

Faculté des sciences de la motricité

Stimulation thermique périodique sur une grande surface de la peau : une nouvelle approche pour caractériser le traitement cortical des afférences thermosensibles de type C-warm

Etude expérimentale en recherche fondamentale

Auteur : Ramon Lisa et Didelot Alix

Promoteur : Mouraux André

Co-promoteur : Lenoir Cédric et Courtin Arthur

Année académique : 2024-2025

Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] - KINE2M

UCLouvain FSM : Déclaration d'utilisation des aides et outils Intelligence Artificielle (IA)

J'ai utilisé l'IA pour ce projet : ☒ Oui
☐ Non

Si vous avez utilisé l'IA dans ce travail, veuillez préciser comment ci-dessous :

Texte (par exemple, vérification orthographique, génération de texte, production d'idées, ...)

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Vérification orthographique (Reverso et ChatGPT), reformulation de phrase (ChatGPT).

Images

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Code, aide à la programmation, ou algorithmes

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Autres utilisations

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

Trouver des articles scientifiques (Consensus, Perplexity), aide à la compréhension d'articles scientifiques (NotebookLM), explication de terme ou de thématique/ de notion (ChatGPT).

Je connais les règles de de la Faculté des sciences de la motricité de l'UCLouvain en matière d'intelligence artificielle. Je déclare que toute utilisation d'aides ou d'outils d'intelligence artificielle est explicitement mentionnée dans le présent formulaire de déclaration

Nom	DIDELOT	Prénom	Alix
	RAMON		Lisa

REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire :

Merci tout particulièrement à notre co-promoteur Cédric Lenoir, pour sa disponibilité, son accompagnement, sa patience, ses précieux conseils, explications et ses relectures.

Merci à notre promoteur André Mouraux de nous avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la recherche expérimentale grâce à ce projet.

Merci à notre co-promoteur Arthur Courtin pour la conception de cette étude et du stimulateur *turning heat*.

Merci aux membres du laboratoire de Neurosciences (IoNS - UCLouvain - The Institute of Neuroscience) pour leur accueil, la réalisation du setup et pour les aides mécaniques et informatiques. Merci aussi pour le matériel et pour le partage d'expertise vis-à-vis de celui-ci.

Merci à tous les participants et participantes pour le temps qu'ils nous ont accordé et pour leurs aides précieuses.

Merci à nos familles et nos proches pour leur soutien durant cette période.

Enfin nous tenons à vous remercier vous lecteurs, pour le temps et l'intérêt portés à notre production.

ABBREVIATIONS

- $A\beta$ = A-bêta
- $A\delta$ = A-delta
- ACC = Anterior Cingulate Cortex = Cortex Cingulaire Antérieur
- CMH = C-fiber MechanoHeat nociceptor = nocicepteur C Mécano-Thermique
- CC = électrode Controlatérale
- CI = électrode Ipsilatérale
- °C = degré Celsius
- ddl = degré de liberté
- EEG = ElectroEncéphaloGramme
- ERPs = Event-Related Potentials = Potentiels Evoqués Transitoires
- FFT = Fast Fourier Transform = Transformé de Fourier Rapide
- H_0 = hypothèse de base
- H_1 = hypothèse alternative
- Hz = Hertz
- IQR = InterQuartile Range = Ecart Inter Quartile
- m/s = mètre par seconde
- RM ANOVA = Analyse de variance à Mesure Répétée
- rad/s = radian par seconde
- s = seconde
- S1 = cortex somesthésique primaire
- S2 = cortex somesthésique secondaire
- SS-EPs = Steady State Evoked Potentials = Potentiels Evoqués à l'Etat Stable
- WRT = Wilcoxon Rank Test = Test des rangs signés de Wilcoxon

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. METHODOLOGIE	6
A. Les participants.....	6
B. Le dispositif expérimental	7
C. Electroencéphalogramme (EEG)	8
D. Déroulement de l'expérience	8
E. Analyse des données EEG	10
1. <i>Traitement du signal</i>	10
2. <i>Analyse dans le domaine fréquentiel : transformée de Fourier</i>	11
3. <i>Analyse de Hilbert</i>	12
F. Analyses statistiques	12
III. RESULTATS.....	14
A. Température cutanée	14
B. Perception des sujets	15
C. Analyse dans le domaine fréquentiel.....	16
1. <i>Analyse de la réponse EEG</i>	16
2. <i>Analyse de Hilbert</i>	18
D. Décours temporel de la réponse corticale	21
IV. DISCUSSION	22
V. LIMITATIONS.....	27
VI. CONCLUSION.....	29
VII.BIBLIOGRAPHIE.....	30

I. INTRODUCTION

La thermosensibilité cutanée est la sensibilité de la peau aux variations de température. Elle fait appel à des thermorécepteurs et des thermonocicepteurs. Les thermonocicepteurs sont un type de nocicepteurs. Ces thermonocicepteurs sont des récepteurs sensoriels spécialisés dans la détection de stimuli thermiques (chaud ou froid) dangereux ou potentiellement dangereux pour les tissus. Ici nous allons nous intéresser exclusivement aux températures chaudes. En se basant sur l'article de Belmonte et Vania, les thermonocicepteurs cutanés au chaud seraient activés pour des températures supérieures à 43 °C (1). Les thermorécepteurs sont, quant à eux, des neurones récepteurs sensoriels périphériques qui sont principalement activés par un réchauffement (ou refroidissement) modéré de leur champ récepteur. La plage de température non-nociceptive, pour les thermorécepteurs cutanés, se trouverait entre les limites de début d'activation des nocicepteurs thermosensibles, c'est-à-dire entre 18 °C/23 °C et 25 °C/39 °C (1). A noter qu'il est possible que les plages d'activation de thermorécepteur et de thermonocicepteur se chevauchent, lorsque nous sommes proches des limites (1).

A savoir aussi que les thermonocicepteurs et les thermorécepteurs peuvent être à adaptation lente ou à adaptation rapide (2–4). Les thermorécepteurs à adaptation rapide répondent immédiatement après le début d'un stimulus thermique et s'adaptent rapidement lorsque le stimulus thermique est maintenu dans le temps (2–4). Face à un stimulus court, ils vont montrer un pic initial d'activité immédiatement suivi par un faible taux de décharge pour le reste de la durée du stimulus. Et lors d'un stimulus intense et soutenu, leur réponse maximale survient très tôt, puis diminue rapidement ensuite.

En revanche, les thermorécepteurs à adaptation lente répondent progressivement suite à un stimulus thermique et présentent peu ou pas d'adaptation lorsque celui-ci est maintenu dans le temps (2–4). Face à un stimulus court, ils vont montrer un taux de décharge assez uniforme tout au long de la réponse. Et lors d'un stimulus intense et soutenu, leur réponse maximale est inférieure à celle des thermorécepteurs à adaptation rapide et survient avec un délai, puis diminue lentement.

Il y existe de nombreux thermorécepteurs qui sont associés à deux grandes catégories de fibres nerveuses : les fibres fines A δ faiblement myélinisées et les fibres C fines non-myélinisées (5). Ces deux types de fibres comportent des différences notables. Tout d'abord la myélinisation des fibres A δ engendre une vitesse de conduction inférieure à 30 m/s. Celle-ci est de moins de 3 m/s (souvent comprises entre 0.5 et 2.5 m/s) pour les fibres C non-myélinisées. Les fibres A δ ont, par ailleurs, un diamètre plus important (entre 2 et 6 μ m (6)) que les fibres C (diamètre compris entre 0.4 et 1.2 μ m (6)). Grâce à ces deux caractéristiques, les fibres A δ conduisent plus rapidement l'influx nerveux que les fibres C (7). Les fibres A δ ont donc des vitesses de conduction plus rapides, provoquant une sensation de piqûre nette, localisée (première douleur), alors que les fibres C sont plus lentes et provoquent une sensation chaude de longue durée, diffuse (deuxième douleur) (5,8).

Parmi les terminaisons des fibres C sensibles à la chaleur, nous retrouvons des nocicepteurs C polymodaux, c'est-à-dire sensibles aux stimuli nocifs mécaniques, thermiques et chimiques (fibres CMH), et des thermorécepteurs C (fibres C-warm) (9). Les fibres C-warm sont spécifiquement activées par des stimuli thermiques, en particulier par un échauffement inoffensif de la peau (9). Elles répondent préférentiellement à des augmentations phasiques de la température de la peau dans une plage de 25 °C à 39 °C (1). Au niveau perceptif, l'activation des fibres C-warm est associée à une sensation de chaleur non-douloureuse, tandis que l'activation des CMH est associée à une sensation de brûlure, donc une sensation douloureuse (9). Cette différence de sensation s'explique par le fait que les intensités de stimulation nécessaires pour les activer sont différentes.

Il existe des fibres C thermosensibles avec des récepteurs à adaptation lente et d'autres à adaptation rapide. Pour les fibres C-warm, leur description dans l'article d'Ackerley et Watkins correspondrait à une réponse à adaptation lente (4). De plus, leur réponse dans l'article de Belmonte et Vania (1) fait penser à une réponse à adaptation rapide. Il semblerait donc que les récepteurs des fibres C-warm puissent être à adaptation lente et rapide.

Différentes méthodes d'enregistrement électroencéphalographique (EEG) ont déjà été établies pour étudier les réponses cérébrales liées à l'activation des fibres

A δ et C (2,10,11). L'EEG est une technique de neuroimagerie fonctionnelle qui permet d'enregistrer l'activité électrique spontanée, ou induite, des neurones du cortex cérébral. Cette activité électrique du cerveau est enregistrée grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu (enregistrement EEG de surface).

Il existe plusieurs techniques de stimulations pour activer les thermorécepteurs et/ou les thermonocicepteurs, et ensuite enregistrer grâce à l'EEG les réponses corticales induites. Parmi ces techniques de stimulation, nous pouvons utiliser par exemple un laser (2), une thermode (3) ou une lampe infrarouge (12).

Pour caractériser les réponses cérébrales liées à l'activation des fibres C, plusieurs méthodes ont été proposées. Ces méthodes utilisent les différences entre les fibres A δ et C, comme par exemple ; la différence de seuil d'activation thermique (5,10), de vitesse de conduction (5,10) ou encore de résistance à l'ischémie (13). Toutes ces méthodes sont techniquement difficiles à mettre en œuvre, malgré qu'elles permettent toutes d'étudier les réponses induites par l'activation préférentielle des fibres C.

Dans une étude de 2011, les chercheurs ont tenté d'identifier pour la première fois les potentiels évoqués à l'état stable ou « steady state evoked potentials » (SS-EPs) déclenchés par une stimulation périodique des afférences nociceptives (8). Les SS-EPs sont des réponses EEG induites par la présentation périodique, maintenue dans le temps, d'un stimulus sensoriel à une certaine fréquence de stimulation. Contrairement aux potentiels évoqués transitoires (ERPs) qui sont des réponses corticales transitoires enregistrées par EEG, déclenchées par la survenue d'un stimulus bref (8), les SS-EPs reflètent l'activité corticale périodique à la fréquence de stimulation. Une caractéristique importante des SS-EPs repose sur leur puissance qui est concentrée à la fréquence de présentation du stimulus et à ses harmoniques. Cela permet de les distinguer de l'activité EEG spontanée et du bruit non lié au stimulus, qui sont répartis à des fréquences non compatibles avec la fréquence de stimulation et/ou de ses harmoniques (8). De ce fait, les SS-EPs ont généralement un rapport signal sur bruit élevé (8).

