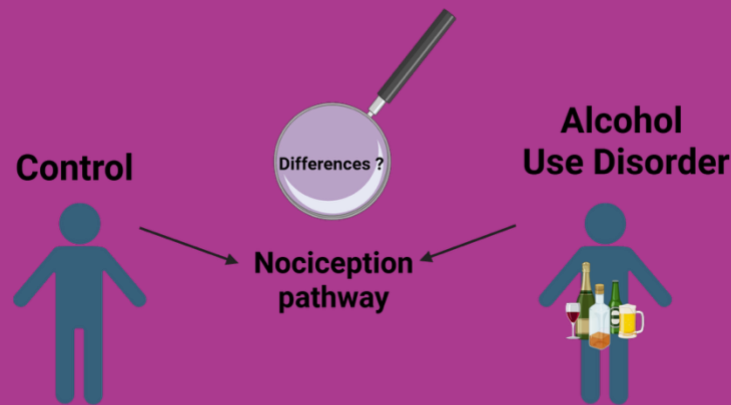


**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Exploration expérimentale de la nociception et de la douleur dans le trouble de l'usage de l'alcool



Auteur : Peeters Delphine
Promoteur : Legrain Valéry
Co-Promoteur : Jeandrain Alexandra
Lecteurs : A. Mouraux ; N.Delzenne
Année académique 2025-2026

Abstract

Alcohol Use Disorder (AUD) and pain are two major public health concerns. Numerous studies have demonstrated the existence of a bidirectional relationship between alcohol consumption and pain, however, experimental research on this topic remains limited. While alcohol has acute analgesic properties, chronic alcohol consumption is associated with hyperalgesia and alterations in pain modulation mechanisms. These changes are thought to involve, among other factors, the descending inhibitory pathways of nociception. The Conditioned Pain Modulation (CPM) paradigm, based on the principle that “pain inhibits pain,” represents a relevant tool for investigating these mechanisms. The aim of the present study was to finalize and validate an experimental protocol for measuring CPM in healthy participants, with the perspective of future application in patients with AUD.

31 healthy volunteers were recruited for this study. Pain thresholds were assessed using a thermode applied to the right forearm as the test stimulus, while the conditioning stimulus consisted of a cold plate on which participants placed their left hand. Four experimental conditions were tested, combining two factors: the type of conditioning stimulus (painful at 8°C versus non-painful at skin temperature) and the procedure type (parallel versus sequential). Changes in pain thresholds before and during/after stimulation were calculated as temperature delta scores. Descriptive analyses, Student’s t-tests, a repeated-measures ANOVA, and Pearson correlations were performed using Jamovi software.

The results revealed limited and statistically weak pain modulation effects. Although some analyses (t-tests) suggested a significant increase in pain threshold in the painful parallel condition, the ANOVA showed that threshold changes did not differ significantly from those observed in the control conditions. These findings suggest that the current protocol does not reliably isolate the descending inhibitory mechanisms associated with the CPM phenomenon.

Nevertheless, this work represents an important step in the development of a reliable experimental protocol for the study of CPM and its future application in patients with AUD. It highlights both the complexity of investigating CPM in humans and the need for further research to optimize experimental procedures.

Remerciements

Au terme de ce mémoire, je tiens à remercier les personnes qui ont pu contribuer, de près ou de loin, à sa réalisation.

Mes premiers remerciements s'adressent à Alexandra Jeandrain, doctorante sur ce projet. Merci pour ton accompagnement tout au long de ce mémoire, pour le temps que tu m'as accordé, ta patience et tes nombreux conseils. Tu as été bien plus qu'une simple référente, ta présence et ton soutien ont joué un rôle essentiel dans la rédaction de ce travail. J'ai énormément appris auprès de toi, tant sur le plan scientifique que personnel, et je te suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu as fait.

Je remercie également Valéry Legrain pour avoir accepté de superviser ce mémoire. Merci pour votre expertise, votre rigueur scientifique et vos conseils pertinents qui ont permis d'enrichir ce travail et de nourrir ma réflexion tout au long de sa réalisation.

Je souhaite aussi remercier Gabrielle, Alexiane et toute la team SpacePain pour leur aide précieuse. Merci d'avoir pris le temps de relire ce mémoire, d'avoir apporté vos remarques constructives et surtout votre disponibilité. Votre aide a été importante pour moi.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres du laboratoire pour leur accueil, leur bienveillance et l'ambiance chaleureuse qui m'a accompagné durant cette expérience.

Je remercie aussi sincèrement toutes les personnes qui ont participé à cette étude. Leur temps et leur implication ont rendu ce travail possible.

Enfin, je tiens à remercier ma famille, mon compagnon et mes amies pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ces années d'études. Leur présence a été une source de motivation dans les moments de doute comme dans les moments de réussite.

À toutes ces personnes, merci.

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	6
Présentation générale de l'alcool et de la douleur, prévalence	6
Trouble de l'usage de l'alcool	7
a. Définitions et classification	7
b. Mécanismes	7
Intérêt neurobiologique et clinique d'étudier la nociception dans le TUA	10
Nociception	11
a. Définition.....	11
b. Voies ascendantes.....	12
c. Modulations descendantes.....	14
d. Conditioned Pain Modulation (CPM)	15
Question de recherche.....	17
II. Méthodes.....	20
Participants	20
Matériels.....	20
Procédure.....	22
Mesures	26
Analyses statistiques	27
III. Développement/résultats.....	28
Statistiques descriptives	28
Analyse des variations de seuils de douleur par condition expérimentale.....	29
Effet du type de stimulus et du type de procédure.....	30
Relations entre seuils de douleur, douleur perçue et désagréabilité	31
IV. Discussion.....	32
Limites	33
Perspectives	33
Conclusion.....	35
Bibliographie	36
Résumé.....	40

I. INTRODUCTION

Présentation générale de l'alcool et de la douleur, prévalence

L'usage excessif de l'alcool constitue un enjeu majeur de santé publique, avec plus de 2 millions de décès liés à sa consommation sur l'année 2019 (Organisation mondiale de la santé, 2019). L'alcool est également une des substances psychoactives les plus largement répandues à travers le monde. Sa consommation peut être modérée ou aller jusqu'à des formes nocives et à la dépendance, entraînant des conséquences physiques, psychologiques et sociales importantes.

Parallèlement, la douleur chronique touche environ 20 % des adultes (Cucinello-Ragland et Edwards, 2021), ce qui en fait également un problème de santé publique majeur, impactant la qualité de vie, la santé mentale et les activités quotidiennes des individus.

Ces deux problématiques apparaissent étroitement liées : les individus présentant un trouble de l'usage de l'alcool (TUA) rapportent plus fréquemment des douleurs chroniques, tandis que la présence de douleurs persistantes constitue un facteur de risque de consommation d'alcool et de développement d'un TUA (Zale et al., 2015).

Historiquement utilisé pour ses propriétés analgésiques, l'alcool est encore aujourd'hui consommé par certains individus pour soulager la douleur. Cet effet de diminution de la douleur, souvent transitoire, semble varier selon l'historique de consommation (Cucinello-Ragland et Edwards, 2021).

De plus, sur le plan scientifique, une relation bidirectionnelle entre alcool et douleur a été mise en évidence. La dépendance pourrait entraîner des altérations des circuits neuronaux impliqués dans la nociception et les émotions, contribuant à la fois à l'usage excessif et à son maintien (Egli et al., 2012). Ces mécanismes pourraient s'expliquer par le partage de régions cérébrales entre les systèmes de la douleur et de l'addiction, notamment celles liées à l'affect et à la motivation (Vigorito & Chang, 2024).

Ainsi, l'interaction entre alcool et douleur, qu'elle soit comportementale ou neurobiologique, représente un enjeu central dans la compréhension du trouble de l'usage de l'alcool.

Trouble de l'usage de l'alcool

a. Définitions et classification

Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est défini comme un trouble chronique caractérisé par une consommation compulsive d'alcool malgré des conséquences néfastes connues et l'apparition d'états émotionnels négatifs lorsque l'alcool n'est plus disponible. Les critères diagnostiques du trouble selon le DSM5 (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; American Psychiatric Association, 2022) reposent sur 11 caractéristiques évaluées sur une période de 12 mois, dont le nombre permet de déterminer la sévérité du trouble. Ces critères s'organisent en quatre grandes catégories : la perte de contrôle de la consommation, le retentissement social et professionnel, l'usage à risque et les critères pharmacologiques (tolérance et syndrome de sevrage). En fonction du nombre de caractéristiques présentes, le trouble peut être considéré comme faible (>2), modéré (>4) ou sévère (>6).

b. Mécanismes

Le trouble de l'usage de l'alcool est associé à une modification de la configuration neurobiologique au niveau moléculaire, synaptique, cellulaire et des circuits. Ces neuroadaptations résultent d'une exposition chronique à l'éthanol liée à des prises répétées d'alcool (Koob & Volkow, 2016 ; Yang et al., 2022 ; Vigorito & Chang, 2024 ; Dong et al., 2025). En effet, l'alcool est une substance psychoactive ayant un effet déprimeur sur le système nerveux central. Son action repose principalement sur une modulation de plusieurs systèmes de neurotransmission (Roberto & Varodayan, 2017 ; Yang et al., 2022 ; Dong et al., 2025).

