradual loss of sensation or neuronal/receptor activity during sustained stimulation of constant intensity is usually defined as “adaptation” (Price 1992, Theunissen et al. 2000). The time span of perceptual adaptation is very short, a phenomenon generally considered to occur over a period of a few seconds. Perceptual adaptation has been observed in virtually all modalities including vibrotactile touch (Hollins et al. 1990), taste (Theunissen et al. 2000), smell (Dalton et al. 2000) and heat pain (Price 1977). Habituation, although sometimes used as a synonym for adaptation, most often involves *repeated exposure* to the stimulus. Consequently, the time scale of habituation phenomena reported in the literature can be much longer than that of adaptation; for example, habituation over a period of several weeks was observed in a study of olfaction (Dalton et al. 1996).

Habituation to cutaneous pain stimuli has also been investigated (Becerra et al. 1999, Chudler et al. 1990, Valeriani et al. 2003), but only across brief periods of time, and without a clear consensus of results. Chudler et al. (1990) reported that repeated exposure to noxious heat stimuli, delivered at 30-second intervals (compared to 3-minute intervals), resulted in a suppression of perceived pain intensity reported by human subjects and a concomitant change in the responsiveness of nociceptive neurons in monkey primary somatosensory cortex. Becerra et al. (1999), however, observed that exposure to three or four presentations noxious heat stimuli, over a period of four minutes, produced no significant changes in human pain perception, but a significant attenuation in pain-related activation (as measured by fMRI) – results suggesting a paradoxical dissociation between conscious perception and cerebral activity. More recently, Valeriani et al. (2003) demonstrated in normal volunteer subjects a decrease in cortical potentials (N2/P2) evoked by repeated noxious laser stimulation of the hand or face across a period of 10 to 30 minutes (stimuli presented every 8-12 seconds); however no data were collected regarding the subjects’ actual perception of the stimuli, thus, no conclusions can be

drawn relating habituation of pain perception and possible underlying cortical mechanisms.

Given the paucity of information concerning the habituation of perception (or cerebral correlates of perception) associated with painful stimulation, we developed psychophysical paradigms to investigate in detail potential changes in the perceived intensity and unpleasantness of heat stimuli presented during experiments conducted over a period of several weeks. In order to maintain the subjects' arousal and attention during this extended period of study, stimuli were presented within the context of psychophysical training in a sensory-discriminative detection task, with only periodic perceptual ratings of the different stimuli. Presented here are results of these psychophysical studies concerning habituation to the perceptual aspects of the stimuli over the period of training.

Results indicate significant habituation in the perception of innocuous warm stimuli, as well as in the perception of both sensory and affective aspects of noxious heat stimuli presented to the forearm. More interestingly, after establishing a significant degree of habituation to thermal stimuli presented to the forearm on one side of the body, changing the location of stimulation to the other forearm on the final day of experiments resulted in a loss of the habituation and a return to perceptual estimates approximating those observed in the initial experimental exposures to the thermal stimuli. This effect, observed in both sensory and affective measures of pain perception, suggests a spatial specificity in cerebral mechanisms underlying habituation to pain – at least to the extent that habituation to affective as well as sensory aspects of noxious stimuli may be preferentially processed in the cerebral hemisphere contralateral to the site of stimulation. Some of these results have been presented previously in abstract form (Gallez et al., 2002, Gallez et al., 2003).

## MATERIALS & METHODS

### *Subjects*

Twenty-two normal volunteers (12 women and 10 men, aged 21-47) participated in these experiments; 12 took part in Experiment 1 and 10 in Experiment 2. None suffered chronic pain, neurological symptoms, or psychiatric disorders. All gave informed consent acknowledging that the methods and risks were clearly explained and understood, and that they were free to withdraw from the study at anytime without prejudice. All procedures were approved by the Health Science Research Ethics Committee at the University of Montreal.

### *Stimuli*

Thermal stimuli were presented on the volar surface of the forearms with two custom-built Peltier contact thermodes (1 cm<sup>2</sup>). The temperature at the skin/thermode interface was monitored by a thermocouple attached to the thermode surface. The temperature was computer-controlled, and the slope of temperature changes varied between 3°C/s and 8°C/s, in order to maintain a constant rise-time, regardless of stimulus magnitude. All trials started from a baseline temperature of 32°C. Innocuous stimuli varied from 38.5°C to 41.7°C in Experiment 1; in Experiment 2, the temperature of innocuous stimuli was increased to a range between 40°C - 42.4°C, in order to better produce an unambiguous warm sensation in all trials. Noxious stimuli in both experiments shared the same range of temperatures between 47.5°C and 48.7°C.

Each experimental session was divided into 4 blocks of 16 trials with innocuous and noxious stimuli presented separately in alternate blocks (64 trials in total); during each block, trials alternated between the two thermodes, which were positioned on the same forearm in distal/proximal orientation. This approach using 2 thermodes allowed a maximum inter-trial interval without movement of the

thermodes between trials. During Experiment 1, eight evenly distributed stimulation sites on the single forearm were used during the course of the 4 experimental blocks in order to minimize local sensitization or damage to the skin by the noxious stimuli. In Experiment 2, the paradigm was simplified to four (rather than eight) stimulus sites tested on a single forearm during the course of an experimental session.

### *Experimental protocol*

#### Experiment 1

Each subject participated in 5 experimental sessions, spaced between 1 and 6 days apart. To assess the temporal evolution of perception and sensory-discriminative ability, subjects performed a temperature discrimination task (see Figure 1), repeated on each training session. In each trial, the temperature increased to a 4-second plateau ( $T_1=38.5^\circ\text{C}$  in innocuous trials;  $47.5^\circ\text{C}$  in painful trials), from which the comparison temperature was presented ( $T_2$ , 2 seconds) before returning to baseline. Based on preliminary studies, four increments of temperature change ( $\Delta T=T_2-T_1$ ) were chosen for each condition (innocuous condition,  $\Delta T_s = 0.0^\circ\text{C}$ ,  $0.8^\circ\text{C}$ ,  $1.6^\circ\text{C}$ , and  $3.2^\circ\text{C}$ ; noxious condition,  $\Delta T_s = 0.0^\circ\text{C}$ ,  $0.3^\circ\text{C}$ ,  $0.6^\circ\text{C}$ , and  $1.2^\circ\text{C}$ ). Each experimental session consisted of four blocks of 16 painful trials and 4 blocks of 16 innocuous trials.  $\Delta T_s$  and stimulation sites were counterbalanced within each 16-trial block, and blocks of noxious and innocuous stimuli were alternated between the two forearms.

The subjects' task was to detect  $T_2$  and compare it to  $T_1$  by pressing the appropriate mouse button (left/right,  $T_2$  "same as"/"different from"  $T_1$ , respectively). Four seconds were allowed for the response, starting from return of the temperature to baseline. Feedback (correct/incorrect) was provided after each trial. Responses and response latencies were recorded. A subjective numerical rating of overall pain intensity was requested at the end of each block on a pain intensity scale,

relative to its defined extremes (0: no pain, 100: extremely intense) and intermediate measures (25: slightly intense, 50: moderately intense, 75: very intense).

### Experiment 2

Duration and presentation of stimuli were similar to those of Experiment 1. To better equate the difficulty of the noxious and innocuous tasks in this second experiment, a smaller range of temperatures ( $\Delta T$ s = 0°C, 0.6°C, 1.2°C and 2.4°C.) was chosen for the innocuous task. Only one forearm was stimulated on training sessions 1 through 4; the opposing forearm was stimulated on day 5, using the same psychophysical task. Stimulation of left and right forearms was counterbalanced across the 10 subjects.

In order to simplify the same/different discrimination task in Experiment 2, the subject was asked to respond as soon as possible to any detected increase from T1 to T2 by pressing a mouse button. Thus, a detection button-press corresponds to an implicit “different” response, while the absence of a detection button-press corresponds to an implicit “same” response. Responses occurring earlier than 200 ms after the onset of T2 were disallowed (insufficient time for the subject to have detected a real temperature change); those made more than 4 s after return of the temperature to baseline were considered too late and not included in the analysis. Blocks of innocuous and noxious stimuli were presented alternately. After each trial in the first block of each condition, and at the end of every block, subjects were asked to evaluate pain intensity, warmth intensity, and pain unpleasantness. The pain intensity scale was identical to that used in Exp. 1; the warmth intensity scale was graded from 0 (no sensation) to 100 (extremely intense, not quite painful) with intermediate marks at 25 (slightly intense), 50 (moderately intense) and 75 (very intense); and the pain unpleasantness scale was graded from 0 (not at all unpleasant) to 100 (extremely unpleasant), with intermediate marks at 25 (somewhat unpleasant), 50 (moderately unpleasant) and 75 (very unpleasant).

## *Data analysis*

### *Sensory-discriminative ability*

Same/Different responses were categorized as hits (correct responses: ‘different’ when  $\Delta T > 0^\circ\text{C}$  and ‘same’ when  $\Delta T = 0^\circ\text{C}$ ) or false alarms (‘different’ when  $\Delta T = 0^\circ\text{C}$ ). For each session, the percentage of hits and false alarms (FA = 100 - % correct responses at  $\Delta T = 0^\circ\text{C}$ ) was calculated for every  $\Delta T$ . Discriminative ability (‘discriminability’,  $A'$ ) was calculated with signal detection theory (Brown Grier, 1971), according to the following formulae:

$$A' = 0,5 + [(y - x)(1 + y - x) / 4y(1 - x)]$$

where  $x$  = % FA and  $y$  = % hits.

Discriminability is random when equal to 0.5 and is maximal when equal to 1. Response criterion is permissive (when uncertain, the subject tends to respond “different”) when equal to  $-1$  and is highly stringent (when uncertain, the subject responds “same”) when equal to  $+1$ .

Response speed was obtained by calculating the inverse of correct response latencies (measured in ms), multiplied times 1000, yielding a value of 1 for a latency of 1s, and values from .25 to 5.0 for latencies of 4s to 200ms . The median response speed was calculated for every  $\Delta T$ .

### *Ratings*

Individual trial ratings in the first block of each condition were averaged across  $\Delta T$ s in every session. Mean daily ratings for each condition were obtained by averaging those given after each block within each training session.

### Statistics

Performance, discriminability and subjective ratings were compared across stimulus conditions (warm vs heat pain),  $\Delta T$ s and sessions, using analysis of variance (ANOVA) with repeated measures by subjects. In experiment 2, neither effect of block, nor an interaction of the latter with another variable was ever observed in our analyses of subjective ratings. Therefore, the block variable was eliminated, and results of ANOVAs in each condition are presented with ratings averaged across the four blocks. Planned Student's *t*-tests were also used to examine specific differences.

## RESULTS

In Experiment 1, one male subject showed signs of sensitization to the thermal stimuli and did not finish the experiment, hence all analyses for the first experiment were carried out on a total of 11 subjects. In Experiment 2, one female and one male subject demonstrated an inconsistent use of rating scales associated with noxious and innocuous stimuli, respectively. Therefore, these two subjects were excluded from the analyses of ratings associated with those particular stimulus modalities. Hence 9 subjects were included in the rating analyses of each condition in experiment 2. However, since these 2 atypical subjects did not show abnormal performance levels, all 10 subjects were included in the performance analyses.

### *Stimulus-response characteristics*

#### *Sensory-discriminative ability*

We first assessed the subjects' ability to attend to and detect small changes in thermal intensity. In both Experiments 1 and 2, the magnitude of the change in temperature ( $\Delta T$ ) had a highly significant effect on the percentage of detected  $\Delta T$ 's, the discriminability index  $A'$  (Brown-Grier 1971), and the response speed in both the noxious and the innocuous conditions (ANOVA's, all  $p$ 's < 0.001). Neither floor nor ceiling effects were present as discriminability increased significantly at each  $\Delta T$  (see Figure 2;  $t$ - tests, all  $p$ 's < 0.004). These results provided the necessary validation of the experimental task and insured that subjects closely attended the stimuli in both experiments.

#### *Ratings of warmth and pain*

Although no ratings of individual stimuli were collected during Experiment 1, results of the discrimination tasks suggest that different intensities of innocuous and noxious stimuli were perceived as increasingly more intense than the respective T1

standards, as indicated by the increased ease of discriminability over the full range of stimulus intensities presented within each task (described above). This interpretation was tested in Experiment 2, where subjects rated warmth, pain intensity and pain unpleasantness after each stimulus in the first block of trials presented during the two conditions of each experimental session. ANOVA analyses confirmed a significant effect of stimulus intensities on ratings in the two tasks (Figure 3;  $F$ 's  $> 50.0$ ,  $p$ 's  $< 0.001$ ), thus, providing additional validation of the rating procedure.

To assess the subjects' capacity to distinguish sensory from affective aspects of pain, we tested for differences between ratings of pain intensity and unpleasantness. The subjects' evaluations of individual stimuli during the first block of trials of each experimental session showed that the perception of pain unpleasantness was consistently lower than that of pain intensity ( $F=6.4$ ,  $p<0.05$ ). Likewise, summary evaluations recorded at the end of each block also indicated a significant difference between ratings of pain intensity and unpleasantness ( $F=5.1$ ,  $p=0.05$ ). These results are consistent with previous psychophysical studies showing systematic differences between sensory and affective aspects of phasic thermal pain (Rainville et al., 1992; Price 1992) and confirm the volunteers' understanding of the meaning of the two pain dimensions and their efforts to rate them separately.

### *Training-related changes in pain and warm ratings*

#### *Habituation (Effects of repeated exposure)*

*Experiment 1.* In the first experiment, ratings of pain intensity markedly decreased with successive experimental sessions (Fig. 4A;  $F=7.0$ ,  $p<0.001$ ). Ratings declined between sessions 1 and 2 (t-test,  $t=4.5$ ,  $p<0.005$ ) and stabilized thereafter (Fig. 4A; ANOVA day 2-5:  $p=0.7$ ). These results indicate that repeated exposure to the stimuli resulted in a significant habituation in pain perception by the second experimental session, and that this effect persisted for the rest of the 5-day training period.

*Experiment 2.* Ratings of innocuous and noxious heat stimuli showed a robust and generalized effect of habituation to warmth, pain intensity and pain unpleasantness across the first four sessions (Figure 4B & C, table 1; warm:  $F=6.0$ ,  $p<0.005$ ; pain intensity:  $F=6.5$ ,  $p<0.005$ ; pain unpleasantness:  $F=6.0$ ,  $p<0.005$ ). Planned contrasts between sessions 1 and 4 confirmed the session-related decrease of both warmth ( $t$ -tests,  $t=2.99$ ,  $p<0.01$ ) and pain ratings (pain intensity:  $t=4.1$ ,  $p<0.005$ ; pain unpleasantness:  $t=4.2$ ,  $p<0.005$ ). Analysis of the individual trial ratings in each session's first experimental block suggested that the habituation effect was consistent across all  $\Delta T$ 's for the intensity ratings but not for the unpleasantness ratings, for which a  $\Delta T$ \*session interaction was observed ( $F=2.3$ ,  $p<0.05$ ). Indeed, only the unpleasantness ratings for the larger  $\Delta T$  ( $=1.2^\circ\text{C}$ ) were subject to a significant habituation, a result reflecting the trend towards stronger habituation effects at larger  $\Delta T$ s.

These results closely replicate the habituation to pain intensity observed across successive experimental sessions in Experiment 1, and extend those findings to include habituation to both the unpleasantness of noxious thermal stimuli, as well as to the perception of warmth associated with innocuous heat stimuli.

#### *Habituation specificity (Effects of transfer)*

*Noxious heat.* The design of Experiment 2, in which the site of stimulation was transferred to the opposite forearm for the final experimental session, allowed a direct evaluation of the possible spatial restrictions (or generality) of the perceptual habituation initially observed in Experiment 1. Following the transfer of thermal stimuli to the opposite forearm in session 5 of Experiment 2, overall ratings of pain intensity and unpleasantness increased significantly compared to those of session 4 (Figure 4 B & C, Table 1;  $t$ -tests of mean post-block ratings, pain intensity:  $t=3.2$ ,  $p<0.01$ ; pain unpleasantness,  $t=2.6$ ,  $p<0.05$ ), returning to levels comparable to those reported in the initial baseline session (session 1 vs session 5: pain intensity:  $t=0.4$ ,  $p=0.67$ ; pain unpleasantness:  $t=0.06$ ,  $p=0.94$ ). Analysis of the individual ratings

obtained for each stimulus in the first block of each session also indicated that perception of pain intensity and unpleasantness during session 5 was significantly greater than that of session 4 (main effect of session; intensity:  $F=13.7$ ,  $p<0.01$ ; unpleasantness:  $F=10.9$ ,  $p<0.05$ ) and comparable to or higher than that observed during session 1. Overall, these results suggest a complete absence of spatial generalization of habituation effects in the noxious temperature range.

*Innocuous heat.* During Experiment 2, ratings of warmth, evoked by innocuous heat stimuli, showed the same pattern of habituation over the first four experimental sessions as did those of pain intensity and pain unpleasantness ( $F=6.05$ ,  $p=0.003$ ). However, comparison of warmth ratings before and after transfer of the stimulation site to the opposite forearm revealed only a trend (perhaps due to increased variability of warmth ratings) towards the spatial specificity of the habituation effects noted with noxious stimuli (t-test, Session 4 vs Session 5,  $t=1.97$ ,  $p=0.08$ ).

## DISCUSSION

In this study, we found clear evidence of experience-related, long-term habituation to pain perception within both pain's intensity and affect dimensions, and of its surprising spatial specificity. We first examine the classical features of the perceptual consequence of repeated exposure to stimuli in various modalities. Next, on the basis of the observed spatial properties of habituation to pain intensity and unpleasantness, we discuss the possible nature, location and mechanisms, within the nociceptive system, of the neuronal plasticity that is believed to underlie these perceptual changes. We conclude with some suggestions about the clinical implications of the use of repeated exposure to noxious stimuli in the relief of pathological pain.

### *Neuronal correlates of habituation*

In our study, long-term habituation to the perception of thermal stimuli was consistently observed across experiments as subjects reported decreasing levels of pain and warmth from day 1 to day 2-5 in the first experiment and from day 1 to day 4 in the second experiment. These effects may reflect a reduction in neuronal activity within the temperature and thermal pain pathways. A robust positive association between the frequency of neuronal discharge and the intensity of thermal stimuli is generally required to conclude that a population of neurons is involved in the perception of temperature and pain. Neurons with such features are found in many areas of the primate CNS, including the dorsal horn of the spinal cord, the thalamus, and various areas of the cerebral cortex, some of which likely contribute to pain perception and pain discrimination (Bushnell et al. 1984, 1989, 1993, Kenshalo et al. 1983, 1988, Price 1992 for review). Functional brain imaging studies consistently display the corresponding cortical areas showing robust increases in their activity with increases in temperature sensation and pain in human (Derbyshire et al. 1997, Coghill et al. 1999, 2001, 2003). Accordingly, habituation to thermal pain sensation

must reflect a decrease in the discharge frequency of the corresponding neuronal populations within those areas.

Our results show that the emotional aspect of pain was subject to habituation, although in a very spatially specific manner. Habituation to the emotional content of a stimulus has previously been observed in the investigation of phobia and its treatment. Exposure therapy, whose aim is the extinction (or at least habituation) of fear and anxiety through repeated exposure to the phobic stimulus, has proven efficient in reducing self-reported anxiety in spider phobia (de Jong et al. 2000) and fear of flying (Maltby et al. 2002). Cerebral structures involved in emotional processing have likewise displayed habituation after repeated exposure to phobic (Paquette et al. 2003, dorsolateral prefrontal cortex) or even simply emotionally salient visual stimuli (Phan et al. 2003, rostral ACC; Wright et al. 2001, amygdala and prefrontal cortex; Breiter et al. 1996, amygdala). If habituation to heat pain in our study were subserved by similar mechanisms, we would rather have witnessed a dissociation between the two pain dimensions, as unpleasantness should have been the pain aspect undergoing the most evident decrease, moreover in a spatially generalized (nonspecific) manner. Instead, we found that *pain intensity* also underwent strong habituation effects and that habituation to *pain affect* was just as spatially specific as habituation to pain intensity. This suggests that underlying the process of habituation is a strong and extensive contribution from cerebral structures belonging to the lateral pain system, which are typically known to encode pain's spatial and sensory-discriminative aspects (see *Serial processing of sensory and affective components of pain* below)

### ***Spatial specificity of habituation to pain***

Results of experiment 2 demonstrate that habituation to pain was specific to the trained body area. The application of noxious stimuli to the other, untrained forearm on session 5 evoked a strong sensory and affective response, with estimates of pain intensity and pain unpleasantness returning to levels approximating those

reported in session 1. The effects of habituation were therefore spatially specific, at least to the extent that they did not extend to the untrained forearm. The absence of a generalization of the habituation to the opposite arm suggests that the process underlying pain habituation likely occurred in populations of neurons that show at least strong lateral specificity and, possibly, some degree of somatotopic organization.