L'expérience de Mouraux et al. (8) utilisait une fréquence de stimulation élevée de 7 Hz. Les auteurs ont utilisé une énergie faible pour cibler les récepteurs thermiques liés aux fibres C, et une énergie élevée pour cibler les nocicepteurs A δ et C, ainsi

qu'un stimulus électrique non-nociceptif comme stimulation contrôle. La stimulation contrôle visait à activer les fibres A β impliquées dans la perception du toucher et de la vibration, pour permettre par la suite d'isoler les réponses des fibres A δ et C.

Les résultats montraient que la stimulation à haute énergie (A δ et C) a déclenché des SS-EPs avec une réponse maximale au niveau du vertex et symétrique sur les deux hémisphères. En revanche la stimulation sélective des récepteurs thermiques des fibres C n'avait pas déclenché de SS-EPs observables. Cela indique que les SS-EPs observés lors de condition A δ et C sont principalement dus à l'activation rythmique des fibres A δ . Les propriétés physiologiques distinctes des fibres A δ et C (la lenteur et la variabilité de conduction des fibres C), pourraient empêcher la génération d'une réponse périodique efficace des fibres C à 7 Hz (8).

Ils signalent également que la stimulation électrique non douloureuse des fibres A β avait déclenché un SS-EP marqué, avec une topographie maximale sur la région pariétale contralatérale au site de stimulation, ce qui correspondrait au cortex somatosensoriel (8). Les auteurs concluent que les réponses nociceptives et non-nociceptives reflètent l'activation de réseaux corticaux distincts. Le cortex sensorimoteur (S1) (semblerait contribuer aux réponses sensorielles non-nociceptives. Cette idée est également soutenue par d'autres auteurs (14,15) qui suggèrent que le cortex sensorimoteur joue un rôle dans le traitement des informations sensorielles thermiques non-nociceptives.

Récemment, une étude de 2017 (2) a utilisé une méthode basée sur le « marquage de fréquence » ou *frequency tagging* avec l'EEG pour isoler l'activité corticale associée à l'activation des thermonocicepteurs. Les réponses obtenues grâce à cette technique sont donc des SS-EPs.

Les auteurs ont montré dans cette étude qu'une oscillation de la température sur une surface de la peau de 12 mm de diamètre, à une fréquence lente de 0.2 Hz, pendant une durée de 75 secondes, permet d'évoquer une réponse neuronale périodique robuste, caractérisée par des pics dans le spectre de fréquence à 0.2 Hz et à ses harmoniques.

Les auteurs avaient également réalisé un blocage des fibres A δ par compression nerveuse, montrant que la réponse EEG à 0.2 Hz et ses harmoniques étaient toujours présentes et inchangées. Cette réponse était donc principalement due à l'activation des thermonocicepteurs associés aux fibres C. En effet, la latence observée entre le

pic de température et le pic de la réponse EEG était compatible avec la vitesse de conduction lente des fibres C (0.5-2 m/s), mais pas avec la vitesse plus rapide des fibres A δ (12-30 m/s) (2). La variation lente et prolongée à 0.2 Hz était susceptible de générer une activité afférente fortement modulée périodiquement dans les fibres C à adaptation lente. Les fibres à adaptation rapide (A δ ou C) ne sont pas idéales pour générer une réponse périodique soutenue à cette fréquence.

Le rapport signal/bruit élevé confirmait qu'une stimulation thermique périodique ultra lente de la peau pouvait être utilisée de manière fiable avec la méthode du *frequency tagging*.

Des études précédentes (8,16) ont également utilisé des méthodes de stimulation thermique périodique nociceptive mais avec une fréquence de stimulation plus élevée (6-7 Hz) et de brèves impulsions. Les résultats montraient des réponses EEG principalement liées à l'activation des thermonocicepteurs de type A δ .

Cette approche de stimulation thermique périodique ultra-lente, combinée à l'analyse des réponses EEG en fréquence, offre une méthode non invasive pour étudier l'activité des fibres C.

Une étude de Mulders (3) a réussi à enregistrer des SS-EPs, principalement attribués à l'activation des fibres C nociceptives non-myélinisées, grâce à une stimulation thermique lente de 0.2 Hz, à l'aide d'une thermode. Les résultats suggèrent qu'une petite zone de stimulation ainsi qu'une zone de stimulation variable permet d'obtenir une réponse EEG significative et plus importante qu'une zone de stimulation fixe. Ces résultats pourraient être principalement liés à l'activation des fibres C à conduction lente. Les réponses EEG ne sont pas étudiées lors d'une stimulation sur une plus large zone. Avec les résultats comportementaux des sujets, nous pouvons voir un phénomène d'habituation de la perception thermique (pour une petite zone de stimulation et pour une grande zone), qui est majoré lors d'une surface fixe. Ce phénomène d'habituation pourrait être principalement lié à l'activation des fibres C à conduction rapide. Pour limiter ce phénomène d'habituation, et recruter des fibres C à adaptation lente, il faudrait donc utiliser une stimulation variable.

Enfin, la distribution topographique des réponses sur le scalp de l'EEG suggère l'implication potentielle du cortex cingulaire antérieur et/ou des cortex operculo-

insulaire dans le traitement de ces stimuli thermiques toniques, comme montré dans les études précédentes (2,14,15).

Aux vues des différentes méthodes précédentes, nous émettons l'hypothèse qu'une stimulation périodique thermique d'une grande surface cutanée, à une faible fréquence, permettrait de générer, via le recrutement des thermorécepteurs des fibres C (C-warm), une réponse EEG à la fréquence de stimulation et à ses harmoniques. Ce mémoire a donc pour but d'étudier le traitement cortical des afférences C non-nociceptives chez des volontaires sains. Nous utilisons pour cela un dispositif inédit, qui a été conçu spécialement pour cette expérience, par l'équipe du laboratoire nommé *turning heat*.

En d'autres termes, notre question de recherche est : Peut-on enregistrer chez des volontaires sains une réponse EEG robuste liée à l'activation des fibres C-warm par une stimulation périodique thermique radiante appliquée à une fréquence lente de 0.2 Hz, sur une grande surface de la peau ?

II. METHODOLOGIE

A. Les participants

La sélection des participants s'est effectuée sur base des critères d'inclusion suivants : être âgé de 18 à 30 ans, être droitier, être de type caucasien (avoir une pigmentation claire de la peau), n'avoir aucun antécédent de maladie neurologique ou de trouble psychiatrique, n'avoir aucun antécédent de cancer, diabète, ou d'autre trouble métabolique, n'avoir aucune affection cutanée active (exéma, psoriasis...), aucun tatouage ou cicatrice sur l'avant-bras gauche, ne pas avoir pris de drogue récréative ni de traitement pharmacologique (à exception de la pilule contraceptive) dans les 24 heures qui précèdent l'expérience ni de manière régulière (au moins 1 fois par semaine).

Ne disposant pas d'informations nécessaires pour estimer la taille de l'échantillon, nous nous sommes basées sur les études précédentes (2,5,8) qui ont investiguées avec environ 10 participants. Nous avons donc, par prudence, augmenté la taille de notre échantillon à 18 sujets.

Cette procédure expérimentale a été approuvée par le comité d'éthique. Avant chaque expérience, le formulaire de consentement a été signé et le questionnaire de FLANDERS de latéralité manuelle (Flinders Handedness survey (17)) a été rempli par chaque participant.

B. Le dispositif expérimental

Le dispositif *turning heat* a été spécialement conçu pour l'expérience. Il était composé d'une ampoule infrarouge Philips de 250 watt disponible dans le commerce (A). L'ampoule émettait des radiations dans la gamme de l'infrarouge proche, avec un spectre de longueur d'onde centré autour de 1000 nm (B). L'ampoule était placée au-dessus d'une boîte opaque dont le fond était percé et muni d'un obturateur rotatif tronqué avec un secteur ouvert de 90 °. Ce dernier tournait à une vitesse angulaire de 1.257 rad/s, ce qui représentait une exposition d'approximativement 1.25 s répétée toutes les 5 s, séparée par un refroidissement passif durant la rotation de la partie pleine du disque obturant le faisceau de la lampe. Ainsi, la fréquence de stimulation thermique était de 0.2 Hz. La sensation générée par la stimulation thermique était une sensation de chaleur agréable, similaire à celle ressentie lorsque la peau est exposée au soleil.

Une photodiode était placée à l'entrée de l'ouverture du disque et permettait, lors de la rotation du disque et donc lors de l'exposition à la lumière, d'envoyer un signal électrique qui était enregistré par l'EEG sous forme d'un marqueur. Ce marqueur permettait de signaler, dans les enregistrements EEG, le début de la stimulation thermique de chaque cycle (un cycle correspond à une rotation complète du disque), pour nous permettre d'étudier les signaux EEG par la suite (Fig. 1.).

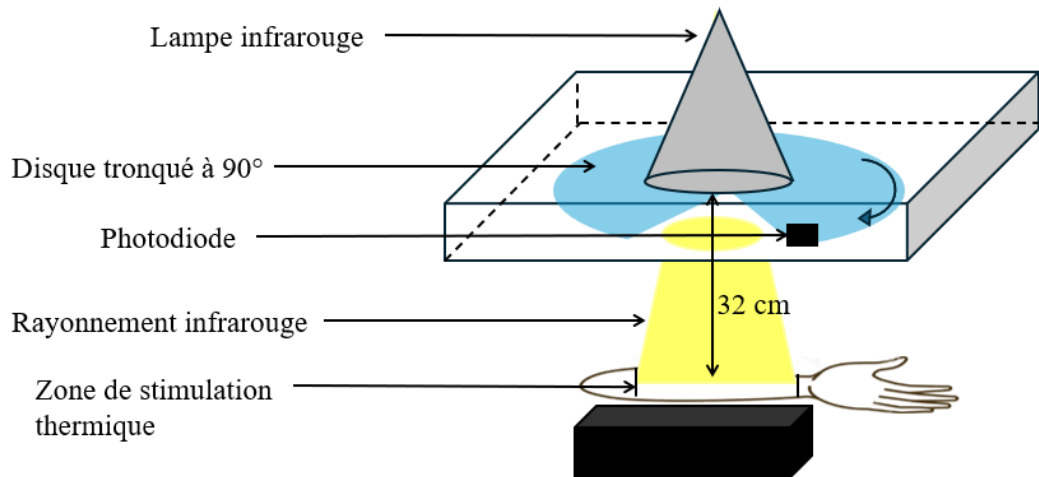


Fig. 1. : Schéma du dispositif turning heat.