L'évolution du trouble et des altérations associées peuvent être perçues sous forme de cycle comprenant 3 phases : le binge/intoxication, l'affect négatif/arrêt et enfin la préoccupation/anticipation (Koob & Volkow, 2010).

➤ Phase 1 : Binge/Intoxication

Au stade initial, l'alcool agit principalement sur le système dopaminergique mésolimbique. Ce système est constitué, entre autres, de l'aire tegmentale ventrale (ATV), du noyau accumbens (NAc) et du cortex préfrontal. Il constitue le circuit central de la récompense, impliqué dans la motivation et le renforcement des comportements (Koob & Volkow, 2016 ; Yang et al., 2022). Lors d'une consommation aiguë, l'alcool augmente la libération de dopamine dans le NAc, en diminuant l'inhibition GABA des neurones dopaminergiques de l'ATV. Cette augmentation

dopaminergique contribue donc aux effets gratifiants et à la répétition des épisodes de consommation (Koob & Volkow, 2016 ; Roberto & Varodayan, 2017 ; Yang et al., 2022). Ces effets aigus facilitent l'apprentissage des associations entre consommation et plaisir, renforçant le comportement d'alcoolisation. En parallèle de ses effets sur le système de récompense, l'alcool induit une augmentation globale de l'action du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, induisant une diminution de l'excitabilité neuronale.

➤ Phase 2 : Affect négatif/Arrêt

Lorsque la consommation devient chronique, le cerveau met en place des adaptations neurobiologiques durables et compensatoires afin de rétablir l'homéostasie. Ces mécanismes de neuroadaptation sont à la base du phénomène de tolérance, poussant l'individu à augmenter les doses d'alcool consommées pour retrouver les effets initiaux.

Concernant le système GABAergique, les récepteurs GABA_A inhibiteurs présents dans tout le cortex, deviennent moins sensibles suite, entre autres, à des modifications de leur composition en sous-unités (Roberto & Varodayan, 2017 ; Neugebauer & Ponomarev, 2024). Cette adaptation entraîne une diminution de l'efficacité du système inhibiteur GABAergique. À l'inverse, le système glutamatergique subit une augmentation de son activité, notamment via une augmentation de la sensibilité des récepteurs NMDA excitateurs. Lors de l'arrêt brutal de la consommation d'alcool, appelé sevrage, le cerveau devient alors hyperexcitable. En effet, l'hyperactivité glutamatergique entraîne une suractivation de certaines voies, modulant la plasticité synaptique et l'expression génique (Roberto & Varodayan, 2017 ; Edwards et al., 2020 ; Neugebauer & Ponomarev, 2024).

Au niveau du système dopaminergique, lors de la consommation chronique, la libération basale de dopamine dans le NAc diminue, conduisant à un état d'hypodopaminergie et donc à un système de récompense moins actif lors du sevrage. La combinaison de ce déficit dopaminergique et de l'hyperexcitabilité neuronale favorise la consommation, dans le but de restaurer une sensation de plaisir et réduire la dysphorie. Cette dernière est associée à une dérégulation de l'humeur se manifestant notamment par une irritabilité accrue et une détresse psychologique (Koob & Volkow, 2016 ; Yang et al., 2022).

Ces adaptations chroniques sont particulièrement visibles au niveau de l'amygdale, qui devient hyperactive lors de la phase de sevrage et participe à l'*hyperkatifeia*, une sensibilité accrue aux états émotionnels négatifs. Dans ce contexte cet état général d'hypersensibilité peut notamment se refléter à travers une sensibilité à la douleur plus importante, renforçant davantage la motivation à consommer pour éviter l'inconfort (Egli et al., 2012 ; Koob & Vendruscolo, 2025).

En parallèle, la consommation d'alcool chronique modifie également les circuits impliqués dans la perception de la douleur. En effet, suite à la dérégulation de l'équilibre excitation/inhibition, des altérations du fonctionnement des voies et des régions corticales impliquées vont apparaître, augmentant ainsi la sensibilité nociceptive et réduisant l'efficacité des contrôles inhibiteurs de la douleur (Lovelock et al., 2021 ; Yang et al., 2022 ; Dong et al., 2025). Ces perturbations expliqueraient pourquoi les individus en sevrage perçoivent une douleur plus intense et présentent une vulnérabilité accrue à la rechute.

➤ Phase 3 : Préoccupation/Anticipation

Chez les consommateurs chroniques, la consommation d'alcool est également associée à des altérations des régions frontales, en particulier du cortex préfrontal, impliquées dans la planification, la prise de décision et l'inhibition comportementale. Ces altérations comprennent notamment une diminution fonctionnelle entre les circuits préfrontaux et le circuit de la récompense (Koob & Volkow, 2016 ; Egervari et al., 2018 ; Rice et al., 2024). Cette dysconnectivité a deux conséquences majeures : elle ravive les souvenirs associés aux effets plaisants de l'alcool, alimentant le craving (envie irrépressible de consommer), et elle réduit les capacités de contrôle inhibiteur, engendrant des comportements compulsifs.

Ainsi, le cycle de l'addiction se maintient : la consommation initiale procure du plaisir via la dopamine et le GABA, la consommation chronique induit des déficits dopaminergiques et une hyperactivité glutamatergique/hypoactivité GABA, provoquant des états négatifs et une douleur accrue, et la dysrégulation préfrontale favorise la perte de contrôle et l'anticipation constante de l'alcool (Fig. 1).

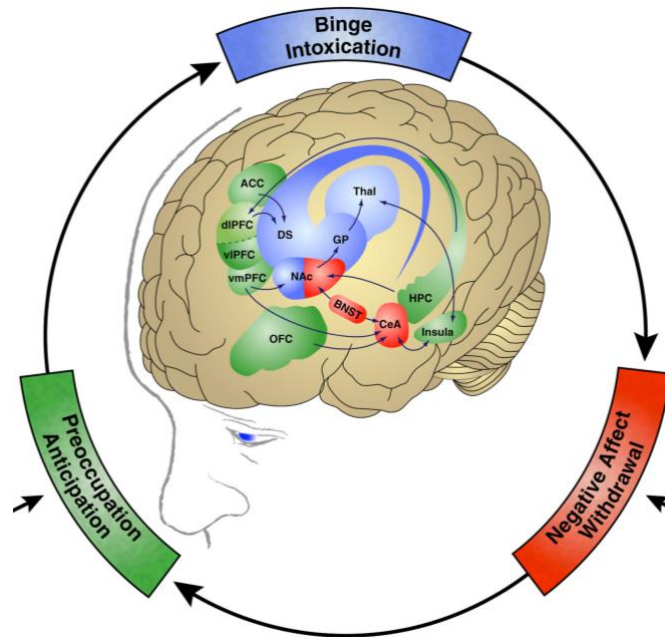


Figure 1. Schéma des altérations et des phases du trouble de l'usage de l'alcool. En bleu sont représentées les modifications associées à la phase d'intoxication. En rouge, les modifications engendrées par la phase d'arrêt. En vert sont visibles les modifications survenant lors de la phase de préoccupation. ACC = cortex cingulaire antérieur ; BNST = noyau du lit de la strie terminale ; CeA = noyau central de l'amygdale ; DS = striatum dorsal ; dIPFC = cortex préfrontal dorsolatéral ; GP = globus pallidus ; HPC = hippocampe ; NAC = noyau accumbens ; OFC = cortex orbitofrontal ; Thal = thalamus ; vIPFC = cortex préfrontal ventrolatéral ; vmPF = cortex préfrontal ventromédial. (Koob & Vendruscolo, 2025).