Bilateral activations related to pain intensity have often been documented in the somatosensory areas and limbic system (Coghill et al. 1999). However, the relative functional significance of ipsilateral and contralateral activity is unclear. If habituation occurred bilaterally in areas receiving input from both forearms, then the training-induced effect would logically generalize to both sides of the body, and no change in the perceived pain intensity and unpleasantness would be observed after transferring the site of stimulation in the final session. Our results are in contradiction with this suggestion. Coghill et al. (1999) did not investigate the possibility of hemispheric bias in response to painful stimuli. Bingel and colleagues did, however, find a significant contralateral bias in pain-related activations in the lateral thalamus, posterior insula, S1 and subregions of S2 (Bingel et al. 2003). Habituation may, therefore, occur most consistently in those contralaterally biased regions. However, questions still remain concerning what factors might account for habituation occurring exclusively (or predominately) in contralateral regions, as well as the functional role of the ipsilateral activations.

One explanation for the absence of a generalized habituation of pain unpleasantness and for the strong similarity in the evolution of intensity and affect ratings may be the difficulty inherent in separating these two pain dimensions – both psychophysically and functionally. While pain intensity and affect have been shown to be two distinct and dissociable facets of the pain experience (Rainville et al. 1992, 1999, Price 2000), their magnitudes are often strongly correlated. In the present study, the scales and instructions for rating pain sensation were similar to those used by Rainville et al. (1992), and the consistent difference observed between ratings of

intensity and affect indicate that subjects were able to discriminate these two aspects of the pain experience.

The involvement of cortical areas that are somatotopically organized may also explain the apparent spatial specificity of the habituation effects. For example, numerous studies have implicated area 1 of the somatosensory cortex (S1) in the sensory-discriminative aspect of pain perception (Bingel et al. 2003, Timmermann et al. 2001, Ploner et al. 1999, Kenshalo et al. 1983, 1989, 1991) and its activation, to be strongly correlated with subjective intensity ratings (Timmerman et al. 2001). Moreover, the observed somatotopic representation of S1, as indicated by its nociceptive neurons' small contralateral receptive fields (Kenshalo et al. 2000), allows us to suggest that functional plasticity in areas with such properties may have contributed to the spatially specific habituation effects observed in our study. To distinguish the influence of somatotopy from that of lateralization, training and transfer should be tested at different locations on the same body side.

### *Serial processing of sensory and affective components of pain*

Although Bingel et al. (2003) have recently reported that regions classically involved in pain affect, such as the thalamus, insula and cingulate cortex are activated without any significant contralateral bias, one can postulate a directional relationship between habituation to pain intensity and pain unpleasantness that is consistent with our present findings. If habituation within affect-related cortical regions had taken place independently of any influence coming from the lateral system, it would have generalized following transfer of the stimulus to the opposite arm. Instead, our results, suggest that habituation to pain affect occurred in series with, and following, habituation to intensity features of the noxious stimuli. This view is in accordance with the direction of causation between pain intensity and pain affect established by Rainville et al. (1999) and the serial and parallel pain pathways proposed by Price (2000). In our study, it is plausible that the networks and structures subserving pain affect did not undergo habituation effects per se; the

temporal pattern of pain unpleasantness may have been the direct consequence of habituation to pain intensity, according to this unidirectional relationship between the two. Consequently, and according to our results, the evolution of pain affect would closely follow that of pain intensity, following the latter's temporal and spatial habituation properties.

### ***Habituation to innocuous warmth***

In the innocuous heat condition, the warmth intensity evaluations demonstrated a significant habituation across the first 4 experimental sessions; however, after transfer of the stimulation site on the fifth day, the evaluations of warmth failed to show a significant reversal of habituation, as had been the case for evaluations of the noxious stimuli. Considering the evaluations of warmth closely mirrored the ratings of pain, and showed a strong trend ( $p=0.08$ ) towards returning to pre-habituation values, one cannot conclude that the processes subserving the habituation of warmth perception are entirely different from those that subserve the habituation of pain perception. Our failure to document a significant spatial specificity for habituation of warmth perception may be most parsimoniously explained by the substantial variability that was seen in the ratings of warmth perception, perhaps reflecting the inter-individual differences in the perception of warmth and in the difficulty to rate warmth intensity consistently. Alternatively, innocuous thermal stimuli may, indeed, activate a range of brain areas with a weaker lateralization bias, which could lead to a more generalized habituation effect. Future studies will be required to clarify this issue.

### ***Future directions***

Recent clinical findings have suggested that the organization of primary somatosensory cortex (SI) may serve as a potential link between the perception of chronic pain and the modulation of that pain by psychophysical training. Initial reports indicated that the incidence and severity of phantom limb pain may be

associated with the degree of reorganization within SI evoked by the loss of afferent input from the amputated limb (Flor et al. 1995). Subsequent reports described a reduction of phantom limb pain and a normalization of SI organization following psychophysical training that involved discrimination of innocuous tactile stimuli (Flor et al., 2001). We hypothesize that training in nociceptive discrimination might be more effective as a clinical treatment, since it might more directly relate to plasticity in pain processing pathways, and also because such training with nociceptive stimuli might have the additional benefit of desensitizing subjects to the affective responses and reactions that normally accompany noxious stimulation.

## CONCLUSION

This study investigated habituation to heat pain. Both sensory and affective components of pain showed habituation and it was highly specific to the repeatedly exposed body side. We suggest that the probable plasticity underlying these perceptual changes occurred in brain areas that, if not activated strictly contralaterally, display at least a contralateral bias. We also suggest that habituation to pain unpleasantness is a result of the serial processing of the lateral and medial pain systems. In addition, these results give support to the exploration of noninvasive, medication-free therapies for the relief of pathological pain, through behavioral manipulations aiming directly at the nociceptive system organization.

## Acknowledgements

We express our appreciation to the volunteers for their commitment and reliability, and to Leo Ten Bokum for technical support. Supported by grants from CIHR, NSERC and Quebec FCAR.

## REFERENCES

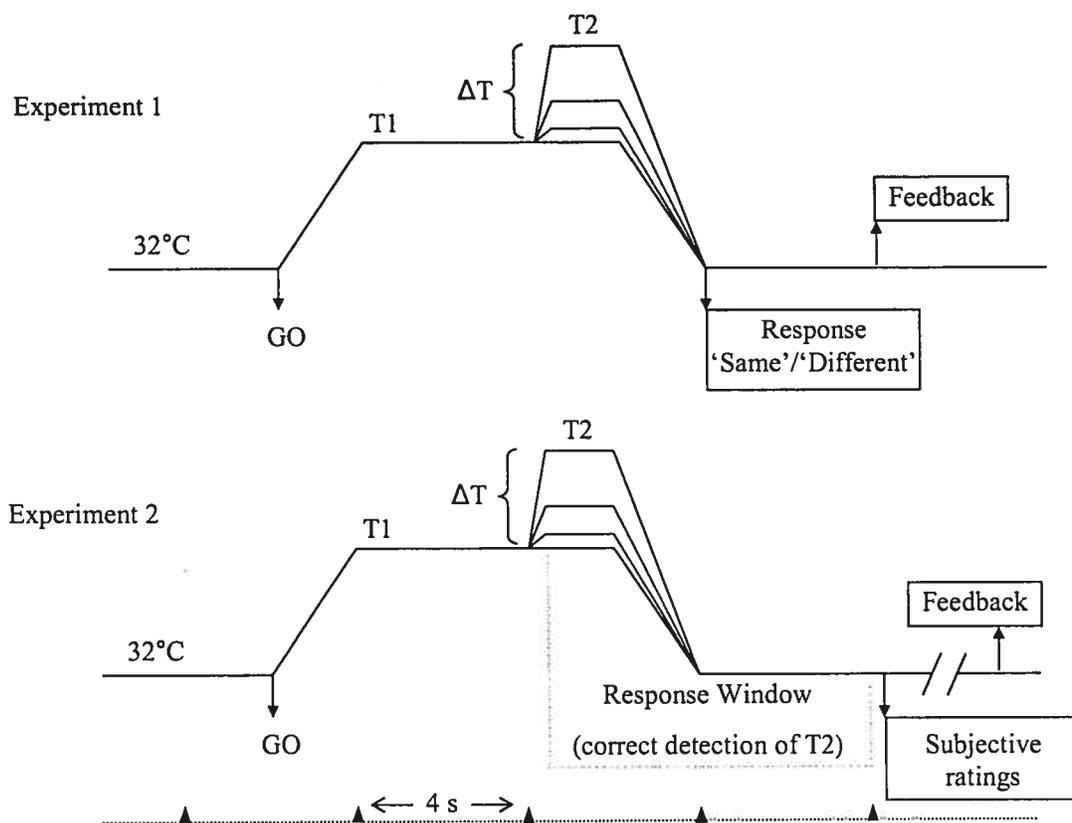
1. Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, Comite AR, Gonzalez RG and Borsook D. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41(5):1044-57, 1999.
2. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C and Buchel C. Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *Neuroimage* 18(3):740-8, 2003.
3. Brown Grier J. Nonparametric indexes for sensitivity and bias: Computing formulas. *Psychol Bull* 75:424-429, 1971.
4. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE and Rosen BR. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17(5):875-87, 1996.
5. Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R and He LF. Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. *J Neurophysiol* 52(1):170-87, 1984.
6. Bushnell MC and Duncan GH. Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? *Exp Brain Res* 78(2):415-8, 1989.
7. Bushnell MC, Duncan GH and Tremblay N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol* 69(3):739-52, 1993.

8. Chudler EH, Anton F, Dubner R and Kenshalo DR Jr. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 63(3):559-69, 1990.
9. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM and Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82(4):1934-43, 1999.
10. Coghill RC, Gilron I and Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 85(6):2602-12, 2001.
11. Coghill RC, McHaffie JG and Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(14):8538-42, 2003.
12. Dalton P. Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chem Senses* 25(4):487-92, 2000. Review.
13. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D and Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73(3):431-45, 1997.
14. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W and Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375(6531):482-4, 1995.
15. Flor H, Denke C, Schaefer M and Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 357(9270):1763-4, 2001.

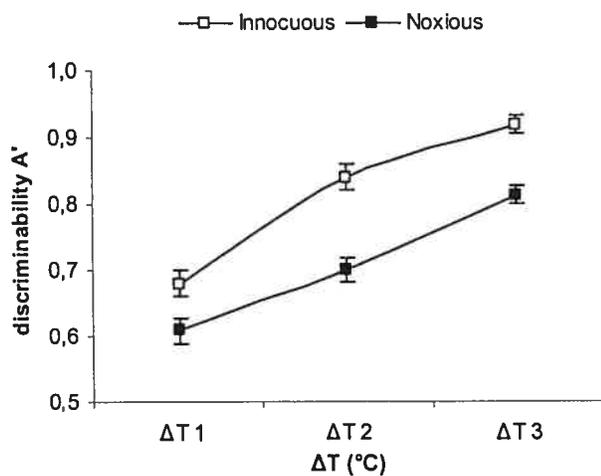
16. Gallez A, Rainville P and Duncan GH. Habituation to heat pain: evidence for somatotopic specificity. *Society for Neuroscience abstracts* 2003.
17. Hollins M, Goble AK, Whitsel BL and Tommerdahl M. Time course and action spectrum of vibrotactile adaptation. *Somatosens Mot Res* 7(2):205-21, 1990.
18. de Jong PJ, Vorage I and van den Hout MA. Counterconditioning in the treatment of spider phobia: effects on disgust, fear and valence. *Behav Res Ther.* 38(11):1055-69, 2000.
19. Kenshalo DR Jr and Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50(6):1479-96, 1983.
20. Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F and Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 454(1-2):378-82, 1988.
21. Kenshalo DR Jr, Anton F and Dubner R. The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and in human. *J Neurophysiol* 62(2):429-36, 1989.
22. Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M and Thomas DA. Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84(2):719-29, 2000.
23. Maltby N, Kirsch I, Mayers M and Allen GJ. Virtual reality exposure therapy for the treatment of fear of flying: a controlled investigation. *J Consult Clin Psychol* 70(5):1112-8, 2002.

24. Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P and Beaugard M. "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 18(2):401-9, 2003.
25. Phan KL, Liberzon I, Welsh RC, Britton JC and Taylor SF. Habituation of rostral anterior cingulate cortex to repeated emotionally salient pictures. *Neuropsychopharmacology* 28(7):1344-50, 2003.
26. Ploner M, Freund HJ and Schnitzler A. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81(1-2):211-4, 1999.
27. Price DD, Hu JW, Dubner R and Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3(1):57-68, 1977.
28. Price DD, McHaffie JG and Stein BE. The psychophysical attributes of heat-induced pain and their relationships to neural mechanisms. *J Cogn Neurosci* 4(1):1-14, 1992.
29. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472):1769-72, 2000.
30. Rainville P, Feine JS, Bushnell MC and Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 9(4):265-77, 1992.
31. Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC and Duncan GH. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82(2):159-71, 1999.

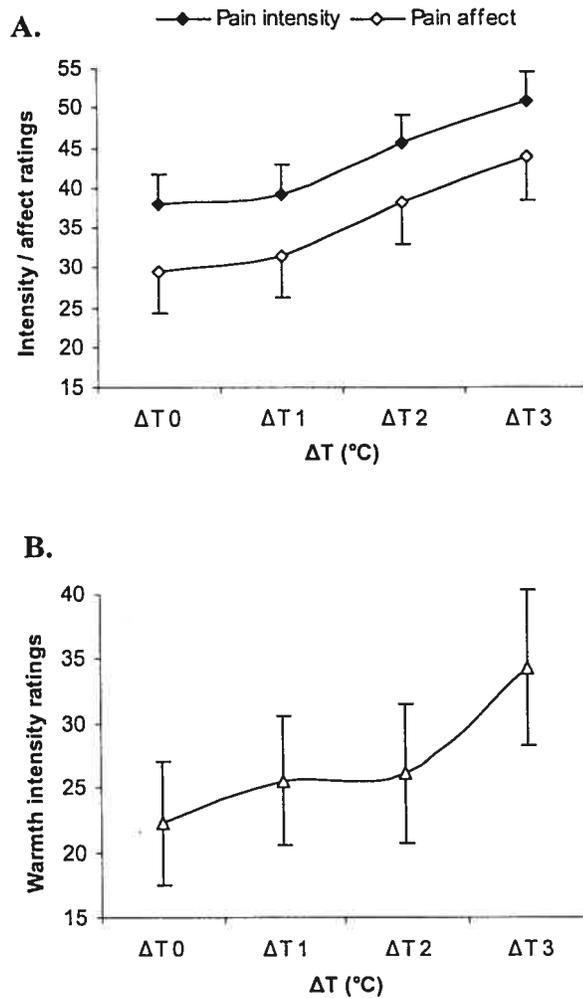
32. Theunissen MJ, Kroeze JH and Schifferstein HN. Method of stimulation, mouth movements, concentration, and viscosity: effects on the degree of taste adaptation. *Percept Psychophys* 62(3):607-14, 2000.
33. Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R and Schnitzler A. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 86(3):1499-503, 2001.
34. Valeriani M, de Tommaso M, Restuccia D, Le Pera D, Guido M, Iannetti GD, Libro G, Truini A, Di Trapani G, Puca F, Tonali P and Cruccu G. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain* 105(1-2):57-64, 2003.
35. Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM and Rauch SL. Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 12(2):379-83, 2001.



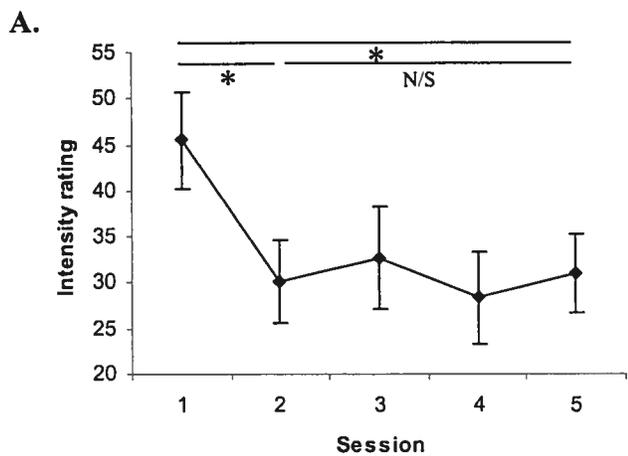
**Figure 1.** Time course of events in the temperature discrimination task for experiments 1 and 2.



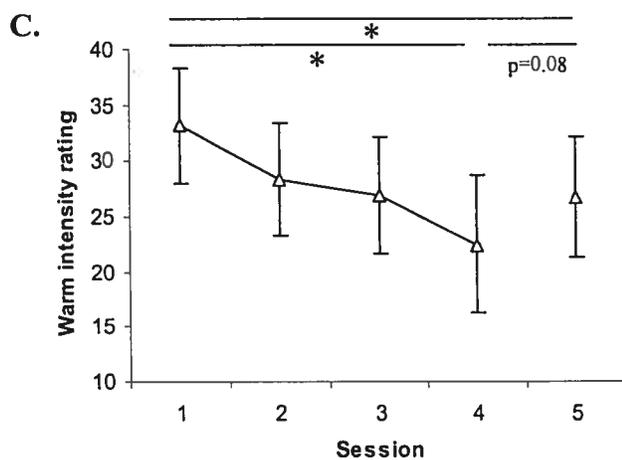
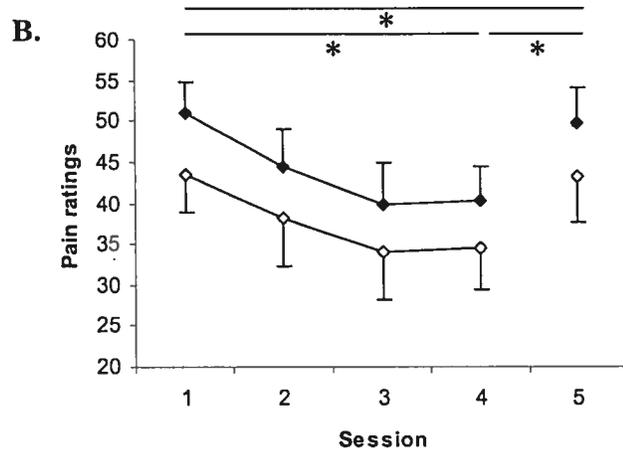
**Figure 2.** Mean ( $\pm$  SEM) discriminability across experiments 1 and 2 for the noxious and innocuous range. Higher  $\Delta T$ s led to higher discriminability ( $F=162.5$ ,  $p<0.001$ ).



**Figure 3.** Mean ( $\pm$  SEM) pain ratings (A; intensity: black diamonds; affect: white diamonds) and warmth intensity (B) for the four different stimulus magnitudes used ( $\Delta T0-3$ ) in experiment 2. Individual trial ratings confirmed that larger  $\Delta T$ 's led to higher warm ( $F=50.2$ ,  $p<0.001$ ) and pain intensity ( $F=70.2$ ,  $p<0.001$ ) and unpleasantness ratings ( $F=70.8$ ,  $p<0.001$ ).