Pour chaque sujet, le nombre total de stimuli a été divisé en 4 blocs. Chaque bloc était composé de 5 trains de stimulation chacun comprenant 15 cycles d'exposition. La durée d'un train était donc de 75 s (Fig. 2.). Le programme informatique pour contrôler le dispositif a été conçu dans le logiciel MATLAB (Mathworks). Le traitement du signal EEG a été réalisé dans MATLAB grâce à la toolbox Letswave (<https://www.letswave.org/>).

C. Electroencéphalogramme (EEG)

L'EEG a été enregistré à l'aide du système d'acquisition Active-Two (Biosemi) comprenant 64 électrodes de surface disposées sur le scalp des participants et dont le contact électrique entre celles-ci et le cuir chevelu était permis grâce à un gel électro-conducteur. Le signal a été échantillonné à une fréquence de 1024 Hz. De plus, une paire d'électrode était placée au niveau des processus mastoïdes des os temporaux pour être utilisée comme électrodes de référence. Dans certains enregistrements EEG, des personnes ont eu une ou plusieurs électrodes interpolées. Chaque interpolation a été réalisée en faisant la moyenne des 3 électrodes les plus proches.

D. Déroulement de l'expérience

Le participant n'a pas été informé du but de l'expérience avant sa réalisation. Avant le début de l'expérience, la température cutanée a été mesurée à l'aide d'un

thermomètre infrarouge à une distance approximative de 1 cm entre la surface de l'avant-bras gauche et le capteur. L'explication du déroulement de l'expérience, ainsi que les instructions, ont été fournies au participant avant la signature du consentement éclairé. Les consignes précisait qu'il était important de ne pas serrer la mâchoire, de ne pas parler ni rire, de ne pas avoir de mouvement des yeux ou encore de ne pas bouger durant l'expérience. Il était aussi signalé qu'il ne fallait pas effectuer des activités motrices ou cognitives synchrones avec le stimulus (par exemple compter, cligner des yeux...).

Le participant devait également, entre chaque train, quantifier l'intensité de la sensation ressentie à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 100 (0 correspondant à « aucune sensation » et 100 correspondant à « la sensation la plus intense imaginable »). Il devait également indiquer si la sensation perçue était douloureuse ou non, et il pouvait nous faire part de toute autre remarque à propos de la sensation ressentie.

Le participant était assis dans une pièce confortablement chauffée et lumineuse, en face du dispositif *turning heat*. La face palmaire de son avant-bras gauche était placée sous la source de chaleur à une distance de 32 cm (Fig. 1.). L'avant-bras était libre et le participant pouvait le retirer à tout moment.

Un drap opaque était placé entre le dispositif et le sujet afin d'éviter toutes stimulations visuelles. De plus, le participant portait des écouteurs par lesquels un bruit blanc suffisamment intense était joué pour éviter toutes stimulations auditives périodiques générées par la rotation du disque dans le dispositif. Une fois l'EEG installé, l'expérience pouvait débuter. A la fin du dernier train, la température cutanée de l'avant-bras gauche était à nouveau mesurée. L'ensemble de l'expérience durait approximativement 40 minutes (Fig. 2.).

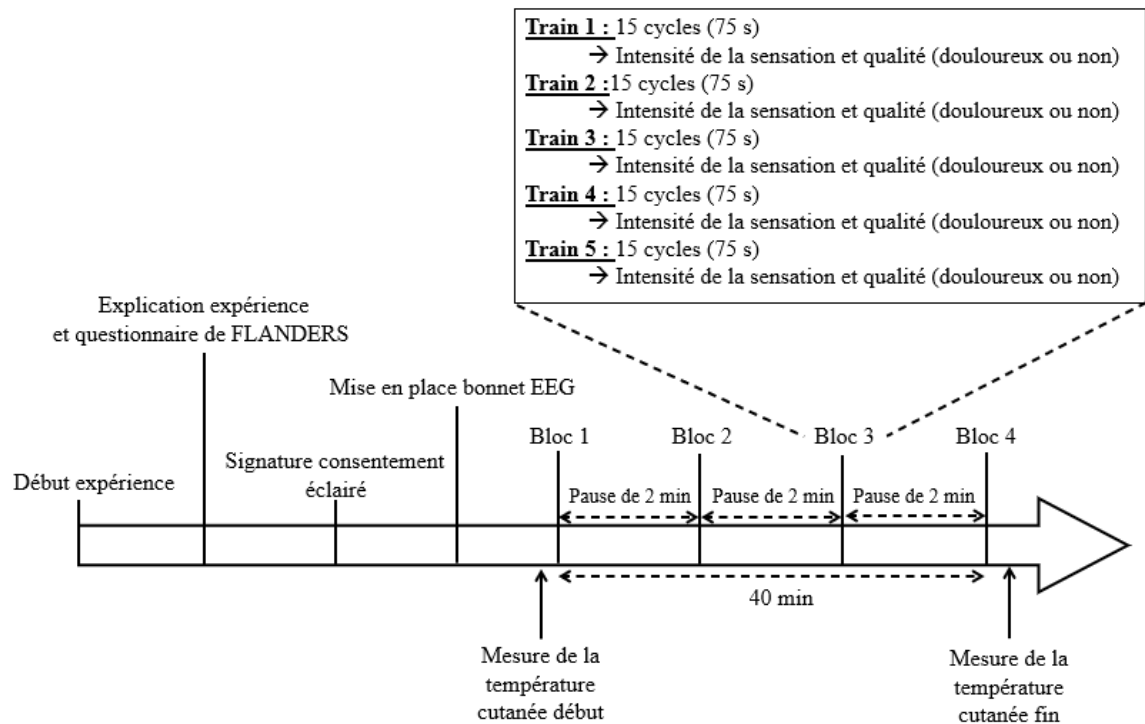


Fig. 2. : Ligne du temps de l'expérience.

E. Analyse des données EEG

1. Traitement du signal

Les enregistrements EEG continus ont tout d'abord été re-référencés aux électrodes placées au niveau des mastoïdes. Au vu de l'emplacement des processus mastoïdes, le signal enregistré est supposé être le plus neutre possible (loin du cerveau et des muscles mastoïdes). En raison de problèmes techniques du dispositif *turning heat*, certains sujets avaient un nombre d'événements enregistrés dans le signal EEG qui ne correspondait pas au nombre de cycle ou de rotation du dispositif. Une vérification de ces événements a donc été effectuée pour chaque sujet afin d'obtenir 75 événements. Pour des raisons mécaniques, les périodes de stimulations (durée entre deux stimulations thermiques successives) variaient de 4.969 à 5.132 s. La fréquence de stimulation n'était donc pas strictement constante. De plus, dû à l'inertie du disque et à des frottements, lors de la mise en route du moteur entraînant le disque, la première période était souvent augmentée par rapport aux suivantes. Nous avons donc segmenté et aligné le signal EEG sur base du deuxième cycle. Ensuite, nous avons appliqué la méthode de « time warping » (19) au signal EEG. Cette méthode consiste à étirer et comprimer le signal afin de périodiser les

événements à une période fixe, ici à une période de 5 s, c'est-à-dire précisément à une fréquence de stimulation de 0.2 Hz. Les enregistrements EEG ont ensuite été filtrés à l'aide d'un filtre passe-haut (Butterworth, d'ordre 4, cutoff 0.05 Hz), pour éliminer les fluctuations lentes. Un filtre passe-haut (Butterworth, ordre 4, cutoff 1 Hz) a aussi été appliqué à une copie des données pour ensuite réaliser l'analyse en composante indépendante (ICA, (20)) dans le but de supprimer les artéfacts liés aux mouvements des yeux. Tous les enregistrements EEG filtrés ont alors été segmentés sur base de la deuxième période de stimulation. Le début de l'époque de segmentation a donc été fixé à -5 s, sa fin à $14 * 5$ s. Ce qui a abouti à 5 segments de 75 s par bloc. Les dérives linéaires du signal ont ensuite été retirées en retirant la moyenne du signal (« linear detrend and DC removal » dans Letswave). Les artéfacts liés aux mouvements des yeux ont donc été éliminés des signaux filtrés à 0.05 Hz, en retirant les composantes indépendantes dont la topographie et le déroulement temporel étaient compatibles avec l'activité électrique générée par les mouvements oculaires. Une à deux composantes ont été retirées dans l'ensemble des données des sujets. Pour finir, les segments correspondant à chaque train des 4 blocs de stimulation ont été fusionnés et moyennés par sujet.

2. Analyse dans le domaine fréquentiel : transformée de Fourier

Après leur traitement, les signaux ont été transformés dans le domaine fréquentiel grâce à la transformée de Fourier rapide (FFT) produisant un spectre d'amplitude pour chaque fréquence allant de 0 à 512 Hz avec une résolution de fréquence de 0.013 Hz (1/75 s) (21).

Par la suite, nous avons appliqué une correction locale, « baseline correction », qui permet de soustraire à chaque « bin » la moyenne des « bins » voisins de -8 à -2 et de +2 à +8 (8). Sur les spectres de fréquence obtenus, l'amplitude du signal a été mesurée à l'électrode Cz à la fréquence de stimulation (0.2 Hz) et ses harmoniques. Selon des études antérieures menées par Colon et al., (2) la réponse corticale liée à la stimulation thermique des fibres C présente une topographie centrée au niveau du vertex, correspondant à l'électrode Cz.

3. *Analyse de Hilbert*

Des études antérieures ont montré que la réponse EEG peut également se manifester comme une modulation des différentes bandes de fréquence à la fréquence de stimulation (2). Par conséquent, nous avons examiné si le stimulus thermique périodique non douloureux permettrait de générer une modulation périodique du signal EEG à 0.2 Hz pour les bandes de fréquence suivantes : thêta, alpha et bêta. Pour cela, un filtre passe bande (Butterworth, ordre 4) a été utilisé sur les signaux obtenus après segmentation pour les bandes thêta (entre 4 et 8 Hz), alpha (entre 8 et 12 Hz) et bêta (entre 12 et 40 Hz). Ensuite l'enveloppe des signaux a été calculée en utilisant la transformée de Hilbert pour chaque bande de fréquence. Pour finir, les enveloppes obtenues ont été moyennées à travers les essais et pour chaque bande, et transformées dans le domaine fréquentiel en utilisant une transformée de Fourier rapide (FFT). Pour finir, nous avons appliqué une correction locale, « baseline correction », qui permet de soustraire à chaque « bin » la moyenne des « bins » voisins de -8 à -2 et de +2 à +8 (8). Sur les spectres de fréquence obtenus, l'amplitude du signal a été mesurée à l'électrode C4, à la fréquence de stimulation (0.2 Hz) et ses harmoniques. Selon des études antérieures menées par Peng Fei Chang et al. (15), la réponse corticale liée à la stimulation thermique des fibres C dans les bandes de fréquence alpha, bêta et thêta, présente une topographie controlatérale au bras stimulé, correspondant à l'électrode C4.

F. *Analyses statistiques*

Pour comparer les températures cutanées des sujets avant et après l'expérience, nous avons fait un test T pairé unilatéral. Pour rappel, l'hypothèse de base est notée H_0 (température d'après expérience non différente de zéro) et l'hypothèse alternative est notée H_1 (température d'après expérience supérieure à celle d'avant expérience). Les résultats étaient rapportés sous cette forme : moyenne $\pm$ écart type, $t_{(\text{degré de liberté})}$ = statistique du test de Student, p = p-valeur, (T-test).