Intérêt neurobiologique et clinique d'étudier la nociception dans le TUA

Comme nous venons de le voir, dans le trouble de l'usage de l'alcool, les neuroadaptations induites par l'exposition chronique à l'éthanol ne concernent pas uniquement les systèmes de récompense et de contrôle, mais s'étendent également aux réseaux impliqués dans la perception et la régulation de la douleur. En particulier, les structures déjà impliquées dans les phases d'affect négatif, telles que l'amygdale, participant à la fois au traitement des états émotionnels et aux processus nociceptifs (Egli et al., 2012).

Dans cette perspective, certains auteurs considèrent la dépendance à l'alcool comme un état d'allostase négative, à travers lequel l'exposition chronique entraîne une dérégulation des systèmes biologiques de l'organisme et conduit à un nouvel équilibre instable, caractérisé par une hypersensibilité globale aux stimuli aversifs, incluant la douleur (Egli et al., 2012).

Sur le plan clinique, cette interaction se traduit par une augmentation de la sensibilité douloureuse chez les individus présentant un TUA, en particulier lors du sevrage. Cette hypersensibilité à la douleur, appelée hyperalgésie, peut prendre des formes variées, allant de manifestations somatiques à affectives (Egli et al., 2012 ; Cucinello-Ragland et Edwards, 2021).

Dans ce contexte, la douleur ne constitue pas seulement une conséquence du trouble, mais un facteur actif de son maintien. En effet, selon le modèle de renforcement négatif, la consommation d'alcool peut être motivée par la volonté de soulager ces états aversifs (Koob & Volkow, 2016). La douleur devient alors un déterminant majeur du craving et donc, un facteur de vulnérabilité à la rechute (Edwards et al., 2020).

D'un point de vue thérapeutique, la prise en compte des altérations nociceptives apparaît essentielle. Elle pourrait permettre d'identifier des profils de patients particulièrement à risque, d'adapter les stratégies de prise en charge en intégrant la dimension douloureuse, et de mieux cibler les mécanismes neurobiologiques impliqués (Egli et al., 2012 ; Edwards et al., 2020).

Ainsi, l'étude de la nociception dans le TUA ne se limite pas à l'analyse d'un symptôme, mais s'inscrit dans une approche intégrative visant à comprendre comment douleur, émotion et cognition interagissent pour contribuer au maintien du trouble (Egli et al., 2012 ; Robins et al., 2019 ; Edwards et al., 2020)

Nociception

a. Définition

La nociception correspond aux processus neurophysiologiques permettant la détection, la transmission et le traitement des stimuli potentiellement nocifs. La douleur correspond à « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (IASP, 2020). C'est donc une expérience subjective résultant de l'intégration de ces signaux par le système nerveux central et constituant une des réponses potentielles de la nociception (Woller et al., 2017 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

b. Voies ascendantes

La transmission des informations nociceptives vers le cerveau repose sur un ensemble d'étapes organisées. La première est la détection de stimuli (mécaniques, thermiques ou chimiques), par des nocicepteurs périphériques. Ces nocicepteurs consistent en des terminaisons libres des fines fibres : A δ , myélinisées et associées à une douleur rapide, brève et bien localisée, et des fibres C, non myélinisées, associées à une douleur plus lente, diffuse et de plus longue durée (Woller et al., 2017 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

Ces fibres proviennent d'un neurone de premier ordre dont le noyau se trouve dans le ganglion spinal et qui relie la terminaison nociceptive à la moelle spinale (MS), où se trouve le relai avec le neurone de second ordre. Il permet d'assurer la transmission de l'input nociceptif vers le centre nerveux supérieur via le système antérolatéral (Woller et al., 2017 ; Gamal-Eltrabily et al., 2021 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

Il existe deux types de neurones de second ordre, les neurones nociceptifs spécifiques qui reçoivent uniquement les influx des fines fibres, et les neurones de convergence (wide dynamic range, WDR) qui reçoivent également des influx des grosses fibres non nociceptives ainsi que des voies descendantes (voir paragraphe c). Les voies antérolatérales sont divisées en plusieurs faisceaux, dont principalement la voie spinothalamique, spinoréticulaire et spinomésencéphalique (*Fig 2*) (Woller et al., 2017 ; Van Strien & Hollmann, 2025). Toutes ces voies contribuent de manière différente à l'intégration et la modulation du stimulus en fonction des différents relais et surtout de leur destination finale.

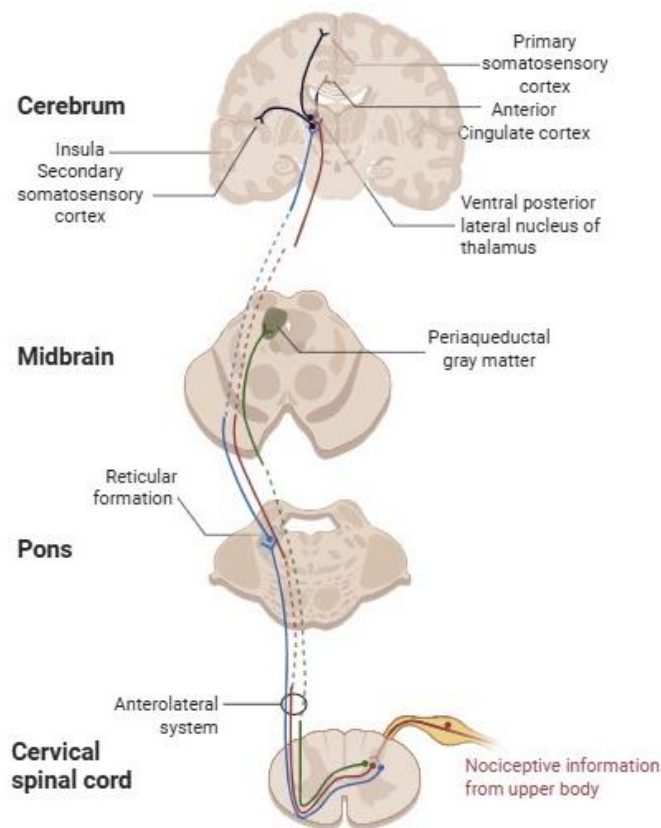


Figure 2. Schéma des voies ascendantes du système antérolatéral de la nociception. En rouge est représentée la voie spinothalamique et en bleu la voie spinoréticulaire, faisant relai dans le tronc cérébral. Les destinations finales de ces 2 voies sont communes et donc représentées par les flèches noires. En vert, la voie spinomésencéphalique, faisant relai dans le mésencéphale. (Fait via BioRender)

Au niveau cortical, les influx nociceptifs sont intégrés au sein d'un réseau. Les principales régions impliquées comprennent le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1 et S2), responsables de la discrimination sensorielle de la douleur (localisation, intensité), ainsi que l'insula et le cortex cingulaire antérieur, qui participent davantage à la dimension affective et émotionnelle de l'expérience douloureuse (Gamal-Eltrabily et al., 2021 ; Lovelock et al., 2021 ; Dreismickenbecker et al., 2023 ; Billaux et al., 2024). Par ailleurs, le cortex préfrontal intervient également dans les processus cognitifs associés à la douleur, tels que l'évaluation, l'anticipation et la régulation des réponses émotionnelles.

Ces régions corticales interagissent étroitement avec les structures sous-corticales et donc les systèmes de modulation descendante, permettant un ajustement de la perception douloureuse en fonction du contexte (Bannister & Dickenson, 2016 ; Patel & Dickenson, 2020). Dans le cadre du trouble de l'usage de l'alcool, des altérations de ces réseaux ont été mises en évidence sur des modèles animaux, suggérant une perturbation de l'intégration et de la régulation des signaux nociceptifs (Cucinello-Ragland et Edwards, 2021 ; Vigorito & Chang, 2024).

c. Modulations descendantes

La perception de la douleur ne dépend pas uniquement de l'intensité des signaux nociceptifs transmis par les voies ascendantes. En effet, elle est aussi fortement influencée par d'autres mécanismes notamment l'état émotionnel des personnes ainsi que les voies endogènes de modulation descendante, capables d'amplifier ou d'inhiber la transmission des signaux nociceptifs. Ces mécanismes permettent au cerveau d'ajuster la perception de la douleur en fonction du contexte physiologique, émotionnel et comportemental (Gamal-Eltrabily et al., 2021 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

Le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et l'insula interviennent dans la modulation descendante de la douleur en projetant notamment vers l'hypothalamus et l'amygdale, qui participe à l'évaluation de la valeur émotionnelle du stimulus nociceptif.