**Figure 4.** Evolution of the mean ( $\pm$  SEM) ratings across five successive sessions. **(A)** pain intensity, experiment 1 (\*:  $p < 0.002$ ; NS :  $p > 0.7$ ) **(B)** pain intensity (black diamonds) and affect (white diamonds) **(C)** warmth intensity. Pain intensity and affect ratings display similar patterns of statistical significance (see table 1 for values).



		Ratings		
Effect		Warmth intensity	Pain intensity	Pain affect
Individual trials in block 1	$\Delta T$	F=50.2, p<0.001*	F=70.4, p<0.001*	F=60.8, p<0.001*
	Session	F=7.4, p=0.001*	F=5.8, p=0.004*	F=2.6, p=0.07
	Transfer	F=2.9, p=0.13	F=13.7, p=0.006*	F=10.9, p=0.01*
	Session * $\Delta T$	N/A	N/A	F=2.33, p=0.01*
Session	Session	F=6.05, p=0.003*	F=6.5, p=0.002*	F=6.0, p=0.003*
	Transfer	t=1.97, p=0.08	t=3.4, p=0.01*	t=2.6, p=0.03*

**Table 1:** Level of statistical significance of the training and transfer effects observed for pain and warm ratings across sessions.  **$\Delta T$  effect:** ANOVA of individual trials in block 1 of all sessions (1 to 5); **Session (training) effect:** ANOVA of all trials averaged across each of sessions 1 to 4; **Transfer effect:** ANOVA/*t*-tests of all trials averaged per session, comparing sessions 4 vs 5.

# RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES

Dans la première expérience, l'intensité douloureuse subjective a diminué au long des cinq séances d'entraînement. Dans l'expérience 2, les évaluations de chaleur et de douleur ont confirmé cet effet d'habituation au cours des 4 premières séances. Suite à la présentation des stimuli sur l'autre avant-bras à la 5<sup>e</sup> séance, les évaluations d'intensité et de désagrément de la douleur ont remonté par rapport à la 4<sup>e</sup> séance, pour rejoindre des valeurs voisines de la séance 1. Cette apparente spécificité spatiale des effets d'habituation dans le registre douloureux ne s'est pas affichée aussi clairement dans le registre indolore puisque les évaluations de chaleur à la 5<sup>e</sup> séance ne se sont pas distinguées de celles données à la 4<sup>e</sup> séance. Les résultats cités ci-dessus sont décrits dans l'article (section précédente). Cette section détaille les analyses et les résultats additionnels décrivant l'évolution de la performance sensori-discriminative.

## Expérience 1

### Performance

#### *Effet de la modalité*

Dans la première expérience, le registre de températures a influencé la performance (Effet simple de la modalité :  $F=24,3$ ,  $p<0,001$ ; effet simple  $\Delta T$ :  $F=94,3$ ,  $p<0,001$ ; interaction modalité\* $\Delta T$ :  $F=32,0$ ,  $p<0,001$ ). Cette différence est surtout observable par un niveau de fausses alarmes plus bas et une pente plus raide dans de registre indolore (figure 4).

#### *Caractéristiques stimulus-réponse*

La figure 4 illustre la performance moyenne de l'ensemble des sujets et pour toutes les séances en fonction du  $\Delta T$  pour les registres douloureux et indolore. Notons que ces courbes désignent le pourcentage de réponses 'différent' (la détection d'un *changement* de température) et qu'elles représentent ainsi le pourcentage d'essais corrects pour les  $\Delta T$  supérieurs à zéro et le pourcentage de fausses alarmes pour  $\Delta T=0^{\circ}\text{C}$ . La performance est différente à chaque  $\Delta T$  (tests t,  $p<0,01$ ) et augmente de façon monotonique, sans effet de plancher ni de plafond. Ce résultat confirme le choix adéquat des  $\Delta T$ , la compréhension de la tâche par les sujets et le lien qui unit la performance à la difficulté de la tâche.

### *Effets de l'entraînement*

La figure 5 illustre les changements de performance au cours des 5 séances d'entraînement pour les deux registres de température. L'amélioration dans la condition douloureuse ne se traduit que par une diminution significative du niveau de fausses alarmes (effet de la séance au  $\Delta T=0^{\circ}\text{C}$ :  $F=4.2$ ,  $p<0.006$ ; autres  $\Delta T$ : n/s; interaction séance\* $\Delta T$ :  $F=2,37$ ,  $p<0,01$ ). L'évolution du niveau des fausses alarmes étant directement liée à celle de la capacité de discrimination ( $A'$ ), la conséquence directe de cet effet est une augmentation de  $A'$  dans le temps (voir ci-dessous). Aucun effet de séance ni d'interaction séance\* $\Delta T$  n'ont été observés dans le registre indolore.

## Capacité de discrimination ( $A'$ )

### *Effet de la modalité*

Le registre de températures a eu un effet sur la capacité de discrimination (effet simple du registre,  $F=61,1$ ,  $p<0,001$ ). Les tests post-hoc révèlent que  $A'$  en fonction du  $\Delta T$  (figure 6) dans la condition indolore est toujours supérieure à  $A'$  dans la condition douloureuse ( $p's<0,001$ ).  $A'$  en fonction de la séance est aussi toujours

supérieure dans la condition indolore ( $p's < 0,03$ ) sauf à la dernière séance où les valeurs de A' des deux conditions se rejoignent pour être statistiquement confondues ( $p=0,4$ ).

### *Caractéristiques stimulus-réponse*

La grandeur du  $\Delta T$  a exercé un effet significatif sur la capacité de discrimination (figure 6), aussi bien dans la gamme de stimuli douloureux (effet simple du  $\Delta T$ :  $F=51,5$ ,  $p < 0,001$ ) que non douloureux ( $F=43,5$ ,  $p < 0,001$ ). L'absence d'interaction condition\* $\Delta T$  ( $p > 0,7$ ) suggère une influence comparable du  $\Delta T$  dans chaque modalité.

### *Effets de l'entraînement*

L'analyse de l'effet du jour sur la mesure de A' informe sur l'influence de l'entraînement sur la capacité discriminative. L'entraînement a eu un effet positif significatif sur A' dans le registre douloureux (effet principal du jour :  $F=4,2$ ,  $p=0,006$ ; interaction  $\Delta T$ \*séance: n/s) (figure 7). Les analyses des effets simples du jour effectuées séparément pour chaque  $\Delta T$  confirment l'amélioration significative de A' aux  $\Delta T$ s=0,3°C ( $F=4,3$ ,  $p < 0,006$ ) et 1,2°C ( $F=3,7$ ,  $p < 0,05$ ) mais pas au  $\Delta T=0,6$ °C ( $p=0,12$ ). Cependant, l'évolution de A' ne subit pas d'effet du jour dans le registre indolore ( $p=0,8$ ), ce qui traduit l'absence d'amélioration de la capacité sensori-discriminative par l'entraînement dans cette modalité.

La valeur de A' à la 5<sup>e</sup> séance a été soustraite à celle de la 1<sup>ère</sup> séance pour donner une mesure nette de l'amélioration de la capacité discriminative, dénommée d'*indice d'apprentissage*. Les analyses de corrélation suggèrent que l'indice d'apprentissage aux petits  $\Delta T$  prédit celui aux plus grands  $\Delta T$  dans chaque registre de températures (CD :  $0,72 < r's < 0,80$ ,  $p's < 0,05$ ; CI :  $\Delta T1$  vs  $\Delta T2$ :  $r=0,60$ ,  $p < 0,05$ ;  $\Delta T2$  vs  $\Delta T3$ :  $r=0,83$ ,  $p < 0,01$ ). Cependant, aucune corrélation n'est observée entre les

deux registres, ce qui souligne la relative indépendance des effets d'apprentissage dans les deux modalités.

### Critère (B'')

#### *Effet de la modalité*

La comparaison, au sein de chaque séance, du critère de décision adopté par les sujets dans les essais douloureux avec celui adopté dans les essais non douloureux indique que ce dernier est systématiquement plus élevé dans la condition non douloureuse (tests *t* de Student:  $p < 0,05$ ). Les sujets auraient donc globalement établi un critère de réponse plus strict dans les essais non douloureux.

#### *Effets de l'entraînement*

Le critère de réponse a subi le même effet du jour que A' dans chaque registre : B'' a répondu à un effet positif du jour dans la gamme de stimuli douloureux (effet simple du jour :  $F=4,2$ ,  $p=0,006$ ) mais pas dans celle des stimuli indolores ( $p=0,8$ ) (figure 8). Le critère est donc devenu plus strict au cours de l'entraînement uniquement dans la condition douloureuse.

### Vitesse de réponse

Les temps de réponse ont été convertis en vitesse de réponse ( $s^{-1}$ ) en calculant leur inverse, et la médiane des vitesses des essais réussis a été calculée pour chaque  $\Delta T$ . L'amplitude du  $\Delta T$  a exercé un effet significatif sur la vitesse de réponse dans les deux modalités (rmANOVA, effet du  $\Delta T$ ; CD :  $F=14,0$ ,  $p < 0,001$ ; CI :  $F=49,4$ ,  $p < 0,001$ ) (figure 9A). L'effet de l'entraînement sur la vitesse de réponse s'est aussi fait sentir dans les deux modalités (effet du jour; CD :  $F=4,6$ ,  $p < 0,004$ ; CI :  $F=3,9$ ,  $p < 0,01$ ) (figure 9B). L'index d'apprentissage (=séance 5 - séance 1) de la vitesse de réponse démontre une forte corrélation inter-modalité ( $r=0,88$ ,  $p < 0,001$ ; figure 10A),

suggérant une évolution parallèle de cette mesure dans les deux gammes de températures. À l'inverse, cette corrélation ne s'observe pas pour l'indice de A' (figure 10B;  $r=-0,13$ ).

## Expérience 2

Les résultats suivants ont été obtenus à partir de 12 sujets. Les deux sujets exclus de l'analyse des évaluations subjectives (voir l'article, Section X et la section Sujet, ci-haut) sont inclus dans les analyses de performance. Leur inclusion ne modifie pas l'allure des résultats énoncés ci-dessous.

### Performance

La performance varie en fonction du  $\Delta T$  dans la gamme de stimuli douloureux (effet du  $\Delta T$ :  $F=146,1$ ,  $p<0,001$ ) et indolores ( $F=104,8$ ,  $p<0,001$ ) (figure 11A), confirmant un degré décroissant de difficulté avec l'augmentation du  $\Delta T$ . L'interaction condition\* $\Delta T$  révèle une différence dans l'influence du  $\Delta T$  sur la performance dans chaque gamme de températures ( $F=19,0$ ,  $p<0,001$ ), mise en évidence par une différence significative de la performance ( $CD>CI$ ) aux  $\Delta T$ s inférieurs ( $\Delta T0$  et  $\Delta T1$ , tests post-hoc de Tukey,  $p<0,001$ ). Les performances aux  $\Delta T$ s supérieurs ( $\Delta T1$  et  $\Delta T2$ ) se confondent ( $p>0,08$ ). Aucun effet significatif d'entraînement ou de transfert n'a été observé (figure 11B).

### Capacité de discrimination (A')

L'amplitude du  $\Delta T$  a influencé la capacité de discrimination (effet du  $\Delta T$ ;  $CD$ :  $F=101,9$ ,  $p<0,001$ ;  $CI$ :  $F=48,6$ ,  $p<0,001$ ; figure 12A). Les trois valeurs de A' sont significativement différentes l'une de l'autre au sein d'une même condition (post-hoc:  $CD$ :  $p's<0,01$ ;  $CI$ :  $p's<0,0001$ ). A' semble avoir évolué différemment selon le  $\Delta T$  dans les deux registres de températures (interaction condition\* $\Delta T$ :  $F=5,2$ ,  $p=0,0017$ ). D'abord confondues au  $\Delta T1$ , les A' se séparent aux  $\Delta T 2$  et 3

(post-hoc :  $CD < CI$ :  $p's < 0,0002$ ). Toutefois, les résultats de performance indiquent que ni l'entraînement ni le transfert n'ont affecté la capacité de discrimination dans cette expérience ( $p's > 0,5$ ; figure 12B).

### Critère (B'')

Le critère de décision des sujets est resté rigoureusement stable dans les conditions CD et CI au cours de l'entraînement et du transfert (effet de séance :  $p > 0,4$ ; figure 13). De façon similaire à la première expérience, le critère était systématiquement plus élevé dans la condition indolore (effet de la condition :  $F=39,2$ ,  $p < 0,001$ ; post hoc :  $p's < 0,05$ ). L'absence d'interaction condition\*séance suggère une évolution temporelle parallèle de cette mesure dans les deux gammes de stimuli ( $p > 0,8$ ).

### Vitesse de réponse

L'absence d'effet de la gamme de températures sur les vitesses de réaction suggère qu'elles ont évolué de façon similaire dans les deux conditions. La vitesse a augmenté avec l'amplitude du  $\Delta T$  dans les deux conditions (effet du  $\Delta T$ ; CD :  $F=11,2$ ,  $p < 0,001$ ; CI :  $F=132,5$ ,  $p < 0,001$ ; figure 14A) mais, contrairement à l'expérience 1, elle est restée assez constante au cours des séances successives dans les deux registres de températures (effet de la séance :  $p's > 0,3$ ; interaction séance\* $\Delta T$ : n/s) (figure 14B).

# DISCUSSION

Les résultats décrits dans l'article démontrent que l'exposition répétée à moyen terme à des stimuli thermiques douloureux et indolores peut induire une habitude à leur intensité subjective et au désagrément causé par la douleur. Cette habitude a donné des signes d'une spécificité spatiale, plus évidente dans la modalité douloureuse qu'indolore. D'autre part, nous avons mis en évidence la possibilité d'un apprentissage sensori-discriminatif dans la perception de stimuli thermiques douloureux. Seule une amélioration dans la vitesse de réponse a été observée dans la perception de températures chaudes indolores. Dans un premier temps seront discutés quelques aspects méthodologiques et l'impact de leur manipulation d'une étude à l'autre. Suivra une discussion des différences intermodales dans l'évolution des variables dépendantes. Enfin, nous aborderons les mécanismes neurophysiologiques spécifiques et non spécifiques candidats à une implication dans l'apprentissage suggéré par nos résultats ainsi que les structures centrales visées par la plasticité fonctionnelle sous-jacente. La discussion sera close par les suggestions de recherche future qu'inspirent les résultats des présentes études.

## **Aspects méthodologiques**

### Choix de la douleur thermique

Diverses méthodes expérimentales de stimulation sont utilisées au cours d'études sur la douleur chez l'humain; les stimuli électriques et mécaniques, l'ischémie, la capsaïcine et les températures froides et chaudes en sont quelques-unes. Le but de cette expérience est de mettre en évidence l'évolution des propriétés sensori-discriminatives; il a été démontré que l'utilisation de températures chaudes suscite des évaluations d'intensité plutôt élevées et des évaluations de désagrément relativement basses (Rainville et al. 1992). De plus, la chaleur permet de produire facilement et rapidement des sensations brèves. Enfin, la capacité de discrimination

thermique dans les gammes de températures chaudes est abondamment documentée dans des études psychophysiques tant chez l'humain que chez le singe et produit des courbes stimulus-réponse robustes et fiables (Price et al. 1992). Ainsi, cette méthode est adaptée pour l'observation des aspects sensori-discriminatifs de la perception douloureuse. L'exécution de la tâche dans la modalité indolore a servi de contrôle pour tous les aspects perceptifs (contact des thermodes sur la peau, chaleur), attentionnels, moteurs et cognitifs non spécifiques à l'accomplissement de la tâche dans la modalité douloureuse.

### Choix des températures

Les niveaux de température du premier (T1) et du second plateau (T2) ont été établis lors d'essais préliminaires. Conformément aux études sur les seuils de douleur thermique (Hardy et al. 1951; McKenna 1958; Neisser 1959), les volontaires témoignaient à 47°C d'une sensation sans équivoque de douleur. Le T1 de la condition douloureuse a été établi à 47,5°C dans les deux expériences.

La sensation nette de chaleur indolore était ressentie aux environs de 38°C. Le T1 de la condition indolore a donc été fixé à 38,5°C dans la première expérience. Toutefois, certains sujets ont rapporté que la sensation produite par T1 était parfois difficile à percevoir. Ceci pourrait être dû à la petite taille de la surface chauffante des thermodes et la répétition des stimuli au cours d'une séance (habituation intra-séance). Cette éventualité est aussi mise en évidence par la comparaison *de visu* des pentes des courbes stimulus-réponse de performance (figure 4). La pente plus raide dans la condition indolore pourrait suggérer que le choix des températures a permis un processus de détection plutôt que celui, plus difficile, de la comparaison des deux températures. En effet, si T1 est parfois difficilement perceptible, la détection des T2 devient plus facile et le niveau de fausses alarmes baisse. C'est sur la base de ces suppositions et pour assurer la sensation de chaleur que le T1 de la seconde expérience a été augmenté à 40°C. L'impact des changements de méthodologie sur les résultats est décrit plus bas.

Bushnell et coll. (1983, 1985) ont établi le seuil de discrimination de stimuli thermiques appliqués sur le visage d'humains et de singes. Chez l'humain, les seuils ( $\Delta T$  détecté dans 75% des essais) était de 0,34°C à 39°C et 0,2°C à 47°C (Bushnell et al. 1983), voisins des seuils rapportés sur la paume de la main par Robinson et coll. (1983) (0,4°C à 38°C et 0,1°C à 47°C) et Handwerker et coll. (1982) (0,4°C à 38°C et 0,3°C à 46°C). Les essais préliminaires nous ont néanmoins fait choisir des  $\Delta T$ s plus grands. À titre comparatif et selon leur définition du seuil, nos courbes stimulus-réponse suggèrent des seuils sensiblement plus élevés : la performance de 75% était atteinte au  $\Delta T=1,6^\circ\text{C}$  à 38,5°C et à un peu moins de 1,2°C à 47,5°C dans la 1<sup>ère</sup> expérience (0,6°C dans la 2<sup>è</sup>). Le  $\Delta T_1$  a été choisi alors que la performance était sous celle du hasard (50%) pour rendre les effets de l'apprentissage plus évidents au cas où ces derniers feraient passer la performance au-dessus du niveau de la chance. Dans les deux expériences et pour les deux gammes de températures, l'augmentation monotone de la performance en fonction du  $\Delta T$  et l'absence d'effet 'plancher' ou de plafonnement de cette dernière valident le choix des  $\Delta T$ s ainsi que celui des intervalles qui les séparent, en plus de confirmer l'attention portée sur les stimuli et la compréhension de la tâche. Le pourcentage de détection aux  $\Delta T$ s 1 et 2 témoigne par ailleurs de la possibilité d'amélioration de la performance par l'apprentissage.

### Présentation des stimuli

Les stimuli T1 et T2 étaient présentés successivement (sans retour à la température de base) et sur le même site. Cela évite la possible contribution de la composante spatiale et réduit l'implication des processus mnésiques à court-terme (Rainville et al. 2004). Ce type de présentation successive de T1 et T2 a été utilisé entre autres par Miron et coll. (1989), Bushnell et coll. (1985, 1993) et Chudler et coll. (1990). Le déroulement de notre tâche isole au mieux l'effet des capacités sensori-discriminatives sur les présents résultats, sans toutefois ignorer que d'autres ressources communes à toutes les modalités seront sollicitées dans la tâche comme les processus attentionnels, décisionnels, stratégiques et moteurs. En principe, les

changements comparables observés dans les modalités douloureuse et indolore peuvent s'expliquer par des modifications dans ces processus mais les changements dans une seule modalité reflètent sans doute des effets sensori-discriminatifs spécifiques.

### Rétroaction

La rétroaction sur la performance fournie à la fin de chaque essai visait à maximiser l'apprentissage en servant de guide. Une absence de rétroaction aurait risqué l'adoption de stratégies inefficaces à tout moment de l'entraînement, ralentissant ainsi ses effets.