Concernant la perception des sensations ressenties pendant l'expérience, nous avons étudié l'effet de la répétition de la stimulation en faisant une analyse de variance à mesure répétée (RM-ANOVA), avec le facteur bloc, le facteur train et le facteur interaction bloc et train. Au préalable, nous avons vérifié la sphéricité des variances par un test de Mauchly. Si celle-ci n'était pas vérifiée, nous avons utilisé

une correction de Greenhouse-Geisser. L'analyse répondait donc à la question de savoir si la sensation était différente de bloc en bloc (effet du bloc) et si dans chaque bloc la sensation changeait de train en train (effet du train). De plus, l'analyse permettait de tester s'il y avait une interaction entre les effets du bloc et du train (facteur interaction bloc et train). Nous avons rapporté les résultats sous cette forme : $F_{(\text{degré de liberté du facteur, degré de liberté résiduel du facteur})} = \text{statistique du test, } p = p\text{-valeur}$. Pour finir, nous avons analysé s'il existait une (des) différence(s) significative(s) entre les trains des effets trains et/ou entre les blocs des effets blocs, grâce à un test Post Hoc.

En ce qui concerne l'analyse des données EEG, nous avons examiné si le spectre présentait une amplitude significative à la fréquence de stimulation (0.2 Hz) ainsi qu'à ses harmoniques 0.4 ; 0.6 ; 0.8 ; 1 Hz, sur les spectres individuels corrigés pour la ligne de base (H_0 : les amplitudes aux fréquences d'intérêt ne sont pas différentes de zéro et H_1 : les amplitudes aux fréquences d'intérêt sont significativement supérieures à zéro). Nous avons vérifié si les données suivaient ou non une distribution normale grâce à un test de Shapiro-Wilk, avec un seuil de significativité fixé à $p < 0.05$.

Si les données étaient distribuées de façon normale, les résultats étaient rapportés sous cette forme : moyenne $\pm$ écart type. En revanche, si les données étaient distribuées de façon non normale, les résultats étaient rapportés sous cette forme : médiane $\pm$ écart interquartile (IQR) à 95 %.

De plus, si l'amplitude à la fréquence de stimulation était distribuée de façon non normale, nous avons choisi d'utiliser le test de Wilcoxon. Nous avons rapporté les résultats des tests sous cette forme : $V = \text{statistique du test, } p = p\text{-valeur}$, (Wilcoxon Rank Test (WRT)). En revanche, lorsque les données étaient distribuées normalement, nous avons utilisé un test de Student. Nous avons rapporté les résultats sous cette forme : $t_{(\text{degré de liberté})} = \text{statistique du test de Student, } p = p\text{-valeur}$, (T-test). Les tests précédents étaient des tests unilatéraux contre 0 (one-sided). Les mêmes analyses ont été faites sur les spectres obtenus dans l'analyse de Hilbert. Par la suite, nous avons cherché à savoir si la modulation des bandes de fréquences était latéralisée sur la région sensorimotrice controlatérale au membre stimulé. Pour cela, nous avons utilisé des tests de Wilcoxon pour chacune des trois bandes, en comparant la réponse obtenue sur l'électrode controlatérale (CC) à la réponse obtenue sur l'ipsilatérale (CI), avec $H_0 : CC < CI$ et $H_1 : CC > CI$.

III. RESULTATS

Sur les 18 participants sélectionnés, les données de 3 participants ont été exclues des analyses. Sur ces 3 participants, l'un avait ressenti une douleur de type brûlure et a été contraint d'arrêter l'expérience. Chez les 2 autres participants, les signaux EEG n'étaient pas exploitables. Un participant a rapporté avoir entendu des bruits mécaniques liés à la rotation du disque du dispositif *turning heat*, ce qui aurait provoqué une réponse du cortex auditif lors de l'analyse EEG. Les données du deuxième participant ne contenaient pas les marqueurs de la photodiode correspondant aux ouvertures successives du disque nécessaires à l'analyse des réponses EEG. L'analyse finale a donc porté sur les données de 15 participants.

A. Température cutanée

La température d'après expérience (moyenne de 39.66 ± 0.824 °C) était significativement supérieure à la température d'avant expérience (moyenne de 32.18 ± 1.211 °C) ($t_{(14)} = -19.3$, $p < 0.001$, T-test) (Fig. 3.).

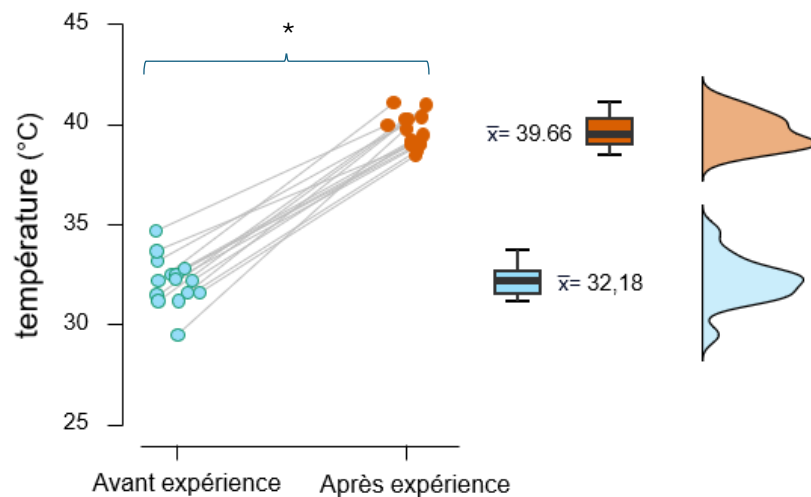


Fig. 3. Température cutanée des sujets avant expérience et après expérience. Température mesurée sur l'avant-bras gauche des sujets. Chaque point représente un sujet, et les données d'un même sujet ont été reliées. Les points bleus représentent les données d'avant expérience, et les oranges représentent celles d'après expérience. L'astérisque indique la présence d'une différence significative avec une augmentation de la température mesurée à la fin de l'expérience.

B. Perception des sujets

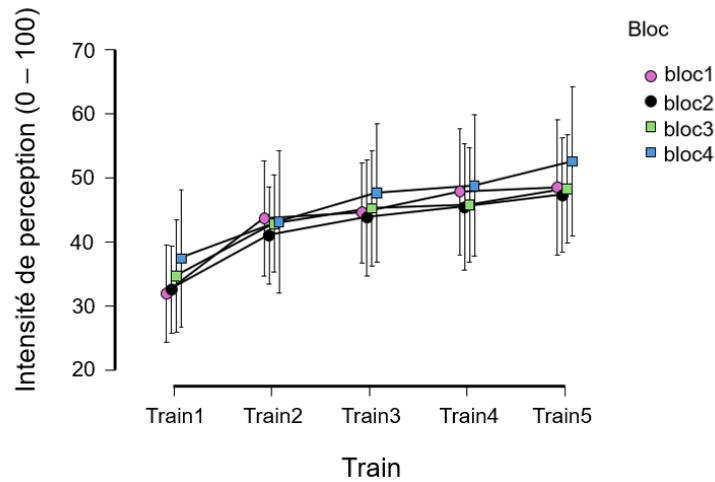


Fig. 4. Perception de l'intensité de la stimulation thermique lors de chaque train des différents blocs. Chaque point indique la moyenne de l'intensité de perception d'un train d'un bloc chez tous les participants (exemple : moyenne du train 1 du bloc 1 chez tous les participants), les blocs sont représentés par des couleurs ; le bloc1 est en rose, le bloc2 est en noir, le bloc3 est en vert et le bloc4 est en bleu. Les points des trains d'un même bloc sont reliés. Les barres de dispersions représentent les déviations standards de chaque point.

Nous pouvons voir graphiquement l'effet des trains, c'est-à-dire l'augmentation de l'intensité de la perception de train en train, similaire dans chaque bloc.

Parmi les 15 sujets, seul un participant avait qualifié la sensation lors de la stimulation comme douloureuse, cependant il avait noté l'intensité de perception de chaleur à maximum 30/100. Les autres participants ont majoritairement ressenti une chaleur « agréable », et l'ont souvent comparée à la chaleur agréable ressentie au « soleil lorsque nous sommes sur la plage ».

Concernant l'effet de la répétition de la stimulation sur la perception, l'effet bloc était non significatif ($F_{(1.393, 19.5)} = 0.379$, $p = 0.615$), il n'y avait pas de différence significative entre les blocs. Graphiquement nous pouvons aussi voir que les courbes des 4 blocs se superposent (Fig. 4.). L'effet train était significatif ($F_{(1.201, 16.817)} = 23.452$, $p < 0.001$). Graphiquement nous pouvons voir que dans chaque bloc les sensations perçues augmentent de train en train (Fig. 4.). Pour savoir où les différences significatives se situent dans notre effet train, nous avons réalisé un test Post Hoc (Tableau. 1.). Nous avons pu voir que le premier train était significativement différent de tous les autres trains. De plus, on observe une différence significative entre tous les autres trains, excepté entre le train 3 et le train 4. Concernant l'interaction bloc et train, elle était non significative ($F_{(2.697, 37.752)} = 0.542$, $p = 0.638$).

		Mean Difference	SE	df	t	Cohen's d	P _{holm}
tr1	tr2	-8.467	1.201	14	-7.050	-0.502	< .001***
	tr3	-11.133	1.870	14	-5.953	-0.660	< .001***
	tr4	-12.783	2.485	14	-5.145	-0.758	0.001**
	tr5	-15.000	2.823	14	-5.314	-0.889	< .001***
tr2	tr3	-2.667	0.977	14	-2.729	-0.158	0.049*
	tr4	-4.317	1.619	14	-2.666	-0.256	0.049*
	tr5	-6.533	1.940	14	-3.367	-0.387	0.023*
tr3	tr4	-1.650	0.859	14	-1.921	-0.098	0.075
	tr5	-3.867	1.197	14	-3.230	-0.229	0.024*
tr4	tr5	-2.217	0.436	14	-5.080	-0.131	0.001**

Tableau. 1. Test Post Hoc sur l'effet principal du train. Le premier train était significativement différent de tous les autres trains (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$. La p-valeur est ajustée pour comparer une famille de 10 estimations.). On observe aussi une différence significative entre tous les autres trains, excepté entre le train 3 et le train 4.

C. Analyse dans le domaine fréquentiel

1. Analyse de la réponse EEG

Pour savoir si nous pouvons enregistrer une réponse EEG périodique robuste liée à l'activation des fibres C-warm par stimulation périodique thermique radiante, nous avons réalisé un test de Wilcoxon, en testant si l'amplitude des harmoniques était significativement supérieure à 0. Les deux premières harmoniques à 0.2 Hz ($V = 120$, $p < 0.001$, WRT) et 0.4 Hz ($V = 91$, $p = 0.042$, WRT) étaient significativement supérieures à 0 (Tableau. 2.).

Concernant la distribution topographique des réponses EEG sur le scalp, celle-ci montre une réponse fronto-centrale (Fig. 5.A). L'amplitude à 0.2 Hz est plus élevée que celle de 0.4 Hz (Fig. 5.A et 5.B).