En effet, l'amygdale joue un rôle clé dans cette régulation en modulant l'activité des systèmes descendants selon la valeur émotionnelle attribuée au stimulus. Elle exerce ce contrôle notamment via ses projections vers le mésencéphale, plus précisément la substance grise périaqueducale (SGP), relai central de cette modulation descendante (Edwards et al., 2020 ; Gamal-Eltrabily et al., 2021 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

Après cette étape, les projections descendantes de la SGP atteignent le tronc cérébral, au niveau de la médulla rostro-ventromédiale (MRV). Cette région joue également un rôle clé dans la modulation descendante de la nociception, car elle contient différentes populations neuronales, les neurones dits *ON*, *OFF* et *neutral*, qui régulent directement la transmission des signaux nociceptifs au niveau du neurone de second ordre présent dans la MS. Les neurones *ON* vont favoriser une réponse nociceptive en augmentant l'activité des voies nociceptives, tandis que les neurones *OFF* vont l'inhiber. Les neurones *neutral*, quant à eux, n'exercent à priori pas d'effet direct sur cette transmission mais pourraient contribuer au maintien de l'équilibre entre les neurones *ON* et *OFF*. (Van Strien & Hollmann, 2025 ; De Preter & Heinricher, 2024) (*Fig. 3*). Cette modulation implique également différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs, notamment les opioïdes endogènes grâce aux récepteurs présents sur les neurones nociceptifs (Robins et al., 2019 ; Edwards et al., 2020 ; Van Strien & Hollmann, 2025).

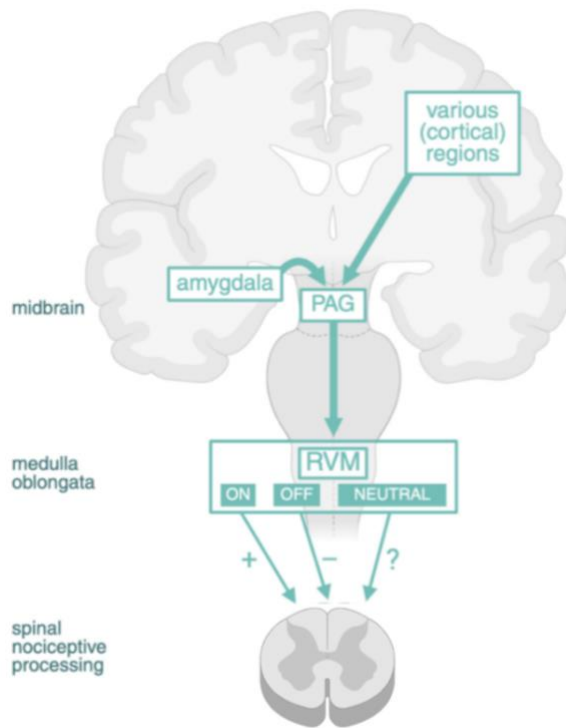


Figure 3. Schéma de la voie descendante. La substance grise périaqueducule (PAG) reçoit des afférences de différentes régions corticales et envoie des efférences vers le RVM (medulla rostro-ventromédiale). Elle module ensuite l'activité des neurones nociceptifs de la moëlle spinale grâce à ses projections +, - ou neutre. (Adapté de Van Strien and Hollmann, "Pain Perception and Modulation.", 2025)

d. Conditioned Pain Modulation (CPM)

Afin d'étudier expérimentalement les mécanismes de modulation descendante de la nociception décrits précédemment, le phénomène de *Diffuse Noxious Inhibitory Controls* (DNIC) a été mis en évidence à la fin des années 1970 par Le Bars et son équipe, à partir d'enregistrements électrophysiologiques chez le rat (*Fig 4*). Ils ont montré qu'un stimulus nociceptif appliqué à une région du corps pouvait inhiber l'activité de neurones nociceptifs situés dans une autre région, notamment au niveau de la corne dorsale de la moelle spinale (Le Bars & Willer, 2008). Ce mécanisme repose sur l'activation de circuits descendants inhibiteurs diffus, formant une boucle de rétrocontrôle entre les structures supraspinales et la moelle spinale.

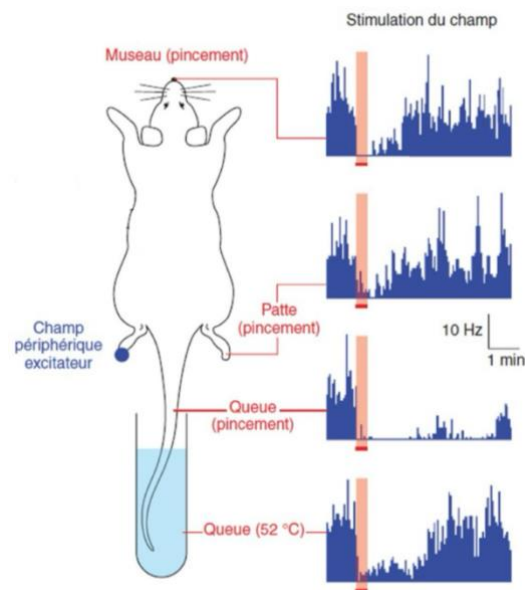


Figure 4. Schéma de l'expérience menant à la découverte du DNIC. Enregistrement de l'activité d'un neurone nociceptif dans la MS. Ce neurone répond à des stimulations douloureuses appliquées à différentes zones : Museau (pincement), Patte (pincement), Queue (pincement). Une autre stimulation conditionnante est appliquée en parallèle via stimulation du champ au niveau de la patte. Les histogrammes bleus représentent l'activité du neurone et la bande orange correspond au moment de la double stimulation. (Adapté de Le Bars & Willer, 2008)

Chez l'humain, ce phénomène est étudié sous le terme de *Conditioned Pain Modulation* (CPM), considéré comme l'équivalent du DNIC. Le CPM repose sur un paradigme expérimental impliquant deux stimulations : un stimulus test et un stimulus conditionnant, généralement plus intense, appliqué sur une autre région du corps. Les stimuli test les plus fréquemment utilisés sont par exemple la douleur à la pression, appliquée grâce à un algomètre de tension, ou une douleur thermique chaude appliquée via une thermode. En ce qui concerne le stimulus conditionnant, c'est généralement une douleur ischémique, grâce à un brassard ou encore une douleur thermique froide, via notamment un bain d'eau froide ou une plaque thermoélectrique (Kennedy et al., 2016). L'application du stimulus conditionnant entraîne une diminution de la perception douloureuse du stimulus test, illustrant le principe de *pain inhibits pain*. Cette diminution reflète l'activation des systèmes inhibiteurs descendants et constitue donc un indicateur de leur fonctionnement (White et al., 2022).

De manière générale, les études utilisant le paradigme du CPM sont majoritairement réalisées chez des participants sains et reposent le plus souvent sur des designs expérimentaux en parallèle, où le stimulus test et le stimulus conditionnant sont appliqués en même temps, et

sans condition contrôle, avec uniquement un stimulus conditionnant douloureux. Dans ce type de protocole, les variations de perception de la douleur sont généralement interprétées comme étant le reflet de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants.

Cependant, cette approche présente plusieurs limites méthodologiques importantes. En l'absence de condition contrôle, il devient difficile d'attribuer avec certitude les modifications de perception de la douleur à l'effet seul du CPM. En effet, d'autres facteurs non spécifiques peuvent influencer les réponses tels que les phénomènes d'attention, d'habituation ou encore de sensibilisation du participant. Ainsi, une augmentation ou une diminution de la douleur ne peut, dans ces cas-là, pas être attribuée de manière certaine à la présence du stimulus conditionnant douloureux (et donc à l'effet CPM). De plus, la procédure en parallèle soulève également des problèmes d'interprétation. En effet, le fait d'appliquer les deux stimulations simultanément pourrait engager d'autres processus, notamment les mécanismes attentionnels, susceptibles d'influencer la perception douloureuse.

Question de recherche

Comme dit précédemment, la littérature scientifique met déjà en évidence des effets bidirectionnels de l'alcool sur la douleur. Alors qu'une consommation aiguë induit des effets analgésiques, l'exposition chronique et les périodes de sevrage sont associées à une hyperalgésie. Ces observations pourraient suggérer une perturbation des systèmes neurobiologiques impliqués dans la modulation de la douleur chez les individus présentant un TUA, notamment au niveau des voies descendantes inhibitrices.

Cependant, si les bases neurobiologiques de ces altérations sont relativement bien documentées, leur effet fonctionnel reste encore trop peu étudié. Le paradigme de la modulation conditionnée de la douleur (CPM), reposant sur le principe selon lequel *la douleur inhibe la douleur*, constitue un outil pertinent pour explorer les mécanismes inhibiteurs descendants de la douleur, et donc les potentielles altérations fonctionnelles associées au TUA. En effet, les altérations neuroadaptatives induites par l'alcool pourraient entraîner une modification du phénomène de CPM, se traduisant par une inhibition diminuée de la douleur.