### Paramètres spatio-temporels de stimulation : risques d'impact sur la perception

L'application d'un stimulus cutané peut produire deux sensations douloureuses successives. La première douleur, véhiculée dans les fibres nociceptives A $\delta$ , est souvent aiguë, clairement localisable et s'estompe avec la fin du stimulus. Cette sensation provoque une activation brève des neurones spinaux à large gamme dynamique ainsi que 'nociceptive specific', dont une sous-population ne reçoit d'afférences que des fibres A $\delta$ . Une ou deux secondes plus tard apparaît la 2<sup>e</sup> douleur, plus diffuse, lancinante et persistant après la fin du stimulus. Elle est acheminée aux neurones spinaux à large gamme dynamique et 'nociceptive specific' par les fibres polymodales nociceptives C (Price & Dubner 1977a).

Les paramètres spatio-temporels de stimulation choisis dans nos études peuvent avoir eu un impact sur la perception thermique et douloureuse. En effet, l'intervalle inter-stimulus (IIS) et le changement de localisation des stimuli ont démontré leur importante influence sur la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> douleur. La 1<sup>ère</sup> douleur s'atténue si l'IIS est inférieur à 80 secondes sauf si le site de stimulation est déplacé d'un ou deux centimètres. La 2<sup>e</sup> douleur augmente si l'IIS est de moins de 3

secondes, et ce malgré le déplacement (1-2 cm) du site de stimulation (Price et al. 1977b). Selon notre protocole, les stimuli d'un même bloc étaient présentés alternativement sur 2 sites, laissant un IIS d'environ 15 à 20 secondes par site dans les deux expériences. Vu la plus longue durée de nos stimuli douloureux (6 secondes) cet intervalle n'a probablement pas empêché la suppression de la 1<sup>ère</sup> douleur au cours d'un bloc dans les deux expériences mais il aurait été suffisant pour empêcher la sommation de la 2<sup>è</sup> douleur. Il est donc possible que la suppression de la 1<sup>ère</sup> douleur ait affecté les capacités sensori-discriminatives au cours d'un bloc et que la performance ait dépendu davantage des changements produit par T2 dans la deuxième douleur et donc de l'activité des fibres C. Aucune donnée à ce jour n'a encore comparé systématiquement l'influence de la première et la deuxième douleur sur les capacités sensori-discriminatives ni sur l'apprentissage. Enfin, le déplacement des thermodes et l'alternance des blocs douloureux et indolores laissait un repos d'une demi-heure aux deux sites stimulés au cours d'un bloc, permettant donc l'entière restauration des sensations (Beitel & Dubner 1976; Bessou & Perl 1969) entre les blocs de stimuli.

Dans l'expérience 2, le nombre de sites a été réduit à 4 (2 paires) comme dans la méthode utilisée par Rainville et coll. (1992). Cette manœuvre a permis d'éviter la possible variabilité inter-site des sensations, induite par la grande étendue de la surface totale stimulée au cours d'une séance. Quoique cette variabilité n'a pas montré d'effet significatif dans les études préliminaires, cette mesure était avant tout préventive. Malgré cette réduction du nombre de sites stimulés, plus de 6 minutes de repos s'écoulaient pour chaque site entre deux blocs. Ce délai demeure donc suffisant pour prévenir la sensibilisation des fibres C.

## **Différences intermodales**

### La douleur facilite l'action?

Des différences majeures dans l'évolution des variables dépendantes ont été observées entre les modalités douloureuse et indolore. Ces différences se rejoignent pour corroborer une possible caractéristique de la douleur : celle de faciliter l'action en modifiant le critère de décision.

Le niveau des fausses alarmes dans la condition indolore est demeuré inférieur à celui de la condition douloureuse même après avoir augmenté le degré de difficulté de la tâche indolore dans la seconde expérience. Les différences observées ne dépendent donc pas de la difficulté de la tâche au sein d'un même registre. Il subsiste donc une différence fondamentale entre les deux registres dans la tendance à percevoir un signal dans le bruit tel que conceptualisé dans la théorie de détection de signal. La perception douloureuse étant la seule variable qui ne soit pas commune aux deux conditions, il est possible que les réactions autonomiques, émotives et comportementales de fuite qu'elle suscite normalement aient été un facilitateur de l'action (presser le bouton de la souris pour indiquer une détection). Notons néanmoins que cette action était sans conséquence sur la sensation douloureuse puisque le clic du bouton de souris ne mettait pas fin à la stimulation, d'une durée fixe. D'autre part, quoique la douleur accapare et dirige l'attention sur sa qualité, sa localisation et son intensité, il est possible que sa dimension affective ait fait obstacle au recrutement rigoureux des ressources nécessaires à l'accomplissement optimal de la tâche, surtout par l'effet distractif des émotions négatives qu'elle peut provoquer. La conjugaison du possible effet facilitateur sur l'action et du pouvoir distractif des émotions douloureuses pourrait expliquer la tendance à l'obtention d'un taux de fausses alarmes plus élevé que dans la condition indolore. Une observation qualitative répétée chez plusieurs sujets, quoique non systématique, appuie cette hypothèse. Les réponses précoces (pendant T1 plutôt que T2) étaient courantes en début d'entraînement mais n'étaient pas dues à l'incompréhension de la tâche, qui était confirmée verbalement lors de ces essais annulés puis repris. Ainsi, l'effort du sujet de se discipliner à répondre à l'occurrence de T2 représenterait une inhibition de cet effet facilitant.

Dans les deux expériences, les réponses ont été fournies aussi rapidement dans la condition douloureuse qu'indolore. Quoique ce résultat ne soutienne pas l'hypothèse du caractère facilitant de la douleur sur la rapidité de l'action, il n'invalide pas celle d'une facilitation pouvant agir sur le critère de décision en diminuant la sévérité de ce dernier dans les essais douloureux : dans l'expérience 1 et 2, le critère de décision  $B''$  était en effet systématiquement plus permissif dans la condition douloureuse. Ainsi, l'effet d'« amorçage » moteur ou comportemental par la douleur aurait encouragé la production de réponses signalant la détection d'un signal et les sujets auraient produit plus de détections correctes mais aussi plus de fausses alarmes. Cet effet ne modifie pas  $A'$  (si on suppose que les probabilités de détections correctes et de fausses alarmes augmentent dans la même mesure) mais il affecte directement le critère de décision en déplaçant la courbe d'isobiais vers le haut du graphique et vers des valeurs négatives, traduisant son caractère plus permissif.

Il faut reconnaître que cet effet d'« amorçage comportemental » trouve une justification moins alambiquée dans une tâche de type Go–NoGo comme celle de l'expérience 2, où l'issue de la décision s'exprime de façon plus primaire, à savoir la présence ou l'absence de réponse motrice. Dans l'expérience 1, l'une ou l'autre réponse impliquait une réponse motrice. L'observation dans ce type de tâche d'un critère tout aussi permissif lors des essais douloureux desservirait autant la présente hypothèse d'effet facilitant de la douleur par amorçage comportemental si la définition du terme « amorçage » pouvait dépasser le niveau moteur et s'étendre au processus décisionnel. Ce dernier est essentiellement le même dans les deux protocoles, seul est différent le niveau de complexité dans la façon d'exprimer cette décision.

### Apprentissage sensori-discriminatif

Dans l'expérience 1,  $A'$  et  $B''$  se sont améliorés dans la gamme de stimuli douloureux mais pas dans celle des stimuli indolores. Dans l'expérience 2, les

changements aux paramètres de stimulation dans le registre indolore ont atténué la supériorité que ce dernier affichait dans les courbes stimulus-réponse de l'indice de discrimination  $A'$ , sans toutefois suffire à l'éliminer complètement. Il demeure qu'aucune courbe stimulus-réponse ne présentait de signes de plafonnement ou d'effet plancher. Les conditions étant propices à l'apprentissage, il n'est donc pas clair que ces différences puissent en expliquer l'absence dans la gamme de températures indolores. L'apprentissage dépendrait alors de processus ou stratégies qui sont spécifiques à chaque modalité et sensibles à des paramètres d'entraînement différents. Les modifications aux paramètres de stimulation du registre indolore dans l'expérience 2 ne les ont pas mis en évidence.

### **Mécanismes neuronaux impliqués dans l'apprentissage sensori-discriminatif de la douleur**

Les résultats de l'expérience 1 démontrent la possibilité d'un apprentissage menant à l'amélioration de l'aptitude à discriminer de petits écarts dans l'amplitude de stimuli thermiques douloureux. La section suivante propose que cette amélioration est le reflet d'une meilleure résolution du signal neuronal, aussi bien en amplitude que dans le temps.

L'analyse de la performance au cours de l'entraînement dans l'expérience 1 ne révèle pas d'amélioration pour les  $\Delta T$ s supérieurs à  $0^{\circ}\text{C}$ . L'unique évolution significative de la performance se retrouve dans une diminution de la production de fausses alarmes. C'est cette unique réduction qui a valu une augmentation de  $A'$  pour tous les  $\Delta T$ s, cette dernière, calculée selon les formules de la théorie de détection de signal, illustrant précisément cette étroite relation entre les taux de détections correctes et de fausses alarmes (voir méthodologie). Rappelons qu'une fausse alarme est la production d'une réponse positive d'après une information perceptive qui s'avère n'être que du bruit. La capacité de discrimination pourrait dépendre du patron spatio-temporel de décharge des populations neuronales associées avec la perception du stimulus. Les enregistrements de populations de neurones dans S1 chez des singes

soumis à l'entraînement à une tâche de discrimination tactile de fréquences ont démontré un changement des patrons spatio-temporels de réponse avec l'entraînement. L'amélioration de la performance était fortement corrélée à une réduction de la latence et de la durée («temporal sharpening») de la décharge ainsi qu'à une augmentation de son amplitude (Recanzone et al. 1992c). Ces phénomènes, causant une diminution de la variance dans la représentation de chaque stimulus dans le temps, suggèrent ainsi une meilleure résolution du signal neuronal évoqué par le stimulus, autant dans le temps qu'en amplitude. Cette résolution améliorée serait le résultat d'une meilleure synchronisation des réponses de la population neuronale, renforçant à son tour l'efficacité synaptique. Dans notre étude, c'est la « propreté » du signal, consécutive à l'entraînement, qui aurait été garante d'une meilleure distinction dans le temps de T1 et T2. Les signaux neuronaux produits par T1 et T2 se seraient ainsi progressivement distingués l'un de l'autre, à mesure qu'ils sont débarrassés de la confusion due au chevauchement des patrons de décharge. Toutefois, ces interprétations, défendant en partie l'augmentation de la performance par la diminution du bruit et des fausses alarmes, devraient aussi produire une augmentation de la performance aux  $\Delta T$ s supérieurs à  $0^\circ\text{C}$  par la représentation simplement plus fidèle de l'intensité du stimulus. Pour des raisons inconnues, nos résultats ne concordent pas avec ce deuxième raisonnement. Par contre, ces propositions justifient un apprentissage par un ajustement à la hausse du critère de décision à mesure que le bruit est atténué et/ou que la résolution du signal neuronal s'améliore.

Les propos de Recanzone et coll. sur la diminution de la variabilité de la réponse à un stimulus ainsi que nos interprétations sur la résolution du signal et la réduction du bruit sont tenus en termes variés dans quelques autres études sur l'apprentissage sensoriel dans d'autres modalités : Zohary et coll. (système visuel, 1994) proposent que l'amélioration résulte de changements de la réponse neuronale ou d'une régression dans la variabilité de la réponse. Dans une tâche de discrimination de fréquences tonales, Menning et coll. (2000) ont observé une augmentation de la force du signal, qu'ils pensent être le reflet d'une augmentation

de l'activité des neurones sollicités ou d'une décharge mieux synchronisée. Dans une tâche de discrimination visuelle d'orientation, Doshier & Lu (1998) proposent que l'apprentissage découle d'une combinaison de l'exclusion du bruit externe par la diminution de la contribution des populations neuronales n'étant pas sollicitées de façon maximale par le stimulus, et de la réduction du bruit interne par le « renforcement » additionnel du signal issu des populations neuronales les plus représentatives. La baisse du bruit au cours de l'apprentissage ne fait pas l'unanimité, les résultats de Gold et coll. (1999) dans une tâche d'apprentissage de reconnaissance de visages ne mettant en évidence qu'une augmentation du signal (en termes de quantité d'information pertinente extraite du stimulus et dont les manifestations au niveau neuronal sont inconnues) mais pas de réduction du bruit.

Schiltz et coll. (1999) ont observé une diminution par l'entraînement de l'activation des aires visuelles impliquées dans une tâche de discrimination d'orientation de motifs. Ils proposent qu'elle pourrait refléter la baisse du nombre de neurones sollicités par une orientation donnée ou la diminution de la décharge moyenne des neurones sollicités, notamment par la baisse de la charge attentionnelle requise par la tâche. Jäncke et coll. (2001) ont aussi observé des diminutions d'activation du cortex auditif lors de l'amélioration à une tâche de discrimination auditive. Ce résultat concorde selon eux avec la notion de *fast learning* : le cerveau « chercherait » et sélectionnerait au cours de l'entraînement précoce les populations neuronales qui représentent le stimulus tonal de façon unie et synchronisée. Une fois ces dernières ciblées, l'activation neuronale s'avère diminuée mais plus focalisée. Quoiqu'il en soit, une atténuation de l'activation conjointe à une augmentation de la capacité de discrimination suppose une plus grande proportion d'information représentative du stimulus et une baisse de la probabilité du bruit.

### Régions cérébrales ciblées par la plasticité fonctionnelle liée à l'apprentissage

Les résultats de Recanzone et coll. ci-dessus mentionnés et ceux de Flor et coll. (2001) pointent vers une influence nette de l'entraînement sensori-discriminatif sur le patron d'activation de S1. Il est en effet plausible d'observer cette plasticité dans une ou plusieurs structures du système latéral, ces dernières étant composées des populations neuronales aux propriétés sensori-discriminatives les plus robustes. L'activité dans les structures de ce système demeure l'outil de référence des processus supérieurs décisionnels sensori-perceptifs. Nous suggérons donc que les changements pouvant être observés dans d'autres régions concernées par ces processus décisionnels sont une conséquence de la plasticité initiale dans le système latéral. Ainsi, les changements dans les patrons d'activation suggérés ci-dessus expliqueraient bien l'amélioration de la capacité sensori-discriminative observée dans l'expérience 1 si des zones cérébrales participant à la discrimination thermique douloureuse, comme les noyaux thalamiques latéraux, S1 ou S2, en étaient le siège. Notons qu'une réorganisation corticale pourrait être la répercussion passive d'une plasticité à des niveaux inférieurs du système nociceptif.

### **Mécanismes d'habituation**

La spécificité spatiale de l'habituation élimine la possibilité que l'habituation aux stimuli douloureux soit la conséquence de leur caractère prévisible. Il a été démontré que le caractère prévisible d'un stimulus douloureux familier diminue l'activité évoquée du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal ventromédian (Hiseh 1999). Si l'exposition répétée avait modifié les processus d'anticipation en familiarisant les sujets à la tâche et aux stimuli douloureux, on pourrait s'attendre à ce que cette familiarisation affecte dans la même mesure la perception douloureuse sur différents sites du corps, supposition qui n'est pas soutenue par l'augmentation des évaluations de douleur après stimulation du bras controlatéral à la 5<sup>e</sup> séance.

Des diminutions d'activation pourraient aussi accommoder l'émission d'hypothèses sur les mécanismes responsables de l'habituation à l'intensité et au désagrément de la douleur dans les deux expériences. Rappelons en effet que

plusieurs études ont constaté la relation positive qui unit le niveau d'activité corticale et l'intensité subjective de la douleur (voir l'introduction). Ainsi, l'entraînement aurait induit une atténuation de la fréquence de décharge ou du nombre de neurones sollicités, menant à une habituation aux sensations douloureuses (la discussion de l'article traite des régions cérébrales ciblées par cet effet d'habituation). De façon concomitante, une amélioration de la résolution temporelle de l'activité neuronale liée au stimulus ainsi qu'une régression de l'activité parasite auraient contribué à l'amélioration de la performance sensori-discriminative. Mentionnons qu'il serait hasardeux d'avancer que l'apprentissage sensori-discriminatif et l'habituation à la douleur partagent simultanément l'effet de ces deux mécanismes puisque le couplage de l'amélioration sensori-discriminative et de l'habituation n'a été statistiquement confirmé dans aucune des deux expériences. De plus, la prudence s'impose dans les précédentes suppositions : si l'habituation aux sensations indolores et douloureuses reflète une réduction des réponses neuronales liées à la perception de la température et de la douleur (voir la discussion de l'article ci-joint), cette réduction devrait poser obstacle à la capacité sensori-discriminative puisque plus l'intensité de la chaleur diminue, plus la capacité de discrimination diminue (Bushnell et al. 1983; Dubner et al. 1986). Dans l'expérience 1, l'habituation ne s'est pas accompagnée d'une baisse de la capacité discriminative, bien au contraire; toutes les mesures (performance, A' et B'') ont démontré une amélioration malgré l'habituation. Dans l'expérience 2, la performance est demeurée stable en présence d'une habituation. Ces dissociations suggèrent que l'habituation renvoie à l'engagement de processus distincts de (et pouvant s'ajouter à) ceux qui causent les changements des capacités sensori-discriminatives. Dans l'expérience 1, l'augmentation de la résolution du signal, traduite par une meilleure capacité de discrimination, aurait été suffisante pour dépasser les effets négatifs de la diminution de la fréquence de décharge sous-jacente à l'habituation pour produire une hausse graduelle de la capacité sensori-discriminative. À l'inverse, dans l'expérience 2, l'augmentation de la résolution temporelle du signal sensoriel n'aurait été que tout juste suffisante pour compenser les effets de l'habituation, ne menant qu'à un maintien de la performance au cours des séances.

## Apprentissage non-spécifique

Les comparaisons de  $A'$  et des vitesses de réponse dans les deux expériences permettent de questionner la spécificité des mécanismes dont cette dernière mesure témoigne. De plus, l'impact des modifications entre les deux expériences dans les paramètres de réponse a soulevé d'intéressantes interrogations sur les conditions à réunir pour observer un apprentissage.

Dans l'expérience 1, la vitesse de réponse a augmenté de façon parallèle et statistiquement confondue dans les deux gammes de températures. Par contre,  $A'$  ne s'est améliorée que dans la condition douloureuse. Ce découplage dans les conditions d'évolution de la vitesse et de la capacité sensori-discriminative laisse croire que l'augmentation de la rapidité de réponse traduit plus volontiers une accélération des processus (moteurs ou décisionnels) *non spécifiques* à la modalité, plutôt qu'un apprentissage sensori-discriminatif.

C'est dans un effort de rendre les vitesses de réponse représentatives des processus sensori-discriminatifs spécifiques que les paramètres de réponse ont été modifiés dans l'expérience 2 : les volontaires ont été priés de répondre dès (et exclusivement si) qu'ils détectaient le  $\Delta T$  au lieu d'attendre le retour de la température à la ligne de base à la fin du stimulus. Dans la 1<sup>ère</sup> expérience, la fenêtre de réponse s'étirait sur 4 secondes *après* le retour à la température de base, forçant un délai d'attente après la prise de décision et rendant les sujets capables de diriger toute leur attention dans la production d'une réponse rapide dès l'affichage de l'instruction. (Ce raisonnement explique d'ailleurs la différence dans l'ordre de grandeur de la vitesse de réponse entre les deux études (figures 8 et 14)). Au départ du chronomètre, une majorité des processus de sensori-discrimination et de décision avaient donc déjà été recrutés et les réponses tardives illustraient les cas extrêmes d'indécision, rendant confuse l'interprétation des vitesses de réponse. Dans l'expérience 2, les volontaires subissaient une pression du temps pour répondre.

Notons toutefois que les directives de l'expérimentateur, demandant de répondre dès que le  $\Delta T$  était ressenti, n'insistaient pas sur la rapidité de la réponse et surtout pas au détriment de la performance. L'enregistrement des vitesses de réponse par cette méthode devait donc en clarifier la signification car elles refléteraient davantage l'implication spontanée des mécanismes sensori-discriminatifs que les présentes études cherchent à isoler.