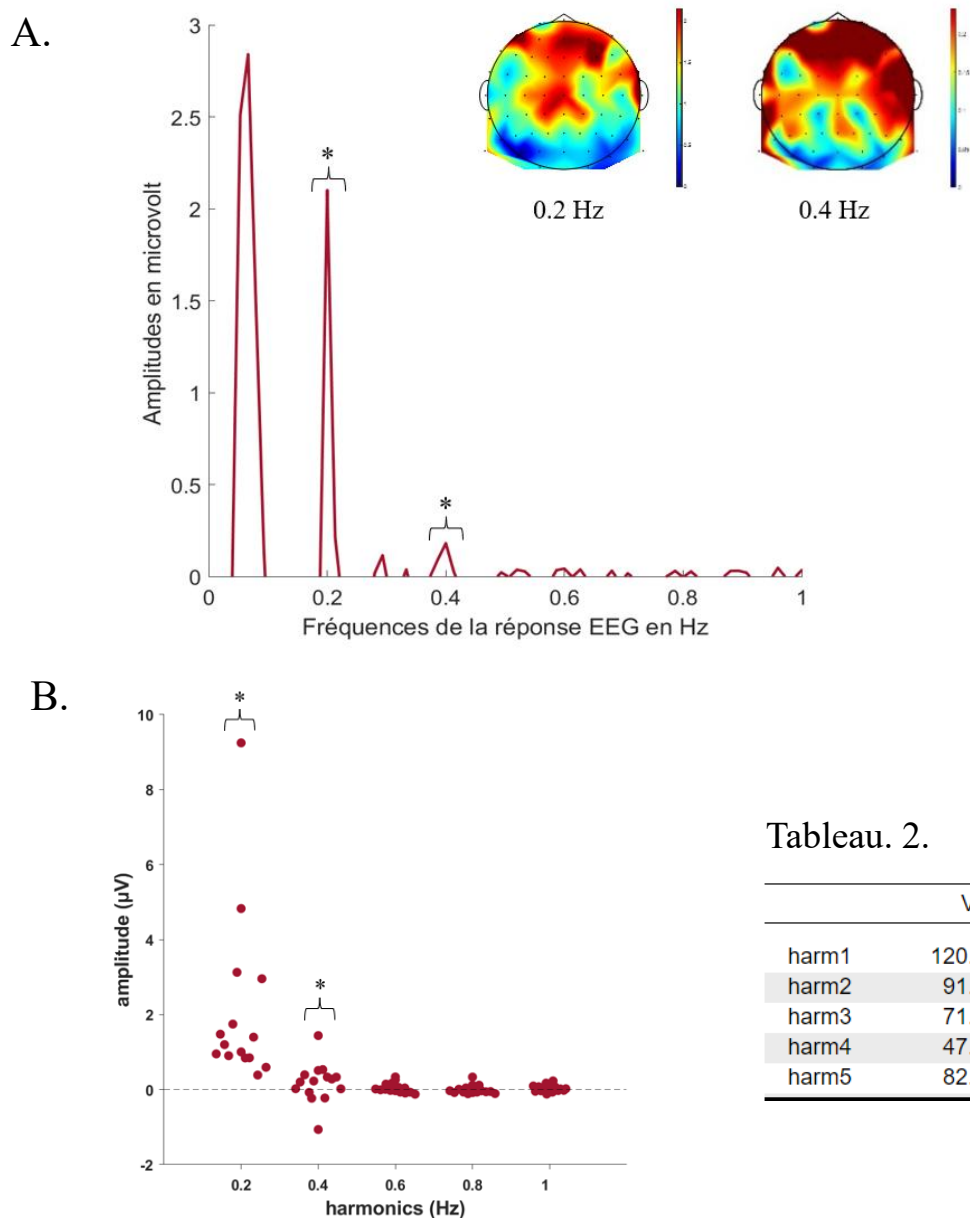


Fig. 5.

A. Analyse spectrale de la réponse EEG périodique induite par un chauffage périodique de 0.2 Hz (spectre moyen au niveau du groupe). Deux harmoniques sont significativement supérieures à zéro (*) ; 0.2 Hz et 0.4 Hz. L'amplitude à la fréquence de 0.05 Hz pourrait correspondre à un artefact du filtre passe-haut. Distribution topographique des réponses sur le scalp de l'EEG moyen de l'échantillon, pour 0.2 Hz et 0.4 Hz, mesurée sur l'électrode Cz. La réponse est localisée au vertex et au niveau frontal.

B. et Tableau. 2. Analyse du domaine fréquentiel de la réponse EEG induite par une stimulation thermique chaude périodique à 0.2 Hz. Les harmoniques qui ont été labellisées « harm1 », « harm2 », « harm3 », « harm4 » et « harm5 » correspondent respectivement à 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 et 1 Hz.

B. Graphique des amplitudes des harmoniques en microvolt, corrigées pour la ligne de base. Chaque point de chaque harmonique correspond à un sujet. Deux harmoniques sont significativement supérieures à zéro (*) ; 0.2 Hz et 0.4 Hz. Pour l'harmonique à 0.4 Hz, peut-être que plusieurs sujets ne montrent pas de réponse (point en dessous ou sur la ligne 0). La majorité des sujets présente une réponse à 0.2 Hz.

Tableau. 2. Test de Wilcoxon sur l'amplitude des harmoniques, les deux premières harmoniques à 0.2 Hz ($V = 120$, $p < 0.001$, WRT) et 0.4 Hz ($V = 91$, $p = 0.042$, WRT) sont significativement supérieures à 0.

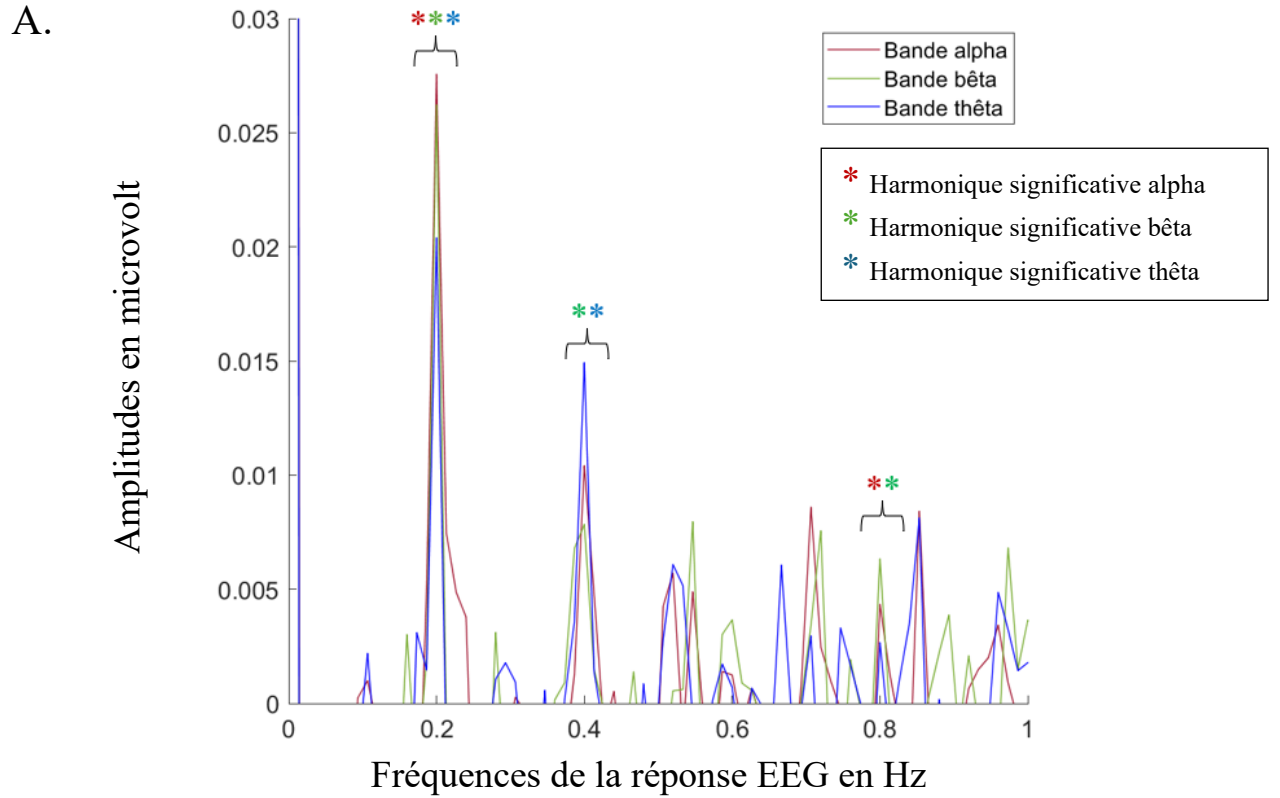
2. *Analyse de Hilbert*

Pour tester s'il existe une modulation des bandes de fréquence θ , α et β à la fréquence de stimulation, nous avons fait des tests de Wilcoxon testant si les amplitudes des 5 premières harmoniques étaient significativement supérieures à 0, sur les spectres individuels corrigés.

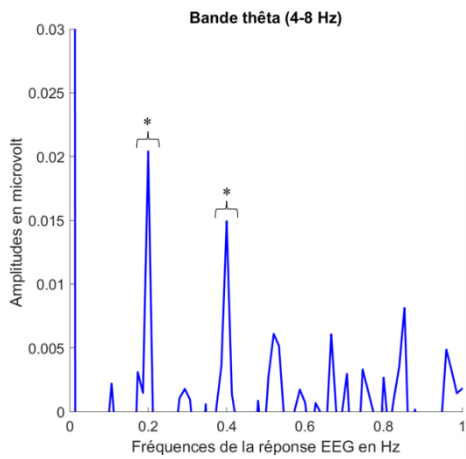
Pour la bande θ , les harmoniques à 0.2 Hz ($V = 118$, $p < 0.001$, WRT) et 0.4 Hz ($V = 107$, $p = 0.003$, WRT) étaient significativement supérieures à 0 (Fig. 6.B).

Pour la bande α , les harmoniques à 0.2 Hz ($V = 110$, $p = 0.001$, WRT) et 0.8 Hz ($V = 95$, $p = 0.024$, WRT) étaient significativement supérieures à 0 (Fig. 6. C).

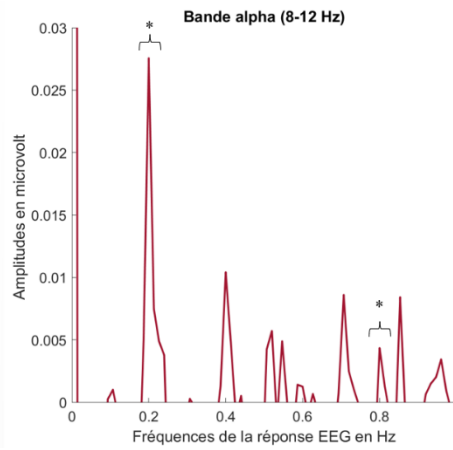
Pour la bande β , les harmoniques à 0.2 Hz ($t_{(14)} = 3.244$, $p = 0.003$, T-test), 0.4 Hz ($t_{(14)} = 2.107$, $p = 0.027$, T-test) et 0.8 Hz ($t_{(14)} = 1.904$, $p = 0.039$, T-test) étaient significativement supérieures à 0 (Fig. 6.D).