Dans ce contexte, notre étude avait pour objectif principal de mettre en place un protocole expérimental permettant d'évaluer les seuils de douleur et l'efficacité du CPM chez des participants sains dans un premier temps. In fine, le but serait d'appliquer ce protocole sur

des individus présentant un TUA, en phase de sevrage ou de rémission, afin d'examiner l'intégrité de leurs voies descendantes de modulation de la douleur. Dans cette optique nous avons décidé de finaliser une étude initiée par des collègues au sein de l'Institut des Neurosciences de l'UCL. Leur étude n'avait pas pu aboutir suite à des problèmes techniques et ne comptait donc que 22 participants sur les 30 initialement prévus.

Le protocole utilisé dans cette étude s'inspire notamment de celui proposé par White et al. (2022), qui ont étudié les mécanismes de modulation descendante de la douleur chez des consommateurs modérés à sévères d'alcool avec et sans antécédent familial de TUA. Leurs résultats ont montré un effet CPM plus faible chez les individus avec un historique familial de TUA, suggérant une altération des mécanismes endogènes de régulation de la douleur. Dans leur protocole, le paradigme du CPM reposait principalement sur la procédure en parallèle. Comme dit précédemment, bien que cette approche soit fréquemment utilisée, elle présente plusieurs limites.

De plus, le protocole de White et al. ne comportait pas de condition contrôle équivalente au stimulus conditionnant douloureux. L'absence de condition contrôle avec un stimulus non douloureux, rend plus difficile l'isolement des effets spécifiques à la douleur du stimulus conditionnant, puisque des facteurs non spécifiques liés au simple contact thermique peuvent également influencer les réponses douloureuses.

Afin de limiter ces différents biais méthodologiques, plusieurs adaptations ont été apportées. Premièrement, en plus de la procédure classique en parallèle, une procédure séquentielle a été intégrée. Dans cette condition, le stimulus test est administré après le stimulus conditionnant, ce qui permet de réduire l'influence potentielle des mécanismes confondants, tel que l'attention. Deuxièmement, une condition contrôle utilisant la plaque CPM à température de la peau (non douloureuse) a été ajoutée afin de mieux distinguer les effets spécifiques du stimulus conditionnant nociceptif des effets non spécifiques liés à la stimulation thermique.

Notre hypothèse principale était que l'application d'un stimulus conditionnant douloureux provoquerait une augmentation du seuil de douleur, reflétant l'activation des mécanismes inhibiteurs de la douleur. Sur base d'études précédentes, nous pensions également que cet effet serait observable dans la condition en séquentielle, mais de manière moins prononcée

par rapport à la condition parallèle (Kennedy et al., 2016). Enfin, nous nous attendions à ce que l'importance de cette variation de seuil soit liée à l'intensité de la douleur ainsi qu'au caractère désagréable associé, par les participants, au stimulus conditionnant.

II. Méthodes

Participants

Dans le but de terminer une étude déjà entamée comptant 22 participants, un ensemble de 9 volontaires sains ont été recrutés via des annonces publiées sur différents réseaux sociaux. Un total de 31 participants a donc participé à cette expérience.

Différents critères d'inclusion ont été mis en place : Les participants devaient être majeurs (plus de 18 ans) et droitiers. Ils ne devaient pas présenter de troubles psychiatriques ou neurologiques sévères, ni de traumatisme récent des membres supérieurs (au cours des 6 derniers mois). La peau, au niveau de la main gauche et de l'avant-bras droit, devait être exempte de toute lésion, brûlure, cicatrice ou affection dermatologique. Les personnes souffrant de douleur chronique ont été exclues, tout comme celles consommant régulièrement des psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques). De plus, la prise d'antalgiques de second et troisième palier était interdite, et celle d'antalgiques de premier palier devait être évitée dans les 12 heures précédant l'expérience. Enfin, une bonne vue, ou corrigée, était requise.

Avant l'expérience tous les participants devaient donner leur consentement libre et éclairé. Ils n'avaient également aucune connaissance de l'hypothèse testée et leur participation était rémunérée à hauteur de 20 €.

Matériels

Les stimuli tests étaient délivrés via une thermode à éléments Peltier (Thermal cutaneous Stimulator II, QST.Lab, Strasbourg) (*Fig. 5*). La sonde utilisée présentait une surface circulaire de 30 mm de diamètre, contenant 15 éléments Peltier subdivisée en cinq segments. Chacun de ces segments contenait donc trois thermodes mesurant $3,2 \times 2,4$ mm, ce qui correspondait à une surface totale de stimulation d'environ $1,2 \text{ cm}^2$. Tous les éléments Peltier ont été recrutés pour cette expérience.



Figure 5. Image d'un Thermal Cutaneous Stimulator avec la thermode à éléments Peltier. (QST Lab, "TCS – Technical description")

Les stimuli tests étaient appliqués sur la face antérieure de l'avant-bras droit, sous forme de stimulations d'une durée de 500 ms. La température de base de la sonde était fixée à 32 °C, avec une capacité d'augmentation rapide pouvant atteindre une vitesse maximale de 300 °C/s. Pendant les stimulations, les participants tenaient dans leur main droite un dispositif muni d'un bouton qu'ils devaient activer dès qu'ils percevaient le stimulus comme douloureux. Le stimulateur attendait 2.5 secondes pour une réponse. Après la réponse du participant ou en cas de non-réponse, un nouveau stimulus était délivré après 3 à 4 secondes. La température des stimuli test était alors modifiée selon une méthode en escalier. Elle augmentait ou diminuait respectivement si le participant n'appuyait pas sur le bouton (pas de réponse) ou s'il appuyait (réponse).

Les variations de température étaient ajustées selon la règle suivante : lorsqu'une réponse différait de la précédente (absence de réponse suivie d'une réponse, ou inversement), la variation de température entre deux stimulations était réduite de moitié, jusqu'à un minimum de 0.1 °C, valeur qui devenait alors fixe. À l'inverse, trois réponses identiques d'affilée entraînaient un doublement de l'intervalle. Le seuil de douleur était ensuite estimé en faisant la moyenne des dix dernières températures effectuées avec le pas minimal.

2 types de stimulus conditionnant ont également été appliqués à l'aide d'une plaque en aluminium (CPM plate, QST.Lab, Strasbourg) d'environ 250 cm² (Fig. 6). Lors des différents blocs, les participants devaient déposer leur main gauche dessus, paume vers le bas, de manière à couvrir entièrement la surface de contact afin d'assurer une stimulation homogène.

Le stimulus conditionnant douloureux reposait sur l'application d'un froid de contact. Le refroidissement de cette plaque était assuré par un système de modules Peltier situés en dessous, permettant de régler précisément la température à 8 °C. En ce qui concerne le stimulus conditionnant non douloureux, celui-ci consistait à poser la paume sur cette même plaque, mais ici réglée à la température de la peau.



Figure 6. Image d'une plaque thermoélectrique. (QST Lab, "Accessories")

Procédure

L'expérience s'est déroulée dans la même pièce pour tous les participants. Celle-ci était éclairée faiblement d'une lumière jaune. Les participants étaient assis sur une chaise placée devant un bureau, contenant le matériel, et face à un mur. Sur ce mur une feuille avec une croix avait été placée, servant de point de fixation tout au long de l'expérience. D'autres repères ont été placés sur le bureau afin de positionner la plaque froide, ainsi que le bras droit du participant. La plaque froide était placée à la gauche du participant, de manière à ce que celui-ci ne voit pas la température indiquée.

Deux expérimentateurs étaient présents dans le but d'assurer le bon déroulement de l'expérience. L'un d'eux s'occupait d'appliquer les stimulations thermiques sur l'avant-bras droit à l'aide de la thermode, tandis que le deuxième était en charge de l'utilisation de la plaque ainsi que du chronomètre.

Juste avant de commencer l'expérience les critères d'inclusion étaient revérifiés avec le participant, et celui-ci signait également le formulaire de consentement. Diverses données étaient également récoltées tel que l'âge, la taille, le poids, la date de naissance, le genre et la

latéralité. Les participants ont reçu une brève explication sur le déroulé général de l'expérience, et les détails étaient donnés au fur et à mesure.

Il était demandé aux participants de bien garder le bras en position pour toute la durée de l'expérience, de maintenir le regard sur le point de fixation, de rester silencieux lors des phases de tests ainsi que retirer tous bijoux sur les mains et poignets.