La modification des paramètres de réponse est le seul changement majeur apporté à la tâche dans l'expérience 2. Il est possible que cette manipulation soit responsable de l'absence d'apprentissage sensori-discriminatif dans cette étude. La conséquence de la pression du temps dans un essai est que le processus comparatif s'opère et une réponse motrice est émise alors que T2 n'est pas encore revenu à la ligne de base, donc sans l'accès à la dernière portion du signal neuronal. La pression du temps n'aurait donc pas laissé de latitude aux délibérations, causant un plafonnement dans la vitesse et dans l'amélioration des mécanismes décisionnels. Ce blocage dans ce traitement non spécifique pourrait expliquer l'absence d'amélioration dans nos mesures de capacité sensori-discriminative. Pourtant, ni les résultats de Recanzone et coll. (qui démontrent un apprentissage sensori-discriminatif malgré des paramètres de réponse semblables aux nôtres) ni les mécanismes d'apprentissage (augmentation de la résolution et diminution du bruit du signal) qu'ils proposent n'expliquent une absence complète d'apprentissage discriminatif dans l'expérience 2. Il demeure donc possible que la pression du temps n'aurait pas tout à fait bloqué l'amélioration mais l'aurait ralentie au point de la rendre invisible dans le cadre des 5 séances d'entraînement.

La corrélation entre l'augmentation de A' et de la vitesse ne s'est pas révélée systématique dans les deux expériences et les deux modalités. Malgré des courbes stimulus-réponse qui attestent formellement de la validité des vitesses de réponse comme indicateur de la difficulté d'une tâche, on constate donc la difficulté d'en faire un prédicateur fidèle de l'amélioration sensori-discriminative. Cette mesure n'est peut-être pas adéquate puisque l'apprentissage peut s'observer à d'autres

niveaux : une variation dans le critère de décision, qui représente à elle seule une forme d'apprentissage, peut avoir lieu sans se répercuter dans la vitesse de la réponse.

### **Futurs objectifs de recherche**

Les présentes études psychophysiques ont confirmé la possibilité d'un apprentissage sensori-discriminatif à long terme dans la modalité douloureuse ainsi que l'habituation à la douleur. Les questions et hypothèses soulevées au cours de ce projet justifient la poursuite d'autres expériences. L'application en imagerie du protocole de l'expérience 1, enrichi des paramètres d'évaluation subjective de l'expérience 2, permettra de tester les hypothèses sur la nature des mécanismes d'apprentissage et d'habituation et sur les régions cérébrales qu'ils ciblent. D'autres études psychophysiques devront précéder l'imagerie pour répondre aux interrogations sur la spécificité spatiale de l'apprentissage sensori-discriminatif. L'étude plus approfondie de cette spécificité devrait tester l'effet de somatotopie sur l'apprentissage et l'habituation en ne testant plus l'effet de transfert d'un bras à l'autre mais bien entre diverses régions d'un même membre. Ces résultats pourraient préciser les hypothèses sur les structures cérébrales visées par la plasticité fonctionnelle correspondante. De plus, la prétention d'avoir démontré un apprentissage sensori-discriminatif et une habituation à long terme aux stimuli douloureux devrait être honorée par l'étude de la persistance dans le temps des effets d'apprentissage en évaluant la capacité de discrimination des volontaires plusieurs mois après leur entraînement. Enfin, l'objectif à longue échéance de ces études étant que les effets d'apprentissage ou d'habituation profitent à l'effort clinique de soulager la douleur, il reste à tester la valeur thérapeutique d'une intervention au sein même du système nociceptif, par l'entraînement *dans la modalité douloureuse*, chez des patients atteints de douleur chronique ou fantôme.

## CONCLUSION

Ces deux études ont montré que l'expérience avec des stimuli thermiques indolores et douloureux peut modifier leur perception et induire des changements sensori-discriminatifs qui révèlent l'existence de mécanismes de plasticité neuronale, ou du moins fonctionnelle, au sein du système nociceptif. Nous proposons que l'amélioration sensori-discriminative est le reflet d'une meilleure résolution du signal neuronal, aussi bien en amplitude que dans le temps. L'habituation à la douleur exprimerait une atténuation de la fréquence de décharge ou du nombre de neurones sollicités, qui ne toucherait que les populations représentant la zone cutanée entraînée. Vu le nombre de processus cognitifs engagés dans une tâche de discrimination, ces changements ne sont peut-être pas limités aux mécanismes spécifiques à la discrimination ou à la perception des températures. Néanmoins, les différences observées entre les registres douloureux et non-douloureux appuient l'hypothèse que l'entraînement affecte des populations neuronales au moins en partie distinctes. Si la psychophysique ne nous laisse pas nous prononcer avec plus de certitude sur la nature de cette plasticité, nos paramètres d'expérimentation nous ont permis d'esquisser les grands traits de ses propriétés spatio-temporelles et de faire quelques prévisions sur les structures cérébrales qu'elle vise.

Certaines questions demeurent sans réponse quant aux paramètres de stimulation conditionnels à l'observation de signes psychophysiques d'une plasticité fonctionnelle. Toutefois, les présentes études suggèrent que la plasticité fonctionnelle peut avoir lieu chez des sujets normaux et qu'elle est malléable par l'expérience. Elles encouragent donc la poursuite de la recherche car elles rappellent une fois de plus le formidable potentiel d'exploitation que recèle ce phénomène, notamment en milieu clinique où l'adoption de stratégies thérapeutiques anti-douleur plus efficaces et moins débilantes que la médication (Flor 2000) se fait attendre... douloureusement.

FIGURES

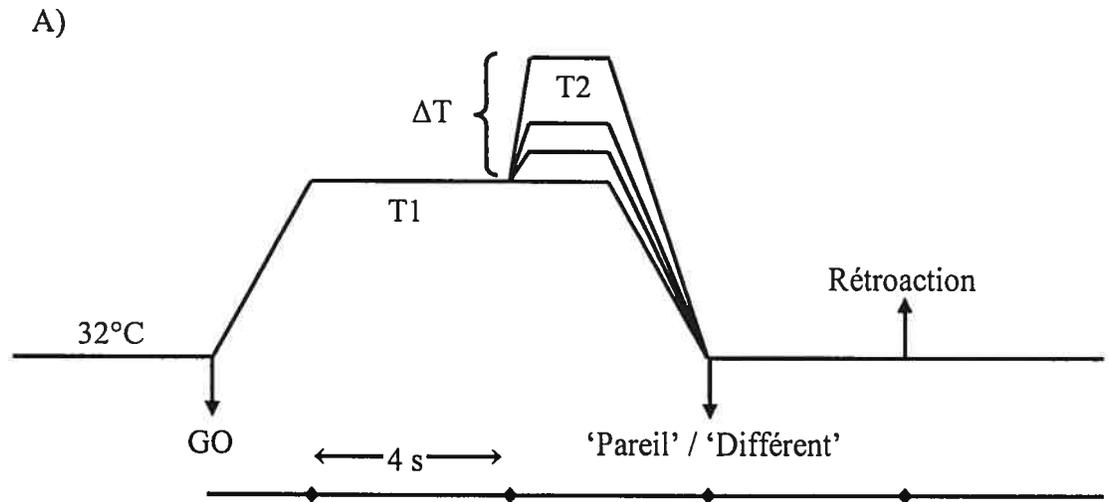


Figure 1. Événements et déroulement temporel d'un essai (Expérience 1).

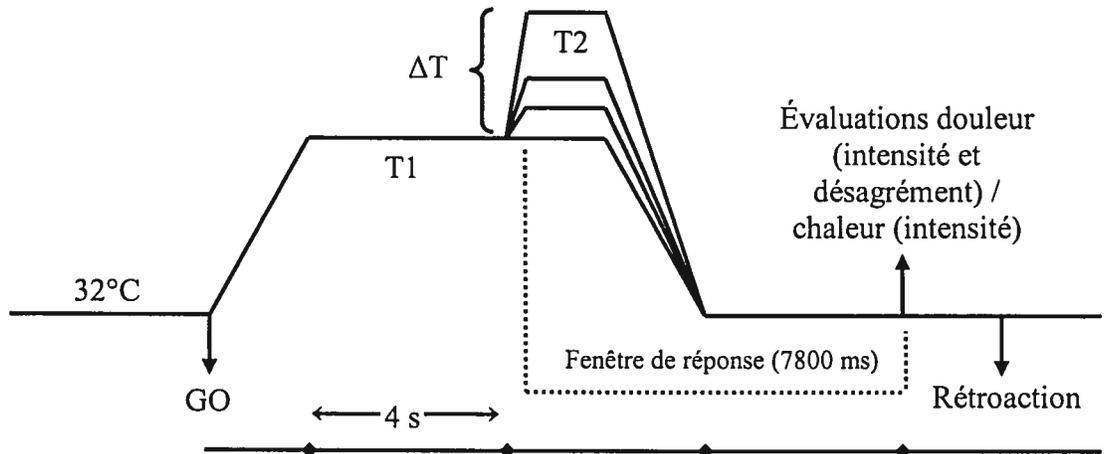
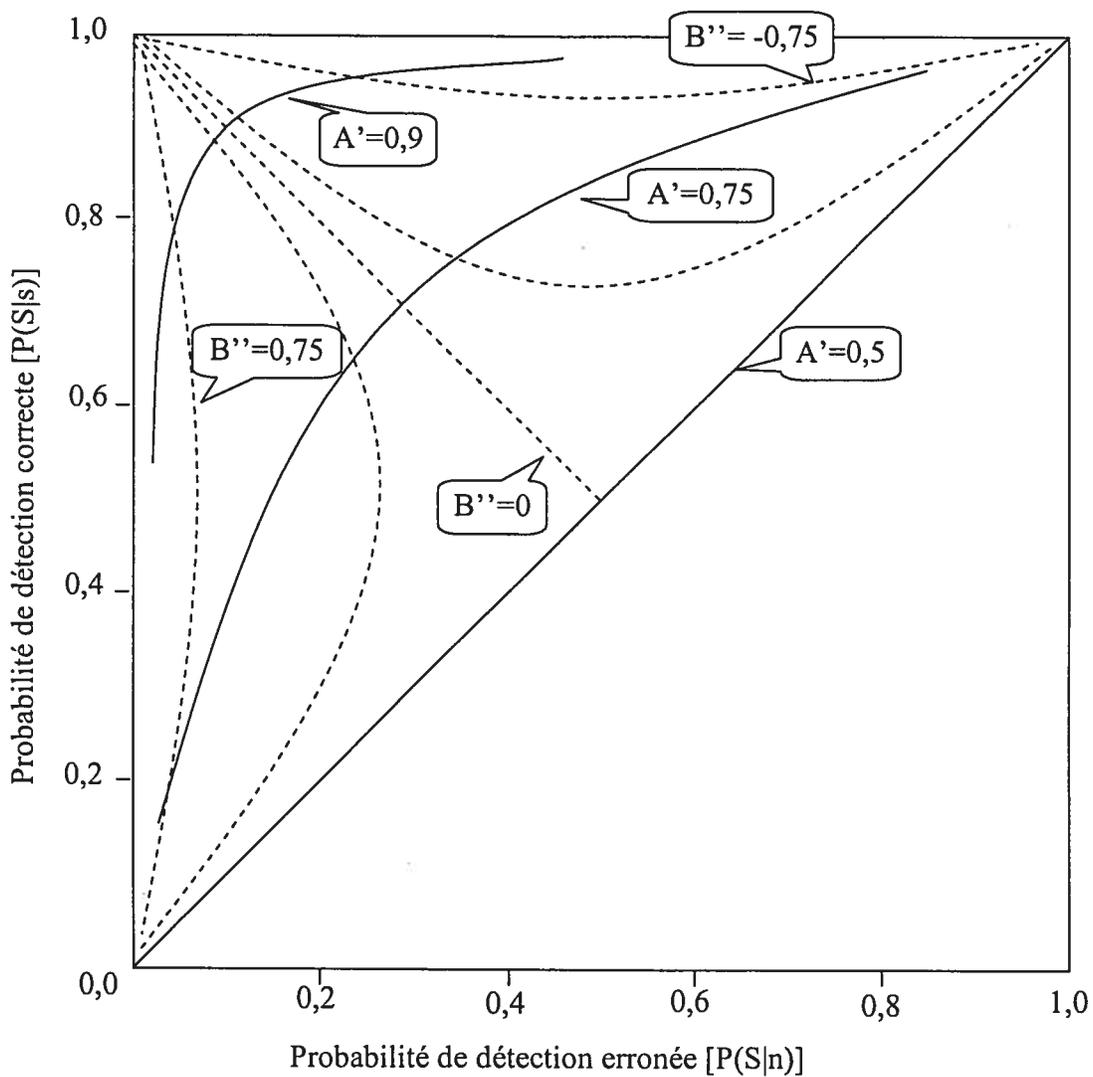


Figure 2. Événements et déroulement temporel d'un essai (Expérience 2)



**Figure 3.** Courbe ROC ('Receiver Operating Curve'). Les courbes au trait plein illustrent diverses valeurs de la capacité de discrimination ( $A'$ ). Les courbes au trait interrompu représentent diverses valeurs de critère ( $B''$ )

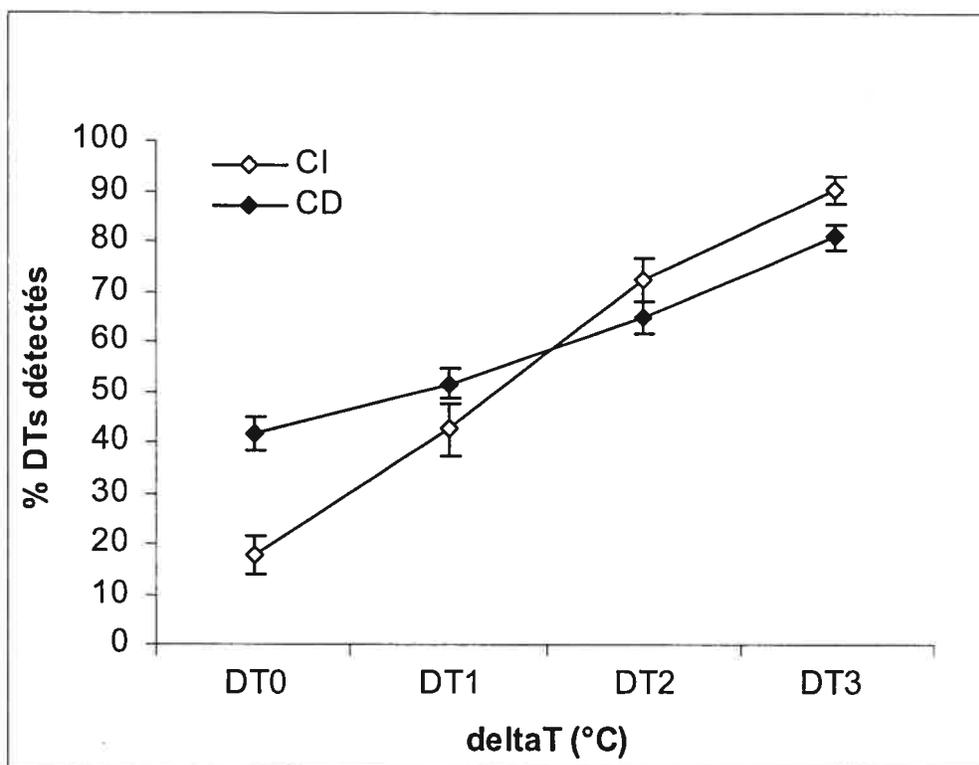
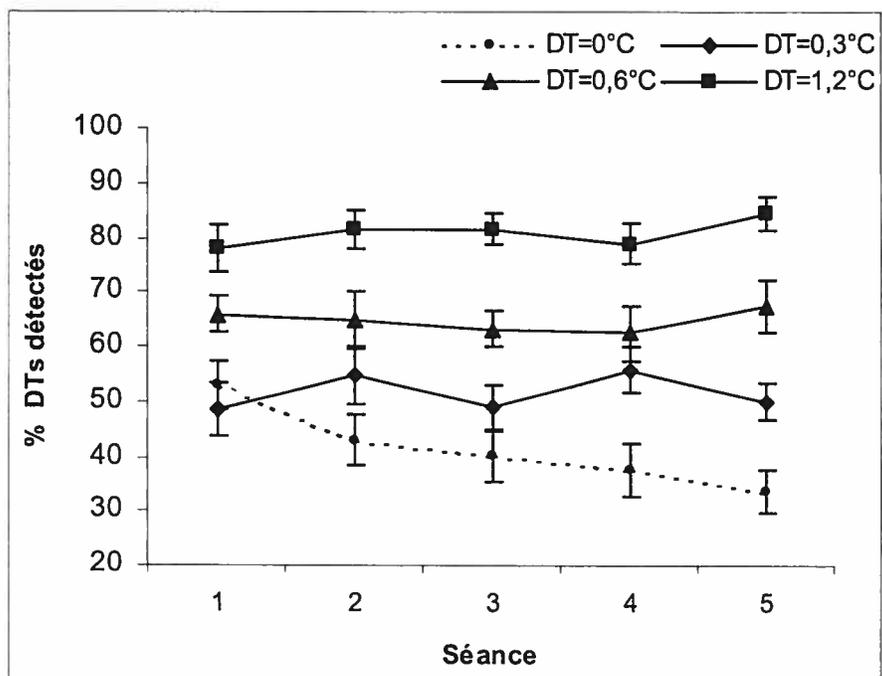
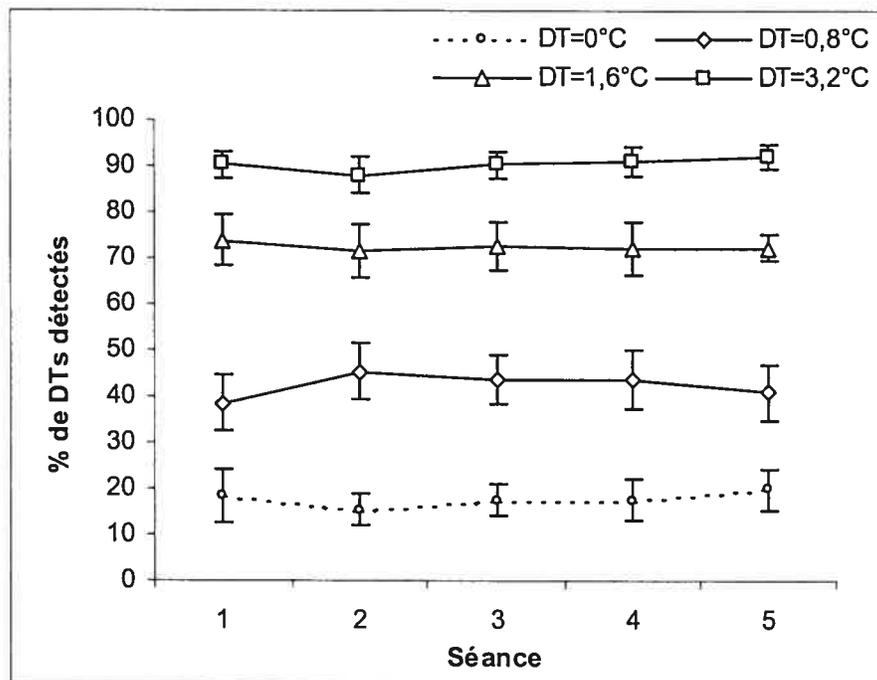


Figure 4. Performance en fonction du  $\Delta T$  dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI) (Expérience 1). Le pourcentage de  $\Delta T$ s détectés au  $\Delta T_0$  ( $=0^\circ\text{C}$ ) correspond au pourcentage de *fausses alarmes*.