B.



C.



D.

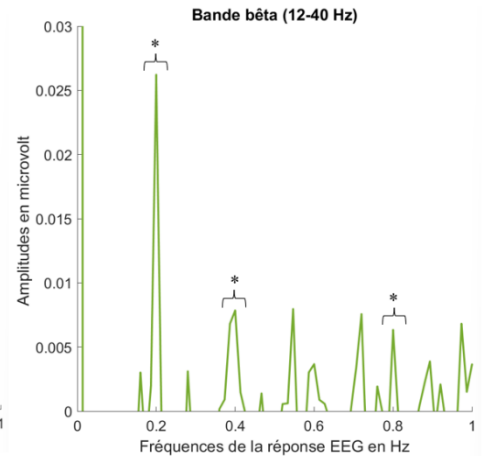


Fig. 6. Analyse de la modulation périodique des bandes d'oscillations du signal EEG provoquée par un chauffage périodique de 0.2 Hz. Spectres de fréquence moyen du signal EEG dans les bandes de fréquences thêta (bleu), alpha (rouge) et bêta (vert), sur l'électrode C4. La réponse est significativement supérieure à 0 à 0.2 Hz * ($V = 118$, $p < 0.001$, WRT) et 0.4 Hz * ($V = 107$, $p = 0.003$, WRT) pour thêta, à 0.2 Hz * ($V = 110$, $p = 0.001$, WRT) et 0.8 Hz * ($V = 95$, $p = 0.024$, WRT) pour alpha et à 0.2 Hz * ($t_{(14)} = 3.244$, $p = 0.003$, T-test), 0.4 Hz * ($t_{(14)} = 2.107$, $p = 0.027$, T-test) et 0.8 Hz * ($t_{(14)} = 1.904$, $p = 0.039$, T-test) pour bêta.

Les astérisques indiquent une réponse significativement supérieure à 0 pour les bandes de fréquences correspondantes.

A. Spectre des 3 bandes de fréquence thêta, alpha et bêta.

B. Spectre de la bande thêta.

C. Spectre de la bande alpha.

D. Spectre de la bande bêta.

Concernant la latéralisation de la réponse sur la région sensorimotrice controlatérale au membre stimulé, les résultats révélèrent que pour la bande thêta, les deux harmoniques à 0.2 Hz ($V = 99$, $p = 0.013$, WRT) et à 0.4 Hz ($V = 90$, $p = 0.047$, WRT) étaient significativement supérieures sur l'électrode controlatérale par rapport à l'électrode ipsilatérale correspondante (Fig. 7.).

Pour la bande alpha, l'harmonique à 0.2 Hz ($V = 95$, $p = 0.024$, WRT) était significativement supérieure sur l'électrode controlatérale par rapport à l'électrode ipsilatérale correspondante.

Pour la bande bêta, aucune harmonique n'était significativement supérieure sur l'électrode controlatérale par rapport à l'électrode ipsilatérale correspondante.

En ce qui concerne la distribution topographique des réponses EEG sur le scalp pour les bandes de fréquence thêta et alpha, la réponse se latéralise du côté de l'hémisphère controlatéral au bras stimulé (bras gauche). C'est-à-dire sur le cortex sensorimoteur de l'hémisphère droit, au niveau de l'électrode C4 par rapport à l'électrode C3 (Fig. 7.).

Pour la bande bêta, une faible latéralisation est visible sur la distribution topographique des réponses EEG sur le scalp, mais elle n'est pas statistiquement significative.

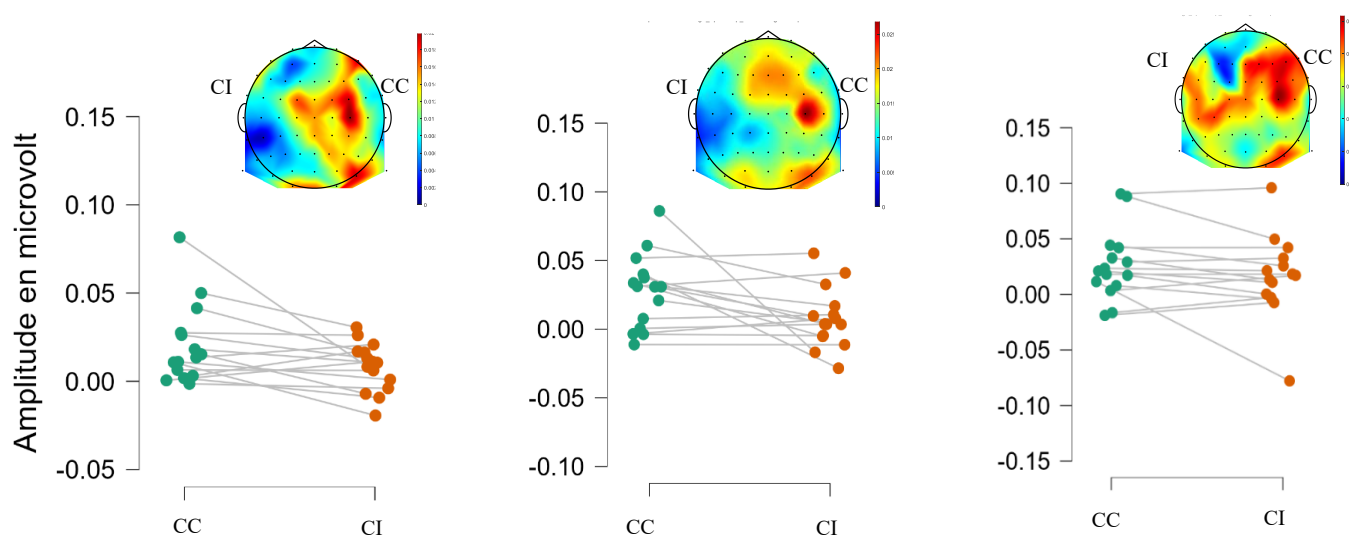


Fig. 7. Distributions topographiques des réponses EEG sur le scalp pour les bandes de fréquences thêta, alpha et bêta, mesurées sur l'électrode controlatérale (CC), pour la réponse à 0.2 Hz. Comparaison de l'amplitude de la réponse de l'électrode (CC) à celle ipsilatérale (CI).

Chaque point correspond à l'amplitude de la réponse de l'électrode C4 pour chaque sujet. Les points verts sont les réponses des harmoniques controlatérales (CC) et les points orange sont les réponses des harmoniques ipsilatérales (CI). Les réponses CC et CI d'un même sujet sont reliées.

Les topographies des bandes thêta et alpha sont latéralisées du côté de l'hémisphère controlatéral au bras stimulé (bras gauche), donc sur l'hémisphère droit, avec les harmoniques CC supérieures aux harmoniques CI.

D. Décours temporel de la réponse corticale

En faisant la moyenne à travers les cycles, les trains, les blocs et les sujets, nous obtenons l'amplitude de la réponse EEG d'un cycle dans le domaine temporel (Fig. 8.). Il semblerait que l'amplitude de réponse la plus élevée soit entre 2.1 s et 2.5 s (retenue à 2.4 s pour la suite), c'est-à-dire 1.15 s après la fin du stimulus thermique. Le maximal thermique est supposé à 0.625 s après le début de l'ouverture du disque (à mi-chemin entre l'ouverture et la fermeture du disque tronqué). Donc il y a 1.775 s (environ 1.8 s) entre le pic thermique supposé et le pic de la réponse EEG.

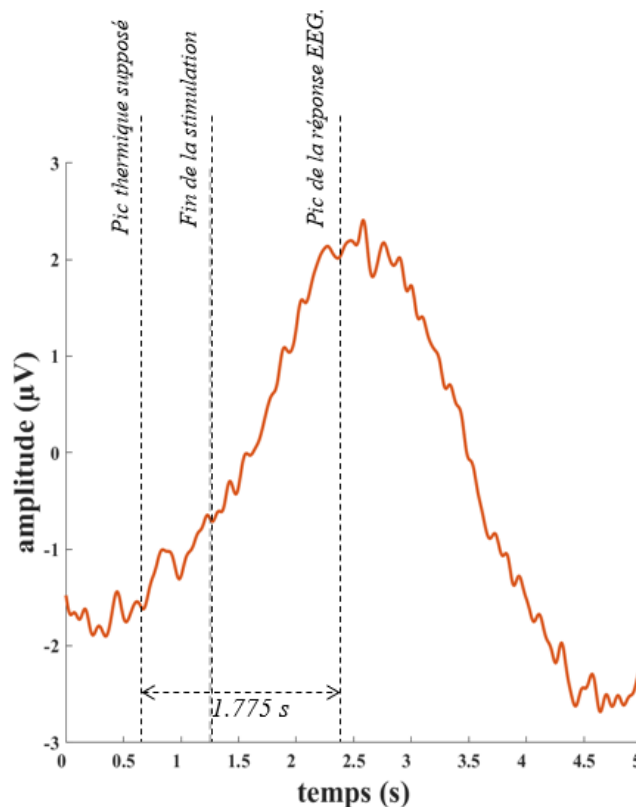


Fig. 8. Décours temporel de l'amplitude de la réponse EEG d'un cycle du disque, en moyennant les cycles, les trains, les blocs et les sujets.

0 s correspond au début du cycle du disque et 5 s correspond à la fin du cycle du disque.

La stimulation thermique chaude commence à 0 s et se termine approximativement à 1.25 s (correspondant à la fermeture du disque sous la lampe IR).

Il semblerait que l'amplitude de réponse la plus élevée soit entre 2.1 s et 2.5 s (retenue à 2.4 s pour la suite). Le maximal thermique est supposé à 0.625 s après le début de l'ouverture du disque. Donc il y a 1.775 s (environ 1.8 s) entre le pic thermique supposé et le pic de la réponse EEG.

IV. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'enregistrer chez des volontaires sains une réponse EEG robuste liée à l'activation des fibres C-warm par une stimulation périodique thermique radiante appliquée à une fréquence lente de 0.2 Hz, sur une grande surface de la peau.

Les résultats nous montrent que cette technique de *frequency tagging* sur une large surface, à une fréquence lente, permet d'obtenir une réponse corticale compatible avec l'activation des thermorécepteurs associés aux fibres C appelés C-warm. Cette méthode couplée à notre dispositif *turning heat* permet d'activer préférentiellement les thermorécepteurs C qui ont une vitesse de conduction lente.

Nous obtenons une réponse EEG significative à la fréquence de stimulation (0.2 Hz) et à sa première l'harmonique (0.4 Hz). De plus, on observe une modulation des bandes de fréquence thêta, et alpha à la fréquence de stimulation et dans la région sensorimotrice de l'hémisphère cérébrale controlatérale au membre stimulé. La bande de fréquence bêta a une modulation significative à la fréquence de stimulation, mais la latéralisation testée entre les électrodes CC et CI n'est pas significative.