Le but de l'expérience était donc de mesurer le seuil de perception de douleur pour le stimulus test en fonction de différentes conditions (décrites plus bas). Lors de l'application du stimulus test, il était demandé aux participants d'appuyer sur un bouton lorsqu'ils percevaient la sensation comme douloureuse.

Pour commencer, trois stimuli test à 45 °C étaient délivrés sur l'avant-bras droit du participant, afin qu'il puisse se familiariser avec la sensation de chaud provoquée par la thermode. Suite à cela, une première mesure de seuil de douleur était pratiquée en guise d'entraînement.

Après le premier calcul de seuil, l'expérimentateur s'assurait de la bonne compréhension du participant et si celui-ci avait bien pu différencier les stimuli douloureux et non douloureux. Il était également demandé de garder le même critère d'évaluation pour les autres blocs de test de l'expérience. Suite à cela, une première pause de 15 minutes était effectuée.

Ensuite, le seuil de douleur au stimulus test était évalué huit fois, réparties en quatre blocs correspondants chacun à une condition d'application du stimulus conditionnant. Pour chaque bloc, une première mesure du seuil de douleur était réalisée avant l'application du stimulus conditionnant, et une seconde mesure était effectuée soit pendant, soit après le stimulus, selon la condition.

Les quatre conditions expérimentales combinaient donc deux facteurs. Le premier facteur concernait le type de stimulus conditionnant : il pouvait être douloureux (plaque à 8 °C) ou non douloureux (plaque à température de la paume gauche). Le second facteur était le type de procédure : la deuxième mesure de seuil était prise lorsque le stimulus test et le conditionnant étaient appliqués soit en parallèle (en même temps), soit en séquentiel (stimulus test après le stimulus conditionnant).

Dans la procédure séquentielle, après la première mesure du seuil, le participant posait la paume gauche sur la plaque. Dans la condition douloureuse, la plaque était refroidie à 8 °C. Le participant signalait alors oralement le moment où le froid devenait douloureux. Dès ce signal, un chronomètre de 3 minutes était déclenché par l'expérimentateur, pendant lesquelles le participant devait maintenir sa main sur la plaque et fixer le point de fixation face à lui. La condition non douloureuse suivait le même protocole, à l'exception que la plaque était à température cutanée et que les 3 minutes commençaient dès le contact de la main. À l'issue de cette période de 3 minutes, la main était retirée et une deuxième mesure du seuil de douleur au stimulus test était réalisée (*Fig. 7A*).

Dans la procédure parallèle, le participant plaçait également sa paume sur la plaque après la première mesure du seuil. Dans la condition douloureuse, la plaque était à 8 °C, et la seconde mesure du seuil était réalisée lorsque le stimulus était décrit comme douloureux et pendant les 3 minutes de contact avec la plaque. La condition non douloureuse parallèle suivait le même protocole, mais avec la plaque réglée à la température cutanée (*Fig. 7B*).

À la fin des blocs douloureux, le participant évaluait l'intensité et la désagréabilité de la douleur induite par la plaque à 8 °C. Les deux évaluations étaient réalisées oralement sur base d'une échelle numérique (NRS) allant de 0 à 10.

L'ordre des différentes conditions était randomisé pour chaque participant. Chaque bloc était suivi d'une pause de 15 minutes, conformément aux données de la littérature indiquant que l'inhibition de la douleur induite par le froid persiste environ dix minutes après le stimulus conditionnant et diminue progressivement au-delà de quinze minutes (Kennedy et al., 2016).

(A)

Douloureux - Séquentiel



Non douloureux - Séquentiel



(B)

Douloureux - Parallèle



Non douloureux - Parallèle



Figure 7. Schéma des différentes conditions expérimentales. (A) Représentation de la procédure séquentielle, un stimulus test est appliqué avant et après un stimulus conditionnant douloureux (plaque à 8 °C) ou non douloureux (plaque à +/- 32 °C). (B) Représentation de la procédure parallèle avec application du stimulus conditionnant (douloureux ou non) simultanément au stimulus test. (Adapté du mémoire de Lechesne-Lang, 2025)

Mesures

Les seuils de douleur liés au stimulus test, mesurés en degrés Celsius (°C), ont été collectés pour les huit conditions expérimentales. En effet, pour chacun des 4 blocs expérimentaux, deux mesures ont été réalisées : une première avant l'exposition au stimulus conditionnant (t°_{avant}) et une seconde pendant ou après l'exposition ($t^{\circ}_{\text{pendant/après}}$). Ces blocs correspondaient aux différentes modalités du stimulus conditionnant, combinant le type de stimulus (douloureux vs non douloureux) et le type de procédure (séquentiel vs parallèle).

Afin d'analyser l'effet des conditions expérimentales, les valeurs obtenues pendant ou après la stimulation ont été rapportées à la mesure initiale (avant) du bloc, utilisée comme référence. Une variation du seuil de douleur a ainsi été calculée pour chaque condition selon la formule : $\Delta t = t^{\circ}_{\text{avant}} - t^{\circ}_{\text{pendant/après}}$, permettant d'évaluer les phénomènes de modulation de la douleur.

Par ailleurs, la température de la plaque utilisée pour le stimulus conditionnant ($t^{\circ}_{\text{plaque}}$) a été enregistrée en tant qu'indicateur de son intensité. Elle était fixée à 8 °C dans les conditions douloureuses, alors que dans les conditions non douloureuses, elle correspondait à la température cutanée mesurée au niveau de la paume de la main gauche. La durée totale d'exposition (temps plaque), exprimée en secondes, a également été relevée. Elle correspondait au temps pendant lequel le participant maintenait sa main sur la plaque, incluant la phase précédant le moment où la sensation était perçue comme douloureuse (pour la procédure douloureuse) ainsi que les trois minutes de stimulation. Enfin, les participants ont fourni des évaluations subjectives de la douleur et du caractère désagréable à l'aide d'échelles numériques (NRS) allant de 0 à 10.

Analyses statistiques

Dans un premier temps, des analyses descriptives ont été réalisées sur les seuils de douleur ainsi que sur les scores issus des deux échelles NRS (douleur et désagréabilité). Ces analyses visaient à caractériser la distribution des données dans chaque condition expérimentale à travers des indicateurs tels que la moyenne, la médiane, l'écart-type et la variance.

Afin d'examiner les différences entre les mesures effectuées avant (t°_{avant}) et pendant ou après la stimulation ($t^{\circ}_{\text{pendant/après}}$), des tests t de Student ont été appliqués aux valeurs de variation du seuil de douleur ($\Delta t^{\circ} = t^{\circ}_{\text{avant}} - t^{\circ}_{\text{pendant/après}}$) pour chaque condition. L'objectif était de déterminer si ces variations s'écartaient significativement de zéro. Pour les conditions douloureuses l'hypothèse était d'observer un delta négatif (< 0), traduisant une augmentation du seuil de douleur.

Les conditions nécessaires à l'ANOVA à mesures répétées ont été vérifiées via le test de Mauchly (sphéricité) et via le test de Levene (homogénéité des variances). Suite à cela, une ANOVA à mesures répétées a été réalisée sur les deltas t. Cette analyse reposait sur deux facteurs : d'une part, le type de stimulus conditionnant (douloureux vs non douloureux) et, d'autre part, le type de procédure (parallèle vs séquentielle). L'effet d'interaction entre ces deux facteurs a également été pris en compte. Une autre ANOVA à mesures répétées a également été réalisée afin de vérifier si l'ordre des conditions pouvait avoir un impact sur la réponse aux stimuli. Cette analyse comportait un seul facteur intra-sujet, correspondant à l'ordre de passation des conditions, comprenant quatre niveaux (1, 2, 3 et 4), chaque niveau représentant la position d'une condition parmi les quatre conditions expérimentales testées.

Dans le but d'explorer les associations entre l'intensité perçue du stimulus conditionnant douloureux et les modifications des seuils de douleur, des corrélations de Pearson ont été réalisées. Ces analyses portaient sur les liens entre les scores subjectifs (douleur et désagréabilité, mesurés via les échelles NRS) et les valeurs de Δt° .

L'ensemble des analyses statistiques ainsi que la production des tableaux ont été effectués avec le logiciel Jamovi (Version 2.3.16, Sydney). Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$. Enfin, les tailles d'effet ont été estimées à l'aide de l'eta carré partiel (η^2p) pour les analyses de variance et du d de Cohen pour les tests t.