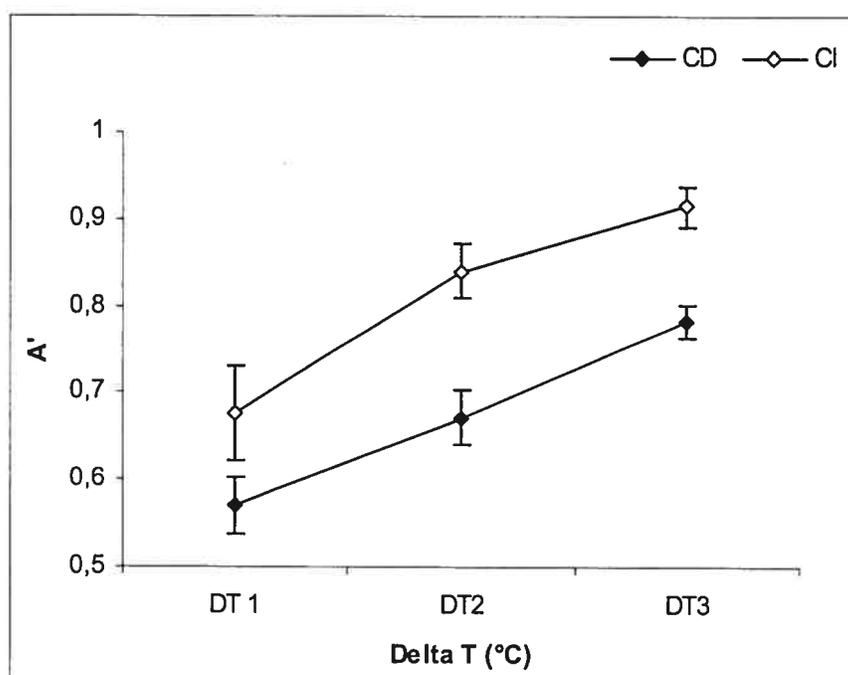
A)



B)

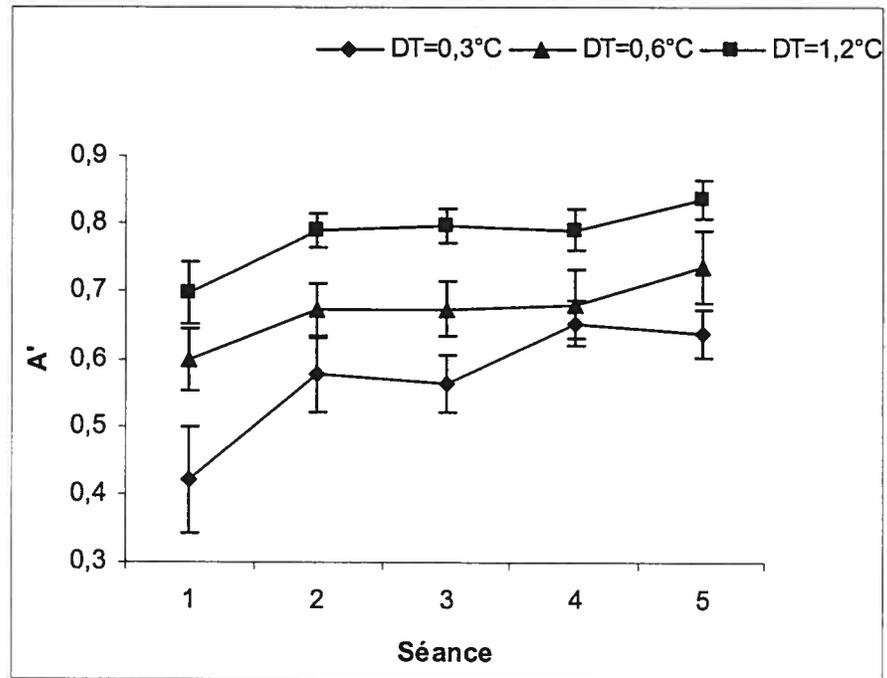


**Figure 5.** Évolution, pour chaque  $\Delta T$ , de la performance au cours des séances dans la condition douloureuse (A) et indolore (B) (Expérience 1). Le pourcentage de  $\Delta T$ s détectés au  $\Delta T_0 (=0^\circ\text{C})$  correspond au pourcentage de *fausses alarmes*.

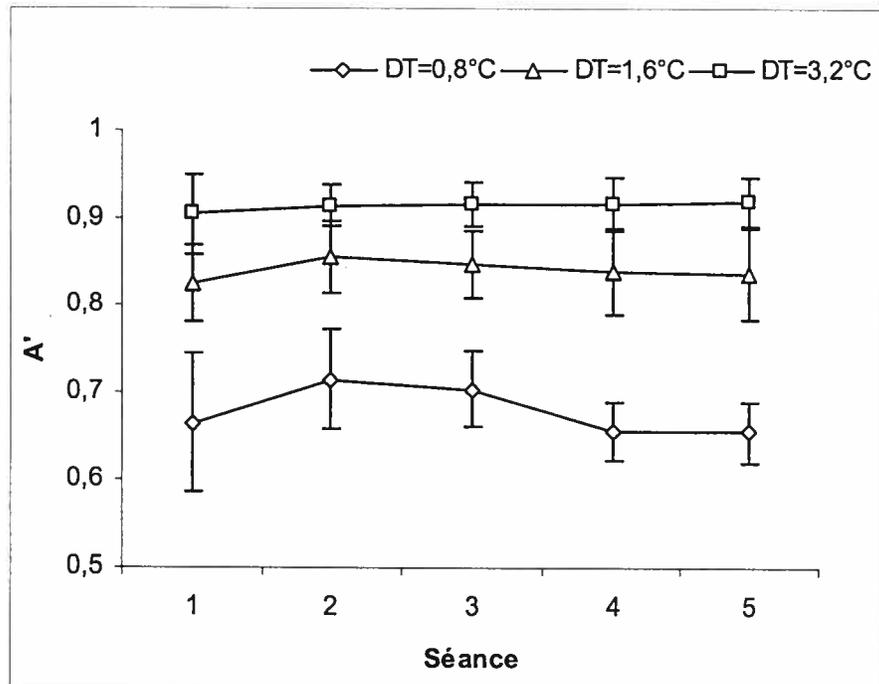


**Figure 6.** Capacité de discrimination en fonction du  $\Delta T$  dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 1)

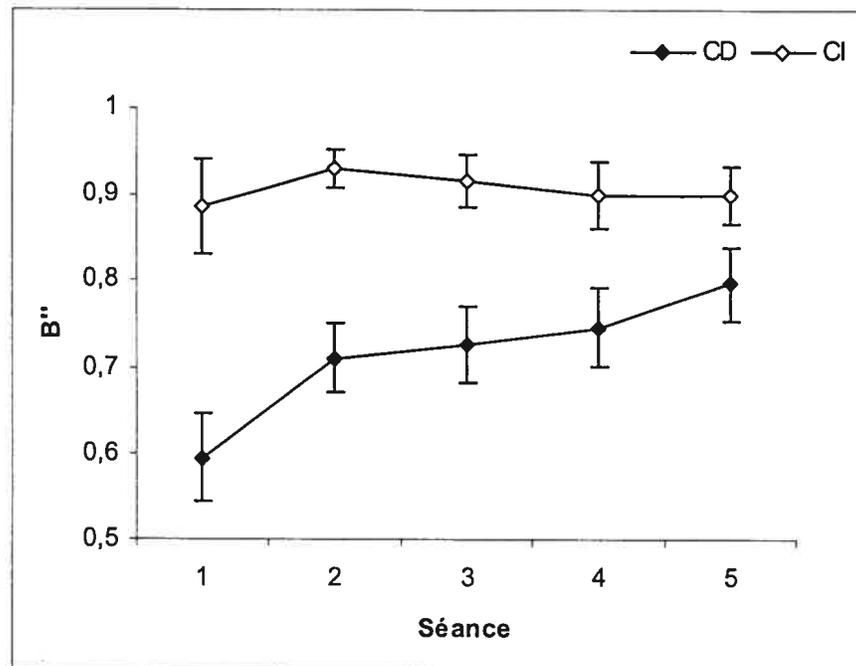
A)



B)

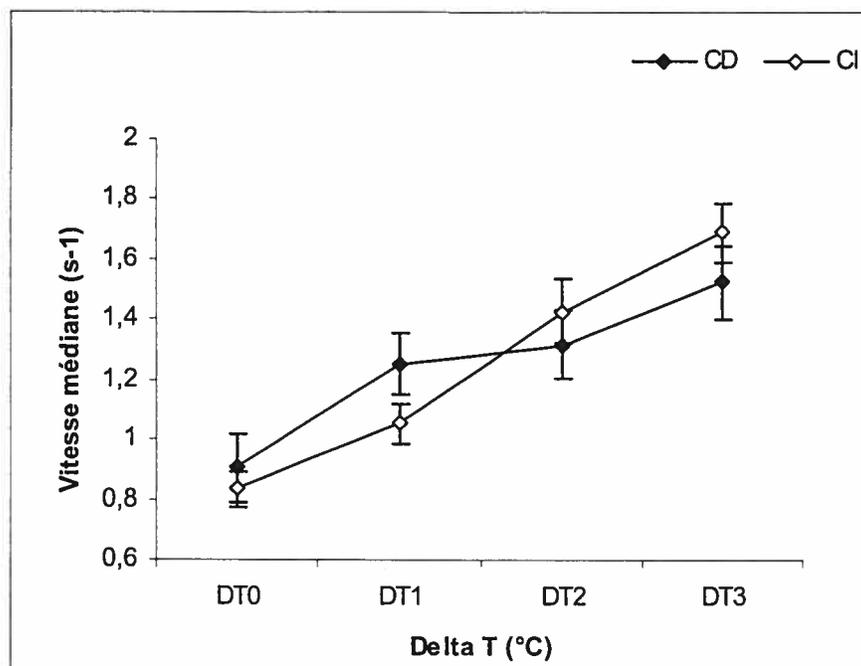


**Figure 7.** Évolution, pour chaque  $\Delta T$ , de la capacité de discrimination ( $A'$ ) au cours des séances dans les condition douloureuse (A) et indolore (B). (Expérience 1)

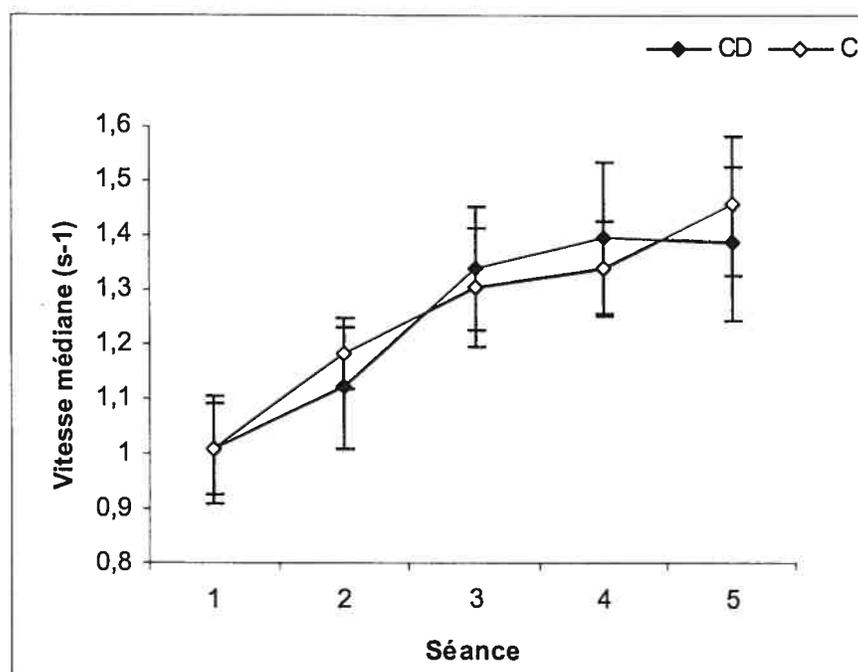


**Figure 8.** Évolution au cours des séances du critère de décision ( $B''$ ) dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 1)

A)

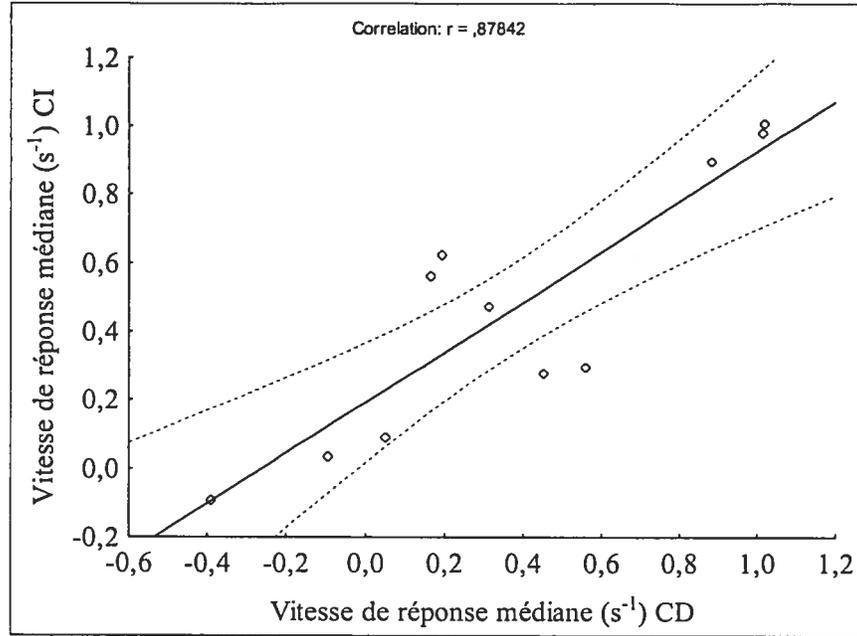


B)

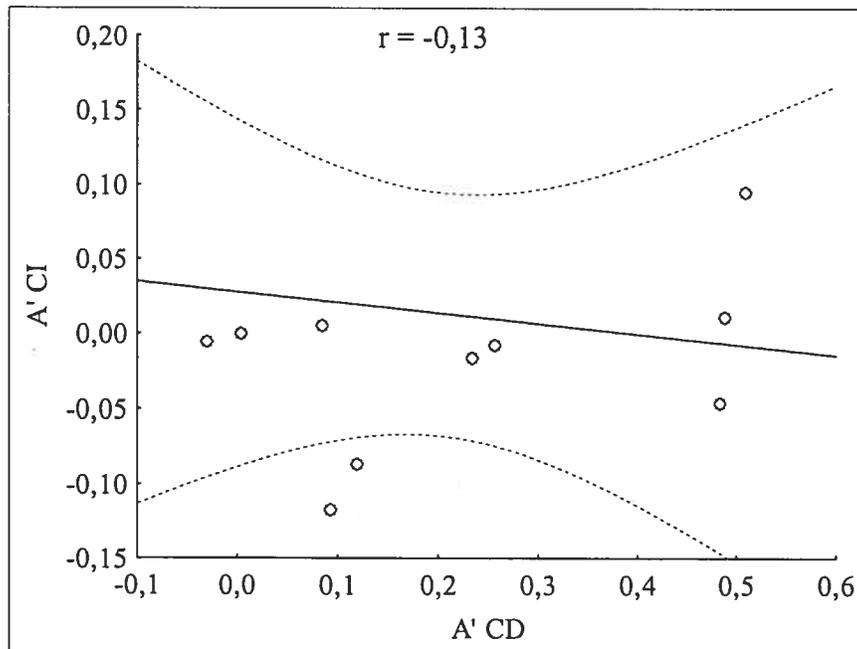


**Figure 9.** Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la vitesse de réaction des essais réussis, dans les conditions douloureuse et indolore. (Expérience 1)

A)

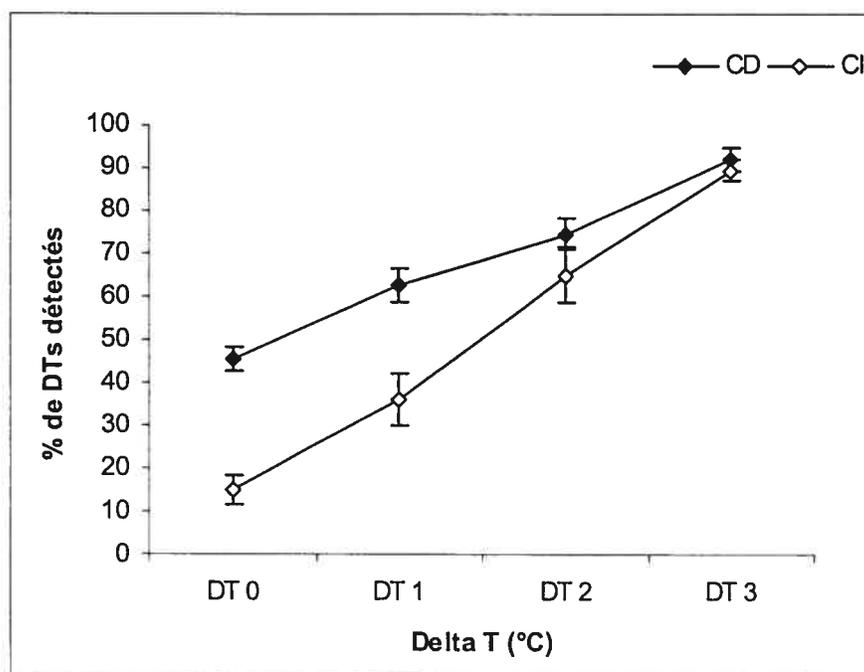


B)



**Figure 10.** Corrélations inter-modalité pour l'indice d'apprentissage (Séance 5 – Séance 1) de la vitesse de réponse médiane (A) et de la capacité de discrimination (B). (Expérience 1)

A)



B)