Concernant la distribution des réponses EEG sur le scalp à la fréquence de stimulation et sa première harmonique, nous remarquons qu'elles sont maximales au niveau fronto-centrale. Cette réponse fronto-centrale pourrait être la distribution d'une réponse médiée par les C-warm. La réponse au niveau centrale, qui correspond donc au vertex, est cohérente avec les études précédentes (2,8,16) utilisant des stimulations thermiques nociceptives périodiques. Les générateurs corticaux de ces réponses pourraient se situer dans des structures cérébrales médianes telles que le cortex cingulaire antérieur (ACC) et/ou des structures latérales profondes comme les cortex operculo-insulaires droit et gauche (2,3,8). Cette réponse fronto-centrale pourrait donc bien être induite par le stimulus thermique.

Cependant, nous ne pouvons pas exclure une contamination de cette réponse par une activité auditive, au vu de sa localisation, car nous savons que les réponses auditives ont aussi une distribution fronto-centrale (22). En effet, certains sujets ont mentionné avoir parfois perçu le bruit du dispositif (synchrone avec la stimulation

thermique). Même si nous avons exclu la plupart des participants qui ont rapporté l'avoir consciemment entendu, la réponse pourrait être contaminée par un input auditif.

Une contamination par une activité visuelle, notamment causée par des artéfacts dus aux mouvements des yeux qui n'auraient pas toutes été correctement retirés, pourrait aussi potentiellement intervenir dans cette distribution frontale/fronto-centrale (23).

Concernant le décours dans le domaine temporel, il y a 1.775 s (environ 1.8 s) entre le pic thermique supposé et le pic de la réponse EEG. Ce délai est compatible avec le temps nécessaire à la conduction du signal par des fibres fines non-myélinisée (C-warm) depuis la peau jusqu'au cerveau, avec le temps de traitement cortical. En effet, ce délai est compatible avec la vitesse de conduction des fibres C (0.5-2 m/s), mais pas avec la vitesse de conduction plus élevée des fibres A δ (12-30 m/s) (2,6). De plus, ce délai n'est pas compatible avec une réponse générée par un stimulus auditif (entre 1.5 et 300 millisecondes) (22), ni avec une réponse générée par un stimulus visuel (entre 21 et 415 millisecondes) (23). Cependant, plusieurs contraintes liées à la technique *turning heat* ont pu introduire de l'instabilité dans ce décours de la réponse EEG dans le domaine temporel. Le marqueur de la stimulation thermique, généré par la photodiode, envoie un signal lorsque le seuil d'exposition aux rayonnements de la lampe est atteint. Des variations dans le placement de la lampe et dans la position de la photodiode pourraient induire quelques variations dans les latences de réponses.

D'autres variations ont pu aussi provoquer une instabilité temporelle. Telles que ; la variabilité inter ou intra individuelle du moment d'activation des afférences sensorielles, les variations des modalités d'absorption de la chaleur au niveau cutané (variant d'un cycle de stimulation à l'autre), les variations dans la vitesse de conduction des fibres individuelles et les variations dans la distance à parcourir en fonction de la longueur des membres (2). Ces variations rendent la réponse périodique moins précise et moins synchronisée de cycle en cycle, diminuant ainsi la fiabilité du signal EEG périodique.

La méthode de *frequency tagging* proposée par Regan 1966 est une technique fiable pour enregistrer des SS-EPs thermiques non-nociceptifs. Les SS-EPs obtenus dans

notre étude sont significativement supérieurs à zéro pour la fréquence de stimulation (0.2 Hz) et sa première harmonique (0.4 Hz) ainsi que pour les bandes de fréquence alpha, bêta et thêta. Contrairement à l'étude de Mouraux et al. en 2011 (8), qui n'avait pas obtenu de SS-EPs significatifs liés aux fibres C avec une fréquence de stimulation élevée (7 Hz), notre étude et celle de Mulders et al. de 2020 (3) ont obtenu des SS-EPs significatifs, respectivement liés aux C-warm et aux C nociceptives, en utilisant un stimulus thermique à une fréquence lente de 0.2 Hz. En effet, dans l'étude de Mulders et al. (3), l'amplitude de la réponse EEG à la fréquence de stimulation (0.2 Hz) était significativement plus grande pour la stimulation utilisant une surface variable par rapport à une surface fixe. Ces résultats pourraient être principalement liés à l'activation des fibres C nociceptives, car ils sont en adéquation avec l'étude antérieure de Colon et al. (2) utilisant une stimulation similaire à 0,2 Hz et évitant le phénomène d'habituation en utilisant une stimulation variable plutôt qu'une stimulation fixe, permettant ainsi de maintenir une réponse plus forte et plus soutenue. En revanche, notre expérience étudie les réponses EEG des fibres C-warm sur une large surface de la peau, alors que celle de Mulders et al. n'étudie les fibres C nociceptives que sur une petite surface de la peau (30 mm de diamètre). En conclusion, une large surface de stimulation à une fréquence lente permettrait d'enregistrer des réponses EEG des fibres C-warm.

La topographie des réponses dans les bandes thêta, alpha et bêta indiquent que les réponses enregistrées dans notre étude sont bien liées à l'activation des thermorécepteurs. En effet, la stimulation lente périodique des thermorécepteurs induisait une modulation périodique de la puissance EEG dans les bandes thêta et alpha, et ces réponses ont montré une latéralisation dans l'hémisphère controlatéral au bras stimulé (hémisphère droit) par rapport à l'hémisphère gauche. Cette réponse pourrait correspondre à une réponse du cortex somesthésique droit (S1, S2). En effet, les études antérieures étudiant les thermorécepteurs à chaleur inoffensive (14,15) ont montré qu'une réponse localisée au niveau pariétal controlatéral à la stimulation serait caractéristique d'une activation du cortex sensorimoteur S1 et S2. Ces régions seraient spécialisées dans la détection des stimuli somesthésiques, plus précisément elles joueraient un rôle dans le traitement de la sensation de chaleur. De plus, les études antérieures (2,3) étudiant les thermonocicepteurs, ont aussi montré qu'une réponse localisée au niveau pariétal controlatéral à la stimulation

serait caractéristique d'une activation du cortex sensorimoteur S1 et S2. Cette même localisation n'implique pas obligatoirement des mécanismes cérébraux similaires.

Les températures moyennes de l'avant-bras augmentaient de 32.2 ± 1.2 °C à 39.7 ± 0.8 °C, cette plage de température correspond à une activation préférentielle des thermorécepteurs à la chaleur (1). En effet, les thermorécepteurs C-warm répondent préférentiellement à des augmentations phasiques de la température de la peau dans une plage de 25 °C à 39 °C (1). Cependant, les plages de températures entre les thermorécepteurs et les thermonocicepteurs peuvent se chevaucher au niveau de leurs limites. Il est donc possible que notre stimulation thermique ne soit pas parfaitement sélective vis-à-vis des récepteurs à la chaleur inoffensive, cependant, au vu de nos résultats, la majorité des réponses à cette plage de température semble être médiée par les C-warm.

Concernant les perceptions d'intensité de chaleur des sujets, bien que l'intensité de la stimulation ne change pas, les cotes augmentent de train en train dans les blocs (effet train) et restent similaires entre les blocs. Ce phénomène ressemble à un phénomène de sensibilisation périphérique, lié à l'activation des fibres C-warm, appartenant au système nerveux périphérique, chez des volontaires sains (24). En effet, la sensibilisation périphérique se réfère à une augmentation de la réactivité et de l'excitabilité des neurones sensoriels, et une diminution du seuil de réponse neuronale, suite à la répétition du stimulus périphérique (24). Avec ce phénomène, il est donc probable que les perceptions de l'intensité de chaleur augmentent au fur et à mesure des trains. Cependant, les perceptions restent subjectives à chaque sujet, donc pour prouver une éventuelle sensibilisation périphérique, il faudrait enregistrer l'activité unitaire des neurones grâce à la microneurographie par exemple (4).

Dans d'autres études utilisant un stimulus thermique (nocif ou non-nocif), les auteurs soulignent un phénomène d'habituation (25). Dans l'article de Colon et al. (2), les chercheurs ont déplacé légèrement le point d'application du laser sur la peau pendant la phase descendante de chaque cycle de stimulation, afin d'éviter les phénomènes de sensibilisation ou d'habituation des afférences thermosensibles. Ils ont donc créé une zone variable, comme chez Mulders et al. (3), pour exposer

différentes terminaisons nerveuses libres à la stimulation thermique. Le but était de garantir que l'entrée neuronale vers le cerveau reste stable et précisément périodique pendant la durée de stimulation. Ceci est essentiel pour le succès de la méthode de marquage fréquentiel, qui repose sur l'identification d'une réponse EEG périodique robuste et constante à la fréquence du stimulus. Pour revenir à nos résultats, il serait intéressant d'éviter le phénomène de sensibilisation pour ne pas atteindre une augmentation non contrôlée de l'activation des thermorécepteurs, et pour continuer d'activer les fibres C à adaptation lente. Cela permettrait aussi de mieux isoler la réponse spécifiquement liée à la nature périodique et soutenue du stimulus, telle que souhaitée par la méthode *frequency tagging*.

Pour améliorer notre expérience, il serait donc intéressant de faire des pauses plus longues entre les trains, pour éviter le phénomène de sensibilisation. Etant donné qu'il n'y a pas d'effet bloc, nous pouvons donc garder le même temps de pause entre les blocs (approximativement de 2 min). En sachant que nous stimulons une grande surface cutanée, rendre la zone de stimulation variable, comme dans les précédentes études (2,3), semble plus difficile.

Il serait également intéressant de modifier la machine *turning heat* pour éviter la présence de bruit de frottement mécanique, retirant ainsi le bruit non désiré, et donc la stimulation du cortex auditif.

Les fibres C constituent la majorité des fibres, par rapport aux A- δ , dans un nerf périphérique sensitif humain (5). Par ailleurs, ces fibres possèdent une densité de terminaisons nerveuses cutanées supérieure aux autres fibres et appartiennent à la catégorie des petites fibres (5). On en distingue plusieurs sous-types parmi lesquels les fibres thermosensibles C-warm, encore peu explorées à ce jour, et les fibres C-Tactiles. La perception de la température cutanée est fortement liée à la perception du toucher. En effet, dans la peau poilue chez l'Homme, nous retrouvons de nombreuses fibres CT (C-Tactiles), qui sont des fibres C non-myélinisées à conduction lente (environ 1 m/s) et à petits diamètres, ayant des mécanorécepteurs codant le toucher doux impliqué dans les aspects affectifs (26). Ces fibres CT ont donc plusieurs caractéristiques communes avec les fibres C-warm ; vitesse de conduction lente, petit diamètre, prédominance dans la peau poilue. De plus, ces fibres CT sont modulées par la température, principalement lorsque celle-ci est liée à un stimulus tactile (12). En effet, les stimuli thermiques radiants (sans contacts

mécaniques) ne produisent pas (ou peu) de réponse chez les fibres CT (26). Notre méthode, utilisant un stimulus thermique radiant, permet donc d'éviter une activation des fibres CT, malgré des caractéristiques proches.