III. Développement/résultats

Statistiques descriptives

Pour commencer l'analyse des résultats, des statistiques descriptives ont d'abord été réalisées pour chaque condition expérimentale. Elles portaient sur la variation des seuils de douleur (Δt°), calculée en soustrayant les mesures effectuées pendant ou après le stimulus conditionnant ($t^\circ_{\text{pendant}} / \text{après}$) de la mesure effectuée avant celui-ci (t°_{avant}). La distribution des valeurs de Δt° pour chaque condition expérimentale est présentée sous forme de boîtes à moustaches (Fig. 8). La boîte centrale représente l'intervalle interquartile (Q1–Q3), contenant les 50 % centraux des données, tandis que la ligne située à l'intérieur correspond à la médiane. Les moustaches sont calculées à partir des quartiles, en s'étendant jusqu'aux valeurs situées à $\pm 1,5$ fois l'intervalle interquartile autour de Q1 et Q3. Enfin, les données provenant d'un même participant sont reliées entre elles par des lignes afin d'illustrer les variations individuelles entre les conditions.

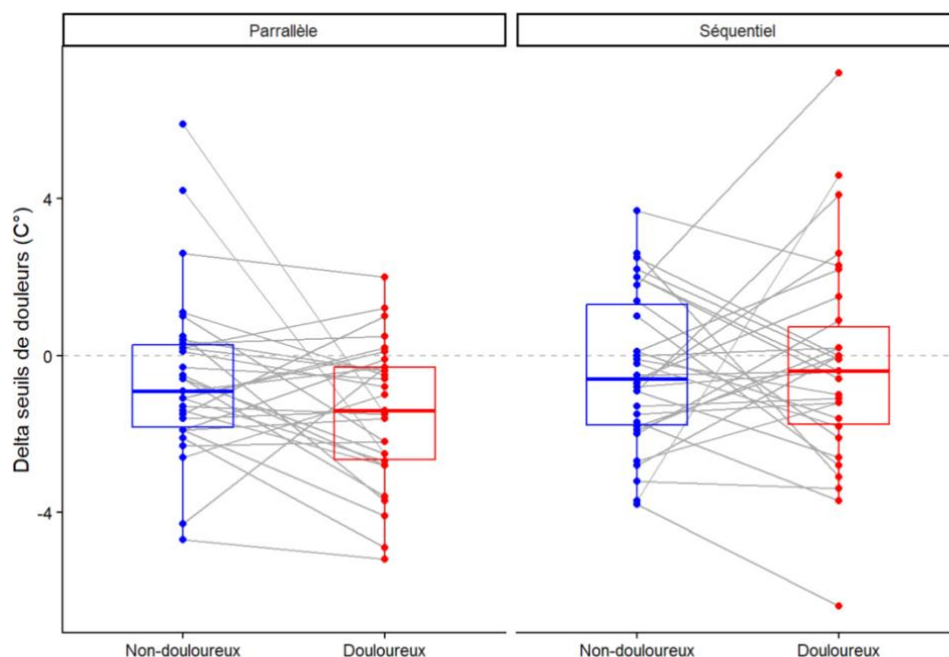


Figure 8. Graphique en boîte à moustache représentant la distribution des valeurs de delta t pour chaque condition expérimentale.

Analyse des variations de seuils de douleur par condition expérimentale

En premier lieu, des tests t de Student pour un échantillon ont donc été réalisés sur chacune des conditions afin de vérifier si les variations de seuil s'écartaient significativement de 0 (Tableau 1).

Dans la condition douloureuse parallèle, les résultats montrent une différence significative inférieure à 0 avec $t(30) = -4.53$, $p < 0.001$, et un delta t moyen de -1.44°C . La taille de l'effet est également importante avec $d = -0.813$, qui indique une augmentation importante du seuil de douleur dans cette condition.

En revanche, aucune différence significative n'est observée dans la condition non douloureuse parallèle, $t(30) = -1.46$, $p = 0.155$, avec un delta t moyen de -0.555°C . Même constat pour la condition douloureuse séquentielle, $t(30) = -0.544$, $p = 0.295$, avec un delta t moyen de -0.261°C . Enfin, la condition non douloureuse séquentielle ne montre également pas de différence significative, $t(30) = -1.07$, $p = 0.294$, avec un delta t moyen de -0.377°C .

Test t pour un échantillon

Test t pour un échantillon

		Statistique	ddl	p	Différence moyenne	Taille de l'effet
delta t D P	t de Student	-4.53	30.0	< .001	-1.44	d de Cohen -0.813

Note. $H_a: \mu < 0$

Test t pour un échantillon

		Statistique	ddl	p	Différence moyenne	Taille de l'effet
delta t ND P	t de Student	-1.46	30.0	0.155	-0.555	d de Cohen -0.262

Test t pour un échantillon

		Statistique	ddl	p	Différence moyenne	Taille de l'effet
delta t D S	t de Student	-0.544	30.0	0.295	-0.261	d de Cohen -0.0978

Note. $H_a: \mu < 0$

Test t pour un échantillon

		Statistique	ddl	p	Différence moyenne	Taille de l'effet
delta t ND S	t de Student	-1.07	30.0	0.294	-0.377	d de Cohen -0.192

Tableau 1. Test t pour un échantillon sur les seuils de douleur des 4 conditions expérimentales. DP = douloureux parallèle ; ND P = non douloureux parallèle ; DS = douloureux séquentiel ; ND S = non douloureux séquentiel.

Effet du type de stimulus et du type de procédure

À l'issue de ces analyses, il était également important d'évaluer l'effet du type de stimulus et du type de procédure sur les seuils de douleurs ainsi que leur interaction. Pour ce faire, nous avons d'abord effectué des tests de sphéricité et d'homogénéité des variances. Les mesures répétées ne comptant que 2 modalités et n'ayant pas de facteurs inter-sujets, les conditions étaient remplies pour les 2. Une ANOVA à mesures répétées a ensuite été réalisée, comprenant deux facteurs intra-sujets : le premier étant le facteur stimulus conditionnant (douloureux vs non douloureux), et le deuxième le facteur type de procédure (parallèle vs séquentielle) (*Tableau 2*).

Les analyses n'ont pas mis en évidence d'effet significatif du type de stimulus, $F(1,30) = 1.95$, $p = 0.173$, $\eta^2_p = 0.061$, ce qui suggère que les variations observées ne diffèrent pas de manière significative entre les conditions douloureuse et non douloureuse.

Anova pour mesures répétées

Effets intra-sujets

	Somme des carrés	ddl	Carrés moyens	F	p	η^2_p
Type de stimulu	4.57	1	4.57	1.95	0.173	0.061
Résidu	70.43	30	2.35			
Type de procédure	14.23	1	14.23	2.46	0.128	0.076
Résidu	173.71	30	5.79			
Type de stimulu * Type de procédure	7.75	1	7.75	1.50	0.230	0.048
Résidu	154.68	30	5.16			

Note. Somme des carrés de type 3

Tableau 2. ANOVA à mesures répétées.

De même, aucun effet significatif n'a pu être observé au niveau du type de procédure, $F(1,30) = 2.46$, $p = 0.128$, $\eta^2_p = 0.076$. Cela suggère que la méthode d'application (parallèle ou séquentielle) n'influence pas significativement la variation des seuils.

Enfin, l'interaction entre le type de stimulus et le type de procédure n'est également pas significative, $F(1,30) = 1.50$, $p = 0.230$, $\eta^2_p = 0.048$, indiquant que l'effet du stimulus conditionnant ne varie pas selon la procédure expérimentale utilisée.

Une ANOVA à mesures répétées a également été réalisée afin d'évaluer l'influence potentielle de l'ordre des conditions sur les variations des delta T. Les résultats ne montrent pas d'effet

significatif de l'ordre des conditions, $F(3,90) = 1.24$, $p = 0.302$, suggérant qu'il n'a pas d'influence significative sur les réponses des participants.

Relations entre seuils de douleur, douleur perçue et désagréabilité

Enfin, un dernier type d'analyse (corrélations de Pearson) a été réalisé afin d'examiner les relations entre la variation des seuils (delta t), la douleur perçue et la désagréabilité du stimulus conditionnant (*Tableau 3*). Les évaluations de la douleur perçue et de la désagréabilité ont été recueillies à l'aide d'échelles NRS. Pour la douleur perçue, les participants rapportaient un score moyen de 4,67 en condition parallèle ($ET = 2,34$) et de 4,74 en condition séquentielle ($ET = 2,21$). Pour ce qui est de la désagréabilité du stimulus conditionnant, le score moyen était de 6,07 en parallèle ($ET = 2,20$) et de 5,90 en séquentiel ($ET = 1,97$).