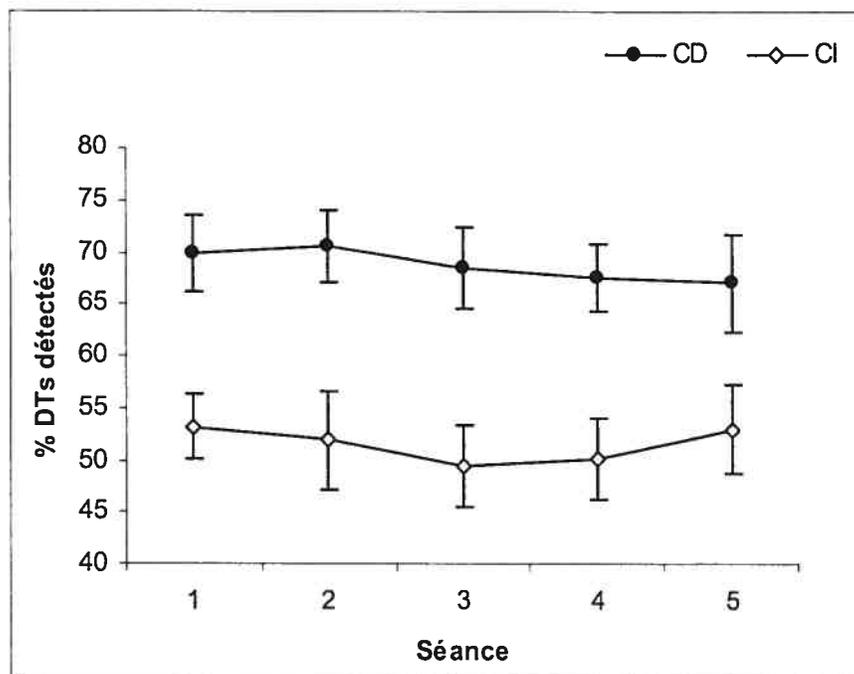
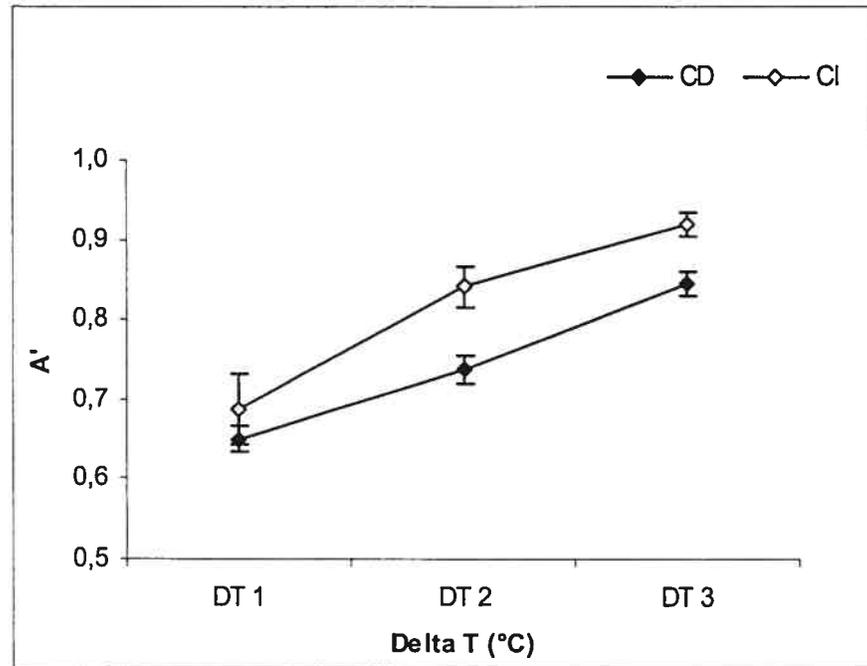
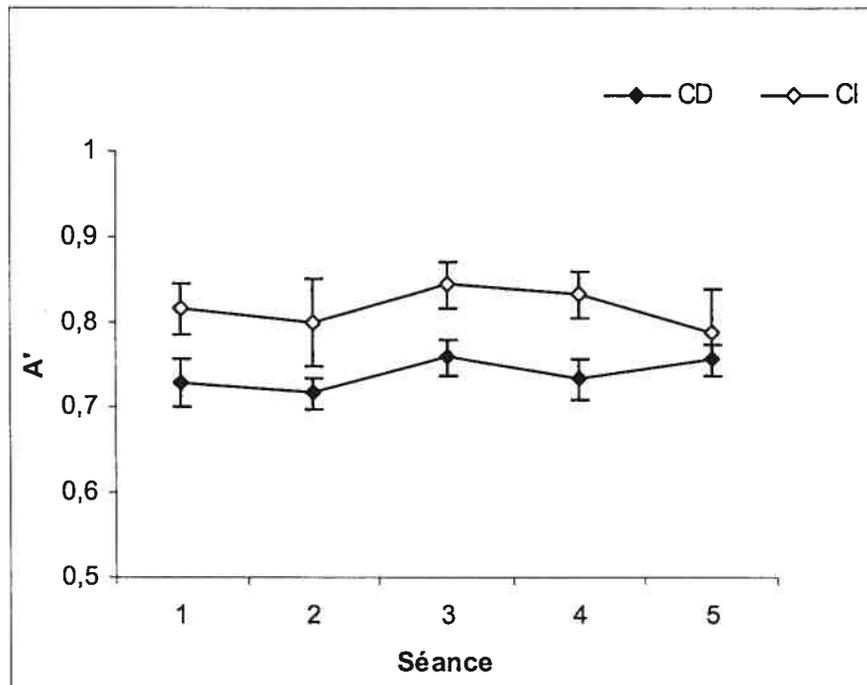


Figure 11. Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la performance sensori-discriminative dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 2)

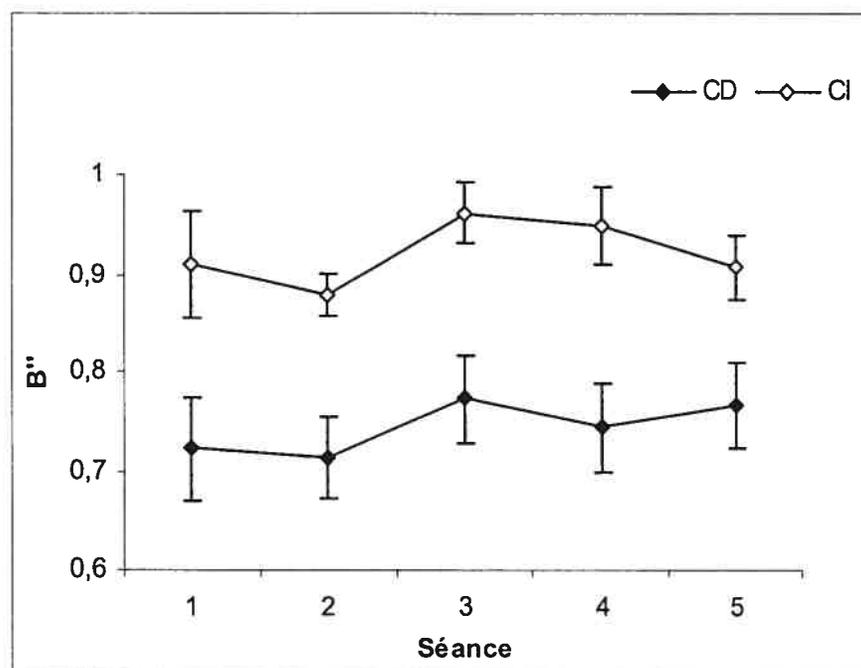
A)



B)

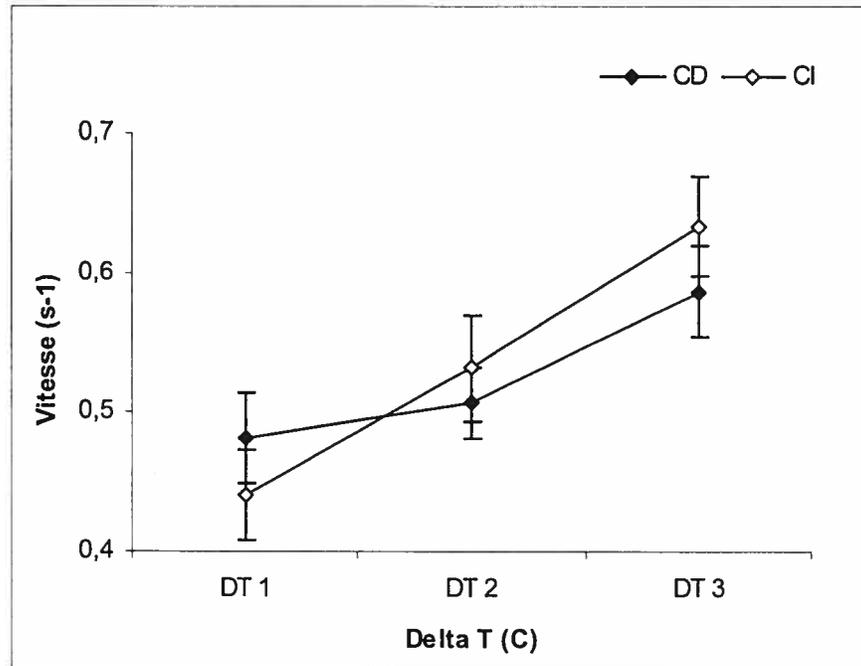


**Figure 12.** Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la capacité de discrimination dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 2)

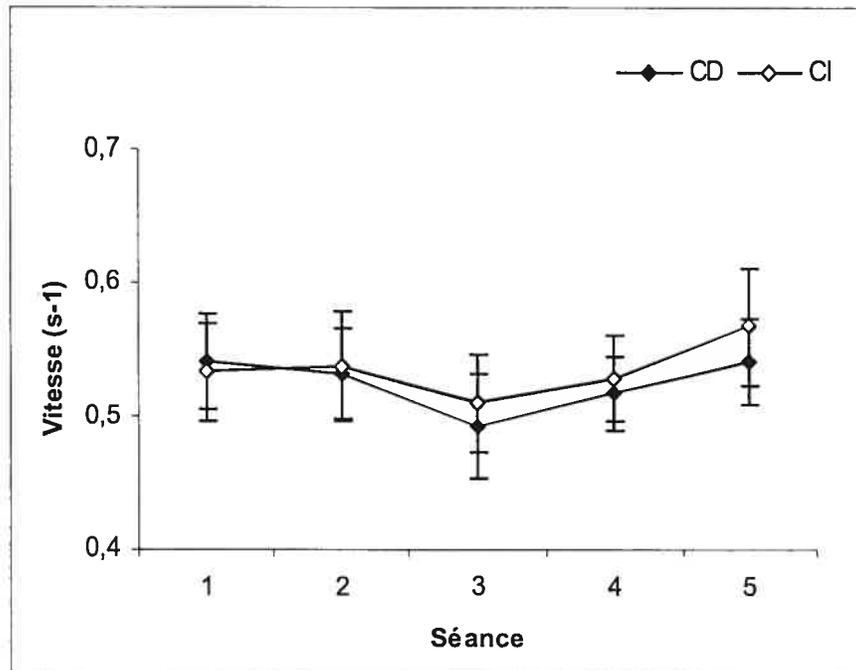


**Figure 13.** Évolution du critère au cours de l'entraînement, dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 2)

A)



B)



**Figure 14.** Influence du  $\Delta T$  (A) et de l'entraînement (B) sur la vitesse de réaction des essais réussis, dans les modalités douloureuse (CD) et indolore (CI). (Expérience 2)

## RÉFÉRENCES

1. Andersson JL, Lilja A, Hartvig P, Langstrom B, Gordh T, Handwerker H, Torebjork E. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res.* 117(2):192-9, 1997.
2. Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain.* 125(Pt 2):310-9, 2002.
3. Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, Comite AR, Gonzalez RG, Borsook D. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med.* 41(5):1044-57, 1999.
4. Beitel RE, Dubner R. Response of unmyelinated (C) polymodal nociceptors to thermal stimuli applied to monkey's face. *J Neurophysiol.* 39(6):1160-75, 1976.
5. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol.* 24(1):41-9, 1988.
6. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol.* 32(6):1025-43, 1969.
7. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain.* 99(1-2):313-21, 2002.

8. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *Neuroimage*. 18(3):740-8, 2003.
9. Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*. 125(Pt 6):1326-36, 2002.
10. Brown Grier J. Nonparametric indexes for sensitivity and bias: Computing formulas. *Psychological Bulletin*. 75:424-429, 1971.
11. Büchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 22(3):970-6, 2002.
12. Bushnell MC, Taylor MB, Ziriax J, Duncan GH, Dubner R. Discrimination of noxious thermal stimuli in human and monkey. *Society for Neuroscience Abstracts*. 8:264, 1982.
13. Bushnell MC, Taylor MB, Duncan GH, Dubner R. Discrimination of innocuous and noxious thermal stimuli applied to the face in human and monkey. *Somatosens Res*. 1(2):119-29, 1983.
14. Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R, He LF. Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. *J Neurophysiol*. 52(1):170-87, 1984.

15. Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R, Jones RL, Maixner W. Attentional influences on noxious and innocuous cutaneous heat detection in humans and monkeys. *J Neurosci.* 5(5):1103-10, 1985.
16. Bushnell MC, Duncan GH, Tremblay N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol.* 69(3):739-52, 1993.
17. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(14):7705-9, 1999.
18. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol.* 71(2):802-7, 1994 .
19. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol.* 76(1):571-81, 1996.
20. Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(14):7668-74, 1999.
21. Chen JI, Ha B, Bushnell MC, Pike B, Duncan GH. Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol.* 88(1):464-74, 2002.
22. Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR Jr. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious

thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol.* 63(3):559-69, 1990.

23. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci.* 14(7):4095-108, 1994.
24. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol.* 82(4):1934-43, 1999.
25. Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol.* 85(6):2602-12, 2001.
26. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100(14):8538-42, 2003.
27. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature.* 372(6508):770-3, 1994.
28. Craig AD. Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *J Comp Neurol.* 361(2):225-48, 1995.
29. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature.* 384(6606):258-60, 1996.
30. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.* 3(8):655-66, 2002.

31. Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder. *Pain*. 59:189-99, 1994.
32. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*. 80(3):1533-46, 1998.
33. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*. 73(3):431-45, 1997.
34. Dinse HR, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Tegenthoff M. Pharmacological modulation of perceptual learning and associated cortical reorganization. *Science*. 301(5629):91-4, 2003.
35. Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaku T, Kaukoranta EM, Martin RF. Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res*. 484(1-2):314-24, 1989.
36. Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K, Roberts VJ, Hayashi T. Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol*. 72(2):542-64, 1994.
37. Doshier BA, Lu ZL. Perceptual learning reflects external noise filtering and internal noise reduction through channel reweighting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(23):13988-93, 1998.
38. Dubner R, Bushnell MC, Duncan GH. Sensory-discriminative capacities of nociceptive pathways and their modulation by behavior. Dans: *Spinal Afferent Processing*. TL Yaksh éd. New York: Plenum, 1986, pp331-44.

39. Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*. 5(18):2593-7, 1994.
40. Ernst M, Lee MH, Dworkin B, Zaretsky HH. Pain perception decrement produced through repeated stimulation. *Pain*. 26(2):221-31, 1986.
41. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 375(6531):482-4, 1995.
42. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*. 224(1):5-8, 1997.
43. Flor H, Birbaumer N. Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 13:561-4, 2000.
44. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*. 357(9270):1763-4, 2001.
45. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 1(3):182-9, 2002.
46. Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol*. 15;252(3):323-47, 1986b.

47. Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol.* 15;252(3):348-73, 1986a.
48. Gallez A, Albanese MC, Rainville P, Duncan GH. Training-related changes in warm and heat pain discrimination. *Pain Research and Management.* 8 Suppl.B: 41B, 2003a (résumé).
49. Gallez A, Rainville P, Duncan GH. Habituation to heat pain: evidence for somatotopic specificity. *Society for Neuroscience abstracts*, 2003b. (résumé).
50. Gold J, Bennett PJ, Sekuler AB. Signal but not noise changes with perceptual learning. *Nature.* 402:176-8, 1999.
51. Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain.* 50(1):29-39, 1992.
52. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian cortex. *Pain.* 81(3):273-82, 1999.
53. Grüsser SM, Winter C, Muhlneckel W, Denke C, Karl A, Villringer K, Flor H. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience.* 102(2):263-72, 2001.
54. Handwerker HO, Keck FS, Neermann G. Detection of temperature increases in the operating range of warm receptors and of nociceptors. *Pain.* 14(1):11-20, 1982.

55. Hardy JD, Goodell H, Wolff HG. The influence of skin temperature on the pain threshold as evoked by thermal radiation. *Science*. 114:149-50, 1951.
56. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*. 34: 102-254, 1911.
57. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*. 86(1):402-11, 2001.
58. Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 262(1):61-4, 1999.
59. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 90(1-2):47-55, 2001.
60. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*. 2(5):403-5, 1999.
61. Jäncke L, Gaab N, Wustenberg T, Scheich H, Heinze HJ. Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 12(3):479-85, 2001.
62. Jones AK, Friston K, Frackowiak RS. Localization of responses to pain in human cerebral cortex. *Science*. 255: 215-6
63. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*. 21(10):3609-18, 2001.

64. Karni A, Sagi D. Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88(11):4966-70, 1991.
65. Kenshalo DR Jr, Giesler GJ Jr, Leonard RB, Willis WD. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol*. 43(6):1594-614, 1980
66. Kenshalo DR Jr, Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol*. 50(6):1479-96, 1983.
67. Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F, Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res*. 454(1-2):378-82, 1988.
68. Kenshalo DR Jr, Anton F, Dubner R. The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and in human. *J Neurophysiol*. 62(2):429-36, 1989.
69. Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*. 124(Pt 11):2268-77, 2001.
70. Maixner W, Dubner R, Bushnell MC, Kenshalo DR Jr, Oliveras JL. Wide-dynamic-range dorsal horn neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious heat stimuli. *Brain Res*. 374(2):385-8, 1986.
71. McKenna AE. The experimental approach to pain. *J Appl. Physiol*. 13:449-56, 1958.

72. McNichol D. A primer of signal detection theory. London: George Allen & Unwin. 1972.
73. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. Dans: *The skin senses*, D.Kenshalo éd., Thomas, Springfield, IL, 1968, pp.423-43.
74. Menning H, Roberts LE, Pantev C. Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training. *Neuroreport*. 11(4):817-22, 2000.
75. Merksey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 3: S1-S225, 1986.
76. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol*. 212(1):38-52, 1982.
77. Milne RJ, Kay NE, Irwin RJ. Habituation to repeated painful and non-painful cutaneous stimuli: a quantitative psychophysical study. *Exp Brain Res*. 87(2):438-44, 1991.
78. Miron D, Duncan GH, Bushnell MC. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*. 39(3):345-52, 1989.
79. Monconduit L, Bourgeois L, Bernard JF, Le Bars D, Vinnanueva L. Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex. *J Neurosci*. 19(20):9063-72, 1999.

80. Neisser U. Temperature thresholds for cutaneous pain. *J Appl. Physiol.* 14:368-72, 1959.
81. Pantev C, Oostenveld R, Engelien A, Ross B, Roberts LE, Hoke M. Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature.* 392(6678):811-4, 1998.
82. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 116 ( Pt 1):39-52, 1993.
83. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain.* 76(1-2):223-9, 1998.
84. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studies by electrical stimulation. *Brain.* 60: 389-443, 1937.
85. Pleger B, Dinse HR, Ragert P, Schwenkreis P, Malin JP, Tegenthoff M. Shifts in cortical representations predict human discrimination improvement. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98(21):12255-60, 2001.
86. Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain.* 81(1-2):211-4, 1999a.
87. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol.* 81(6):3100-4, 1999b.

88. Ploner M, Gross J, Timmermann L, Schnitzler A. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(19):12444-8, 2002.
89. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*. 80(6):3312-20, 1998.
90. Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol*. 69(1):167-71, 1977a.
91. 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*. 3(1):57-68. 1977b.
92. Price DD, Dubner R. Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. *Pain*. 3(4):307-38, 1977c.
93. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 288(5472):1769-72, 2000.
94. Rainville P, Fine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res*. 9(4):265-77, 1992.
95. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 277(5328):968-71, 1997.
96. Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*. 82(2):159-71, 1999.

97. Rainville P, Doucet JC, Fortin MC, Duncan GH. Fast deterioration of pain-sensory information in short-term memory. *Pain*. Accepted 05/2004.
98. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*. 258(5085):1159-60, 1992.
99. Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol*. 67(5):1031-56, 1992a.
100. Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM. Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol*. 67(5):1057-70, 1992b.
101. Recanzone GH, Merzenich MM, Schreiner CE. Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J Neurophysiol*. 67(5):1071-91, 1992c.
102. Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci*. 13(1):87-103, 1993.
103. Robinson CJ, Torebjörk HE, LaMotte RH. Psychophysical detection and pain ratings of incremental thermal stimuli: a comparison with nociceptor responses in humans. *Brain Res*. 274:87-106, 1983.

104. Schiltz C, Bodart JM, Dubois S, Dejardin S, Michel C, Roucoux A, Crommelinck M, Orban GA. Neuronal mechanisms of perceptual learning: changes in human brain activity with training in orientation discrimination. *Neuroimage*. 9(1):46-62, 1999.
105. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*. 17(6):592-603, 2000.
106. Sikes RW, Vogt BA. Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol*. 68(5):1720-32, 1992.
107. Sowden PT, Davies IR, Roling P. Perceptual learning of the detection of features in X-ray images: a functional role for improvements in adults' visual sensitivity? *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 26(1):379-90, 2000.
108. Strigo IA, Carli F, Bushnell MC. Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology*. 92(3):699-707, 2000.
109. Sumino R, Dubner R, Starkman S. Responses of small myelinated "warm" fibers to noxious heat stimuli applied to the monkey's face. *Brain Res*. 62(1):260-3, 1973.
110. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*. 251(4999):1355-8, 1991.
111. Talbot JD, Villemure JG, Bushnell MC, Duncan GH. Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report. *Somatosens Mot Res*. 12(2):115-26, 1995.