Les fibres C, étant des petites fibres, sont touchées de manière prédominante par les neuropathies. La neuropathie des petites fibres est notamment présente chez les patients atteints de diabète (27). En effet, la sensation de chaleur inoffensive médiée par les C-warm pourrait être pertinente pour le diagnostic précoce de la neuropathie des petites fibres, qui endommage notamment les fibres C thermosensibles (14). En effet, l'évaluation du seuil de sensation de chaleur au niveau cutané serait recommandée comme outil de dépistage de la neuropathie périphérique diabétique, car celui-ci diminue à cause de cette pathologie (27).

Il serait donc intéressant de continuer les recherches sur les thermorécepteurs des fibres (C-warm), pour pouvoir diagnostiquer plus précocement les neuropathies des petites fibres.

V. LIMITATIONS

Certaines limites doivent être mentionnées, bien que des efforts aient été déployés pour assurer la qualité et la rigueur de cette étude expérimentale.

Malgré une formation pour la mise en place de l'EEG et pour l'obtention du signal EEG, notre manque d'expérience a probablement influé sur la précision des données EEG obtenues. Avec plus d'expérience concernant le savoir-faire sur l'EEG (mise en place du bonnet, retouches sur les connexions des électrodes, meilleure lecture du signal...) nous aurions peut-être pu obtenir des données moins bruitées.

Par ailleurs, ce mémoire est notre première expérience impliquant des données récoltées chez des participants. Il y a de nombreuses sources possibles d'artefacts que nous aurions pu détecter avec plus d'expérience ; clignement des yeux synchrones avec le stimulus thermique, anticipation des pensées synchrones avec le stimulus, anticipation d'un potentiel comptage des participants en rapport avec le stimulus...

Concernant le dispositif *turning heat*, celui-ci a rencontré plusieurs dysfonctionnements techniques lors des sessions de mesure. Bien que ces problèmes aient été résolus, ils ont entraîné un léger retard dans le calendrier expérimental, ce qui a réduit le temps pour l'analyse des données et la rédaction.

De plus, un frottement au niveau du disque a provoqué une variation de la vitesse de rotation, entraînant des périodes de stimulation allant de 4.969 à 5.132 s. Cette variabilité de la périodicité a nécessité une étape supplémentaire dans le traitement du signal (*time warping*), qui pourrait avoir un impact sur le signal. Pour rappel, cette méthode de « *time warping* » consiste à étirer et comprimer le signal afin de périodiser les événements à une période fixe. Cette modulation du signal dépend de la "flexibilité" de la forme de l'activité cérébrale, autrement dit si la réponse cérébrale n'est pas assez flexible, celle-ci ne s'adaptera pas parfaitement à la modulation du signal (19). Une autre limite réside dans le fait que la procédure de « *time-warping* » peut elle-même introduire une certaine distorsion du signal (19), bien que les auteurs montrent que cela ne crée pas d'artefacts périodiques significatifs dans l'EEG (19). Enfin, cette procédure ne permet pas de séparer complètement et strictement différents signaux qui se chevauchent temporellement, et il faut être prudent en comparant des signaux avec des niveaux de fluctuation très différents (19).

Pour en revenir à ce frottement mécanique, il est important de notifier qu'il a généré un bruit périodique qui, malgré la présence de bruit blanc, a été perçu par certains participants. Afin de minimiser les interférences auditives sur le spectre EEG, les enregistrements concernés ont été écartés et de nouveaux participants ont été recrutés. Néanmoins, l'analyse des données a révélé une activité fronto-centrale en réponse à la stimulation. Cette zone pourrait correspondre à la réponse des C-warm mais également à une contamination auditive, probablement induite par le bruit de frottement du disque, même si les participants ne rapportaient pas de perception consciente de ce son (22).

Enfin, lorsque l'on observe individuellement les distributions des réponses EEG sur les scalps, nous pouvons voir que certains participants ont une réponse plus occipitale, qui pourrait correspondre à une activité prenant source dans le cortex visuel (23). Nous avons porté une attention particulière pour qu'aucune information visuelle lumineuse ne soit perçue lors des acquisitions. Malgré cela, il est possible

que des stimulations visuelles par le dispositif *turning heat* aient eu lieu ou que certains sujets se soient déconcentrés du stimulus thermique, et aient porté leur attention sur un objet de la pièce (détails de la machine *turning heat*).

VI. CONCLUSION

L'expérience consistait à enregistrer chez des volontaires sains une réponse EEG périodique robuste liée à l'activation des fibres C-warm, par une stimulation périodique thermique radiante à une fréquence lente de 0.2 Hz, sur une grande surface de la peau.

Il a été mis en évidence que la technique de *frequency tagging* sur une large surface, à une fréquence lente, est fiable pour étudier les fibres C-warm. En effet, les distributions des réponses EEG des scalps reflètent une activation des aires somesthésiques contralatérales spécifique à la stimulation thermique.

Il serait intéressant de développer des techniques qui permettraient d'étudier plus précisément les fibres C-warm. Celles-ci aideraient à approfondir les connaissances en clinique, notamment dans les neuropathies périphériques.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Belmonte C, Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol Pain*. 18 avr 2008;4:14.
2. Colon E, Liberati G, Mouraux A. EEG frequency tagging using ultra-slow periodic heat stimulation of the skin reveals cortical activity specifically related to C fiber thermoreceptors. *NeuroImage*. 1 févr 2017;146:266-74.
3. Mulders D, de Bodt C, Lejeune N, Courtin A, Liberati G, Verleysen M, et al. Dynamics of the perception and EEG signals triggered by tonic warm and cool stimulation. *PloS One*. 2020;15(4):e0231698.
4. Ackerley R, Watkins RH. Microneurography as a tool to study the function of individual C-fiber afferents in humans: responses from nociceptors, thermoreceptors, and mechanoreceptors. *J Neurophysiol*. 1 déc 2018;120(6):2834-46.
5. Churyukanov M, Plaghki L, Legrain V, Mouraux A. Thermal Detection Thresholds of A δ - and C-Fibre Afferents Activated by Brief CO₂ Laser Pulses Applied onto the Human Hairy Skin. El-Dereby W, éditeur. *PLoS ONE*. 25 avr 2012;7(4):e35817.
6. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. mars 2004;1000(1-2):40-56.
7. Whitwam JG. Classification of peripheral nerve fibres. An historical perspective. *Anaesthesia*. mai 1976;31(4):494-503.
8. Mouraux A, Iannetti GD, Colon E, Nozaradan S, Legrain V, Plaghki L. Nociceptive Steady-State Evoked Potentials Elicited by Rapid Periodic Thermal Stimulation of Cutaneous Nociceptors. *J Neurosci*. 20 avr 2011;31(16):6079-87.
9. Hallin RG, Torebjork HE, Wiesenfeld Z. Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 1982;45(4):313-9.
10. Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD. C- and A δ -fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *PAIN*. 1 août 1999;82(2):127.
11. Huishi Zhang C, Sohrabpour A, Lu Y, He B. Spectral and spatial changes of brain rhythmic activity in response to the sustained thermal pain stimulation. *Hum Brain Mapp*. août 2016;37(8):2976-91.
12. Ackerley R, Wiklund Fernström K, Backlund Wasling H, Watkins RH, Johnson RD, Vallbo Å, et al. Differential effects of radiant and mechanically applied thermal stimuli on human C-tactile afferent firing patterns. *J Neurophysiol*. 1 oct 2018;120(4):1885-92.

13. Nahra H, Plaghki L. The effects of A-fiber pressure block on perception and neurophysiological correlates of brief non-painful and painful CO2 laser stimuli in humans. *Eur J Pain Lond Engl*. 2003;7(2):189-99.
14. Min An K. Magnetoencephalographic study of event-related fields and cortical oscillatory changes during cutaneous warmth processing - PubMed [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363226/>
15. Chang PF. Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence - PubMed [Internet]. 2004 [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598518/>
16. Colon E, Legrain V, Mouraux A. EEG frequency tagging to dissociate the cortical responses to nociceptive and nonnociceptive stimuli. *J Cogn Neurosci*. oct 2014;26(10):2262-74.
17. Nicholls MER, Thomas NA, Loetscher T, Grimshaw GM. The Flinders Handedness survey (FLANDERS): a brief measure of skilled hand preference. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2013;49(10):2914-26.
18. Mouraux A, Iannetti GD. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn Reson Imaging*. sept 2008;26(7):1041-54.
19. Chemin B, Huang G, Mulders D, Mouraux A. EEG time-warping to study non-strictly-periodic EEG signals related to the production of rhythmic movements. *J Neurosci Methods*. 1 oct 2018;308:106-15.
20. Hyvärinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc*. 2000;13(4-5):411-30.
21. Bach M, Meigen T. Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1999;99(1):69-82.
22. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. janv 1974;36:179-90.
23. Allison T, Matsumiya Y, Goff GD, Goff WR. The scalp topography of human visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. févr 1977;42(2):185-97.
24. Campbell JN, Meyer RA. Sensitization of unmyelinated nociceptive afferents in monkey varies with skin type. *J Neurophysiol*. janv 1983;49(1):98-110.
25. Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J, et al. Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*. sept 2009;92(2):135-8.
26. Ackerley R. C-tactile (CT) afferents: evidence of their function from microneurography studies in humans. *Curr Opin Behav Sci*. févr 2022;43:95-100.

27. Ijff GA, Bertelsmann FW, Nauta JJP, Heimans JJ. Cold and Warm Cutaneous Sensation in Diabetic Patients. *Diabet Med* [Internet]. oct 1991 [cité 8 mai 2025];8(S2). Disponible sur:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.1991.tb02161.x>

A. https://www.lighting.philips.com/api/assets/v1/file/Signify/content/923212143801_EU.en_AA.PROF.FP/Localized_commercial_leaflet_923212143801_en_AA.pdf

B. https://www.infraphil.info/Philips_Infraphil-PAR38E.pdf

RESUME :

Les fibres C constituent la majorité des fibres, par rapport aux A- δ , dans un nerf périphérique sensitif humain (5). On en distingue plusieurs sous-types parmi lesquels les fibres thermosensibles C-warm, encore peu explorées à ce jour, elles seront l'objet de notre étude. Le dispositif inédit *turning heat* a été créé pour l'expérience, il est composé d'une lampe infrarouge, d'une photodiode et d'un disque rotatif tronqué à 90 °. L'expérience utilisait une stimulation radiante périodique thermique non-nociceptive, sur l'intégralité de l'avant-bras gauche, à une fréquence lente de 0.2 Hz. Sur les 15 participants recrutés, nous avons observé une réponse fronto-centrale significative à la fréquence de 0.2 Hz. De plus, les distributions des réponses pour les bandes de fréquences alpha et thêta ont montré une latéralisation de la réponse au niveau de l'hémisphère droit (controlatéral au bras stimulé). Enfin la perception des sujets sur l'intensité thermique ressentie augmente au fur et à mesure des trains de stimulations.

Cette étude révèle donc qu'une stimulation thermique, lente et périodique sur une large surface cutanée permettrait d'enregistrer l'activité encéphalographique des fibres C-warm.