112. Tarkka IM, Treede RD. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO<sub>2</sub> laser. *J Clin Neurophysiol.* 10(4):513-9, 1993.
113. Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R, Schnitzler A. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol.* 86(3):1499-503, 2001.
114. Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol.* 45(1):40-7, 1999.
115. 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.* 22(7):2748-52, 2002.
116. Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol.* 262(2):271-89, 1987.
117. Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E. Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res.* 134(2):199-203, 2000.
118. Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience.* 94(2):351-60, 1999.

119. Zohary E, Celebrini S, Britten KH, Newsome WT. Neuronal plasticity that underlies improvement in perceptual performance. *Science*. 263(5151):1289-92, 1994.



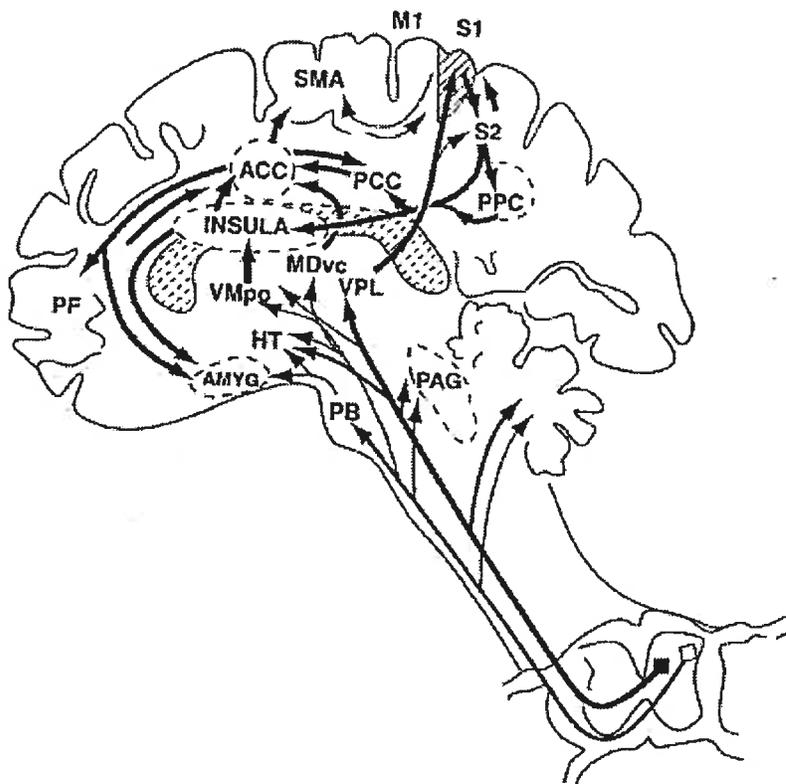


ANNEXES

Annexe 1.

*Schéma des multiples voies ascendantes et des structures corticales et sous-corticales impliquées dans le traitement de la douleur (Price 2000).*

Fig. 2. Schematic of ascending pathways, subcortical structures, and cerebral cortical structures involved in processing pain. PAG, periaqueductal gray; PB, parabrachial nucleus of the dorso-lateral pons; VMpo, ventromedial part of the posterior nuclear complex; MDvc, ventrocaudal part of the medial dorsal nucleus; VPL, ventroposterior lateral nucleus; ACC, anterior cingulate cortex; PCC, posterior cingulate cortex; HT, hypothalamus; S-1 and S-2, first and second somatosensory cortical areas; PPC, posterior parietal complex; SMA, supplementary motor area; AMYG, amygdala; PF, prefrontal cortex.



Annexe 2

*Résumé de l'affiche présentée au congrès de la Société canadienne pour le traitement de la douleur à Toronto (Mai 2003)*

**TRAINING-RELATED CHANGES IN WARM AND HEAT PAIN DISCRIMINATION**, A. Gallez<sup>1</sup>, M.-C. Albanese, M.Sc.<sup>2</sup>, P. Rainville<sup>1</sup>, Ph.D., G.H. Duncan, D.D.S., Ph.D.<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Université de Montréal, <sup>2</sup>McGill University.

*Aim:* To examine training-related improvements in sensory discrimination of cutaneous thermal stimulation in normal humans.

*Methods:* Eleven subjects participated in 5 training sessions, conducted on separate days, in which both noxious and innocuous thermal stimuli were applied to the forearm. In each trial, the temperature increased to a 4-second plateau ( $T_1=38.5$  or  $47.5^\circ\text{C}$ ), from which the comparison temperature was presented ( $T_2=38.5-41.7^\circ\text{C}$  or  $47.5-48.7^\circ\text{C}$ ). Subjects were required to detect temperature changes. Performance was examined using non-parametric indices derived from the Signal Detection Theory (discriminability and criteria), and response speed.

*Results:* Discriminability and response speed were monotonically related to the magnitude of temperature difference in both conditions ( $p's < 0.001$ ), confirming the dependence of performance on stimulus intensity ( $\Delta T = T_2 - T_1$ ). The group demonstrated training-related improvements in discriminability, criteria (more stringent) and response speed in the pain condition (ANOVA,  $p < 0.007$ ). In the innocuous condition however, only response speed improved significantly over the 5 days ( $p < 0.005$ ). Within both conditions, improvement at lower  $\Delta T$ s generally predicted improvement at higher  $\Delta T$ s ( $p < 0.05$ ), confirming the internal consistency of training effects. Significant correlations in learning patterns were detected between the innocuous and noxious conditions with speed ( $p < 0.02$ ) but not discriminability or criteria.

*Conclusions:* These data suggest training-related improvements in sensory discrimination of cutaneous thermal stimulation, especially in the noxious range. Partial correlations in training-related improvement between conditions suggest a joint involvement of specific sensory (warm vs. heat pain) and non-specific (e.g. motor) mechanisms in thermal sensory-discriminative learning.

*Acknowledgements:* Funded by NSERC and the Quebec FCAR.

### Annexe 3

*Résumé de l'affiche présentée au congrès de la Society for Neuroscience à la Nouvelle-Orléans (Novembre 2003).*

#### **HABITUATION TO HEAT PAIN: EVIDENCE OF SOMATOTOPIC SPECIFICITY.**

A. Gallez, P. Rainville, G.H. Duncan, D.D.S., Ph.D., University of Montreal.

Aim: The present study examined the effects of repeated exposure to thermal stimuli, assessing potential habituation to the perception of pain and its possible spatial specificity.

Methods: Ten subjects participated in 5 sessions conducted on separate days. Noxious and innocuous thermal stimuli were applied to one forearm during the first 4 sessions (training period) and then to the other forearm on the 5<sup>th</sup> (transfer) session. In each trial, the temperature increased to a 4-second plateau ( $T_1 = 40$  or  $47,5^{\circ}\text{C}$ ), from which a comparison temperature was presented ( $T_2 = 40-42,4^{\circ}\text{C}$  or  $47,5-48,7^{\circ}\text{C}$ ). Subjects detected temperature changes and rated warm and pain intensity as well as pain unpleasantness. Ratings were examined across temperature ranges and sessions.

Results: The perception of warmth, pain intensity, and unpleasantness were directly related to the magnitude of the thermal stimuli (ANOVAs,  $p's < 0,001$ ), indicating that subjects understood the rating task and attended to the stimulation. Over the first 4 sessions, subjects demonstrated habituation to the thermal stimuli as evidenced by a systematic decrease in ratings on all 3 perceptual scales (session 1-4:  $p's < 0,03$ ). After transfer of stimuli to the opposite forearm in session 5, ratings of pain intensity and unpleasantness returned to the levels of session 1 (session 4 vs 5:  $p's < 0,05$ , 1 vs 5:  $p's > 0,6$ ). However, persistence of the decreased perception of warmth during session 5 suggests a transfer of habituation involving sensory features of innocuous thermal stimulation.

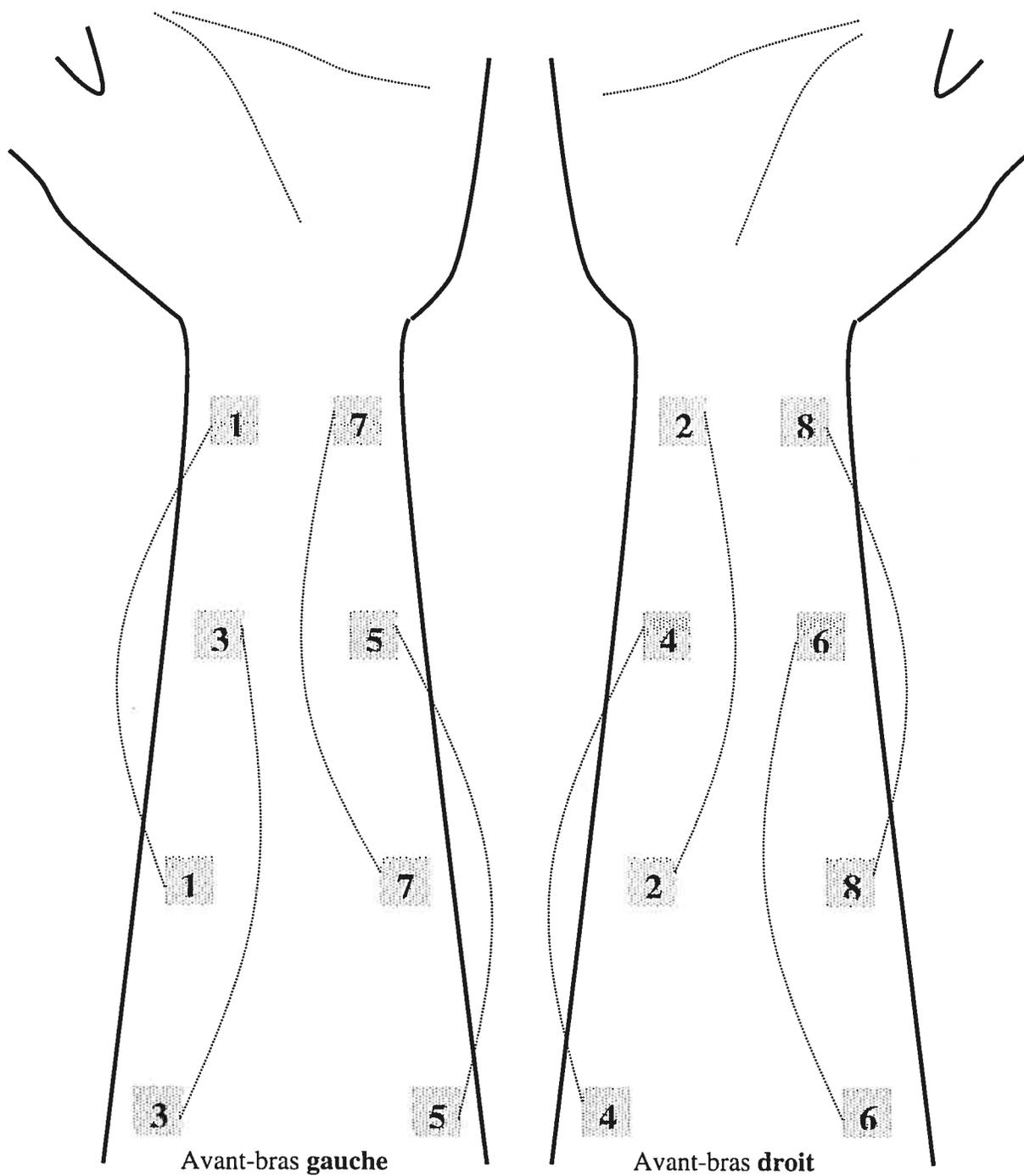
Conclusion: The training-related habituation to sensory-intensity features of thermal stimulation suggests a functional plasticity in the processing of these stimuli. The transfer of such habituation to the contralateral body for innocuous, but not for noxious, thermal stimulation, may indicate distinct mechanisms underlying habituation effects within somatotopically organized areas of the CNS involved in pain perception.

Acknowledgements: Funded by NSERC and the Quebec FCAR.

Annexe 4*Sites et ordre de stimulation dans l'expérience #1*

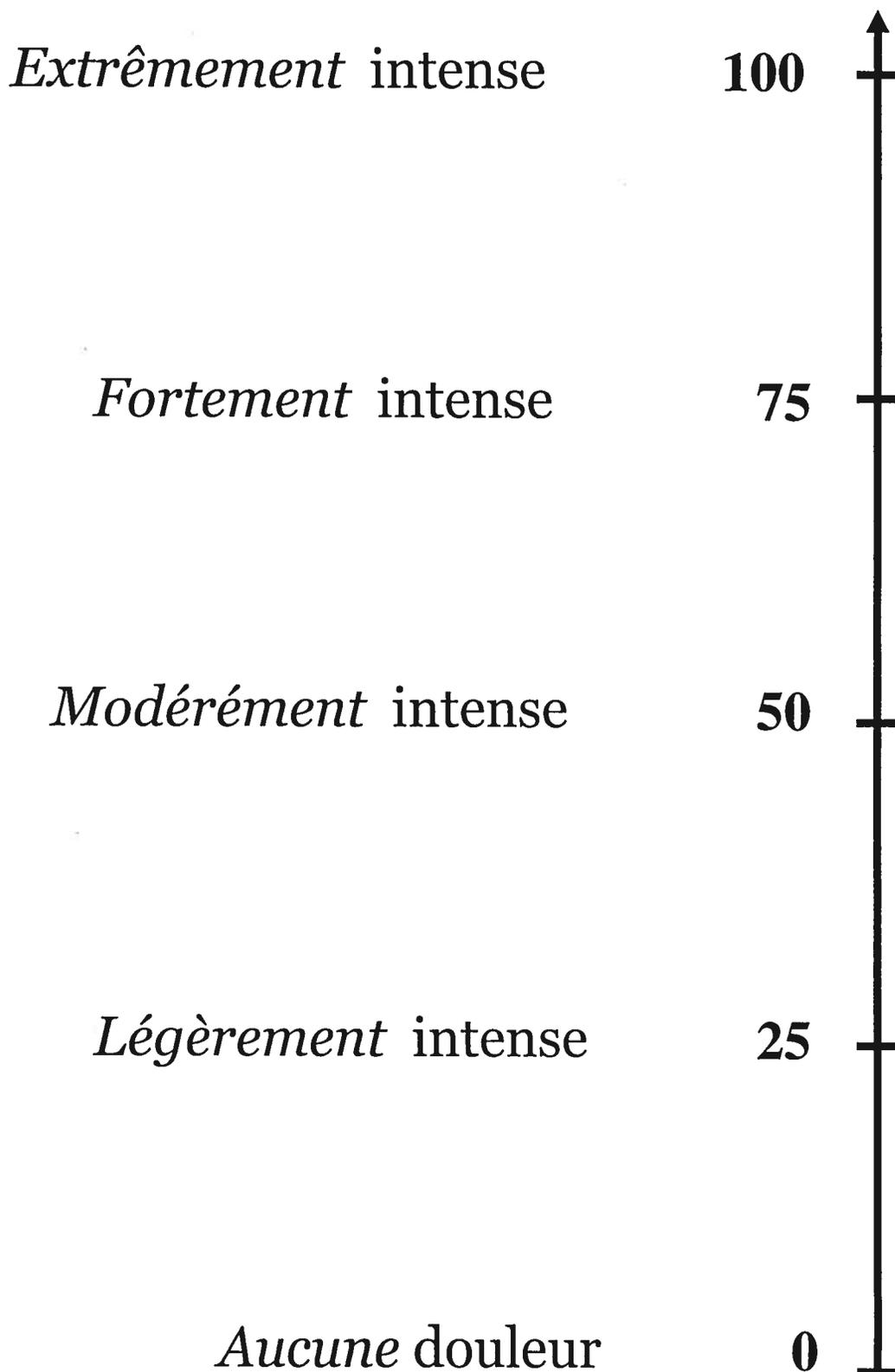
1, 4, 5, 8 : blocs de stimuli douloureux

2, 3, 6, 7 : blocs de stimuli indolores



Annexe 5

*Échelle d'évaluation de l'intensité douloureuse (sensation brûlante, picotante)*

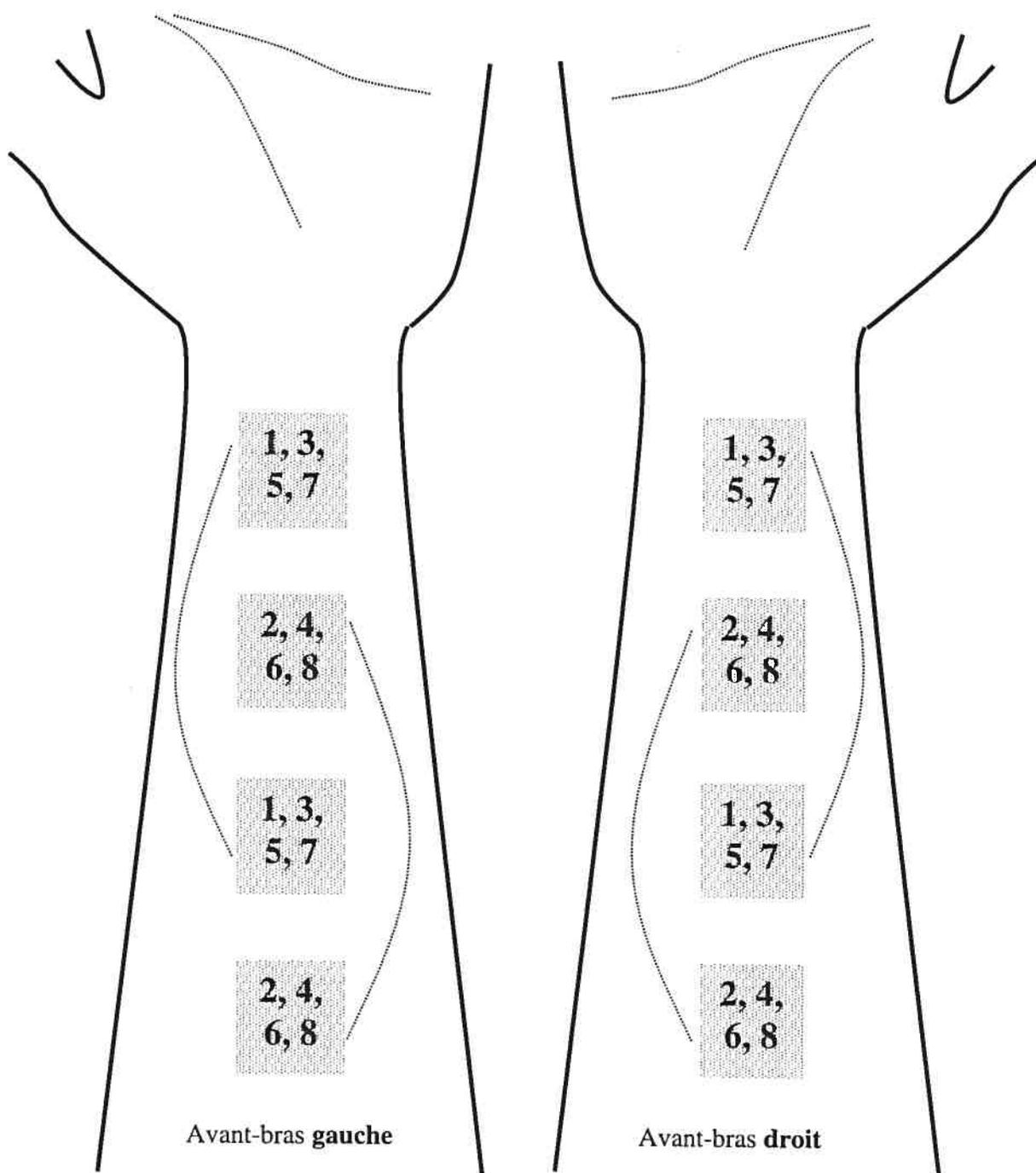


Annexe 6*Échelle d'évaluation de l'intensité de la chaleur*

Annexe 7*Sites et ordre de stimulation dans l'expérience #2.*

1, 4, 5, 8 : blocs de stimuli douloureux

2, 3, 6, 7 : blocs de stimuli indolores



Annexe 8*Échelle d'évaluation du désagrément de la douleur*