Matrice de corrélation

Matrice de corrélation		delta t°	NRS douleur (/10)	NRS désagréabilité (/10)
delta t°	r de Pearson	—		
	valeur p	—		
	N	—		
NRS douleur (/10)	r de Pearson	0.104	—	
	valeur p	0.426	—	
	N	61	—	
NRS désagréabilité (/10)	r de Pearson	0.085	0.660	—
	valeur p	0.516	< .001	—
	N	61	61	—

Tableau 3. Analyse de corrélation de Pearson.

Contrairement aux résultats attendus, aucune corrélation significative n'a été observée entre le delta t et la douleur perçue, $r = 0.104$, $p = 0.426$.

Il n'y a également aucune corrélation significative entre le delta t et la désagréabilité, $r = 0.085$, $p = 0.516$, suggérant que la variation du seuil n'est pas associée au caractère désagréable du stimulus.

En revanche, une corrélation positive significative est observée entre la douleur perçue et la désagréabilité, $r = 0.660$, $p < 0.001$. Cette corrélation, indique que plus les participants rapportent une douleur intense, plus ils jugent le stimulus comme désagréable.

IV. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de finaliser une expérience afin de valider un protocole expérimental visant à évaluer la modulation des seuils de douleurs par l'effet de *conditioned pain modulation* (CPM) chez des participants sains. Cette validation était nécessaire afin de permettre une future application à des populations présentant un trouble de l'usage de l'alcool (TUA).

Si on se concentre sur les analyses descriptives ainsi que les tests t, on peut observer une modulation du seuil principalement dans la condition douloureuse parallèle. En effet, une augmentation significative du seuil a été mise en évidence, suggérant une possible activation des voies inhibitrices descendantes impliquées dans le phénomène CPM. À l'inverse, les autres conditions, notamment les procédures séquentielles, ne montrent pas de modification significative des seuils.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, ces analyses comparent chaque condition à une valeur de référence (0) et ne permettent donc pas de conclure à une différence entre les conditions expérimentales. Ainsi, une augmentation significative dans une condition ne constitue pas, à elle seule, une preuve d'un effet CPM.

Dans cette perspective, l'ANOVA à mesures répétées a permis une analyse plus intégrative des effets du type de stimulus conditionnant, du type de procédure et de leur interaction. Les résultats ne montrant aucun effet significatif, ni du stimulus conditionnant, ni de la procédure, ni de leur interaction, cela suggère que les variations observées dans les tests t ne proviennent pas de différences systématiques entre les conditions. Autrement dit, malgré une variation significative dans une condition spécifique, l'absence d'effet global ne permet pas de conclure à un effet CPM robuste dans ce protocole et empêche de conclure clairement à une supériorité d'une méthode par rapport à l'autre.

De plus, l'absence de corrélation significative entre les variations de seuil (Δt) et la douleur perçue ou la désagréabilité du stimulus suggère que les modifications de seuil observées ne sont pas directement associées à l'intensité subjective du stimulus conditionnant. Cela indique que les mécanismes impliqués dans la variation des seuils ne sont

pas liés/associés simplement à l'évaluation personnelle de la douleur ou de son caractère désagréable.

Limites

Cette absence de significativité globale peut s'expliquer par d'autres éléments méthodologiques spécifiques à cette étude. Premièrement, la taille de l'échantillon peut influencer la puissance statistique et donc la capacité à détecter de faibles effets. Deuxièmement, une forte variabilité interindividuelle des réponses douloureuses a été mise en évidence, susceptible de réduire la sensibilité des analyses statistiques. Cette variabilité pourrait être due à des différences entre participants en termes de sensibilité à la douleur, mais également en termes d'efficacité de leur système inhibiteur descendant.

Concernant le stimulus conditionnant standardisé à 8 °C, l'intensité de douleur/désagréabilité perçue pouvait varier entre participants. Même si aucune corrélation significative n'a été observée entre les deltas t et la douleur perçue ou la désagréabilité, cette absence d'association ne signifie pas une absence de variabilité dans l'efficacité du stimulus. En effet, certains participants ne considéraient pas le stimulus conditionnant comme très douloureux, il est donc possible que l'intensité ne soit pas optimale pour induire une modulation CPM robuste chez tous les participants.

Perspectives

Plusieurs pistes peuvent être envisagées afin d'améliorer le protocole expérimental de cette étude dans la perspective de pouvoir l'appliquer de manière fiable à des populations cliniques notamment des personnes ayant un TUA.

Tout d'abord, il pourrait être intéressant d'examiner plus précisément l'influence de facteurs tels que le sexe, l'âge, la sensibilité à la douleur ou encore les capacités attentionnelles. Dans cette perspective, des modèles incluant ces variables pourraient également être envisagés afin d'évaluer leur rôle sur les effets observés.

Ensuite, une individualisation plus importante du stimulus conditionnant pourrait être envisagée. Dans cette étude, la plaque froide était fixée à une température identique pour tous les participants, alors que la perception douloureuse varie fortement d'un

individu à l'autre. Adapter l'intensité du stimulus conditionnant en fonction du seuil douloureux de chaque participant permettrait probablement d'obtenir une activation plus homogène des mécanismes inhibiteurs descendants.

Par ailleurs, il serait également pertinent d'ajouter des évaluations subjectives NRS du stimulus test. Cela permettrait de s'assurer que le stimulus conditionnant est perçu comme plus douloureux que le stimulus test, condition indispensable à l'obtention d'un effet CPM robuste. Cette vérification renforcerait la validité du protocole et limiterait les biais d'interprétation liés à une possible insuffisance de contraste entre les stimuli.

L'intégration systématique d'une condition contrôle dans les futures études constituerait également une amélioration importante du protocole. Celle-ci permettrait de mieux distinguer les effets spécifiques du CPM des effets non spécifiques liés aux différents facteurs confondants, tels que l'attention.

Par ailleurs, il serait intéressant de poursuivre l'investigation de la procédure séquentielle, notamment dans le cadre d'études pilotes chez des patients présentant un TUA. Comme dit précédemment, bien que la procédure parallèle soit la plus utilisée dans la littérature, elle est également plus susceptible d'être influencée par des facteurs confondants. L'utilisation de la procédure en séquentiel serait donc d'autant plus pertinente dans les populations cliniques, car elles présentent généralement des caractéristiques spécifiques (processus attentionnels, émotionnels, etc) susceptible de moduler l'influence de certains facteurs confondants.

Enfin, la diversification des méthodes d'évaluation constituerait une perspective intéressante. Par exemple, des approches neurophysiologiques comme l'étude du réflexe de retrait nociceptif (réflexe RIII), qui reflète l'intensité du traitement nociceptif spinal, pourraient permettre également d'évaluer de manière plus objective la modulation de la douleur.

Au-delà de l'étude des mécanismes inhibiteurs descendants, il serait également pertinent d'élargir les recherches aux mécanismes de transmission et de traitement de la douleur dans le TUA, notamment via l'utilisation de techniques neurophysiologiques telles que l'électroencéphalographie (EEG). L'analyse des potentiels évoqués nociceptifs pourrait

mettre en évidence d'éventuelles différences dans les réponses corticales entre les personnes présentant un TUA et les participants sains, et contribuer ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les altérations douloureuses associées au TUA.

Conclusion

Dans l'ensemble, les résultats mettent en évidence des effets de modulation de la douleur limités et peu robustes sur le plan statistique. Bien qu'une modification des seuils, ressemblant à un effet CPM, a été observée dans la condition douloureuse parallèle, l'absence d'effets significatifs dans les analyses ANOVA ne permet pas de confirmer l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants dans ce protocole.

Malgré les limites méthodologiques rencontrées, ce travail constitue néanmoins une étape importante dans le développement d'un protocole expérimental fiable pour l'étude du CPM et notamment son application à des populations cliniques. Il souligne également la complexité à étudier les effets du CPM et donc des voies descendantes de la douleur. Il démontre également l'importance de contrôler les nombreux facteurs non spécifiques susceptibles d'influencer les réponses observées.

Bibliographie

- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing
- Bannister, K., & Dickenson, A. H. (2016). What the brain tells the spinal cord. *Pain*, 157(10), 2148-2151. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000568>
- Billaux, P., Segobin, S., Maillard, A., Bloch, V., Delmaire, C., Cabé, N., Laniepe, A., Maurage, P., Poireau, M., Volle, E., Vorspan, F., & Pitel, A.-L. (2024). Let's focus on the insula in addiction : A refined anatomical exploration of insula in severe alcohol and cocaine use disorders. *European Psychiatry*, 67(1), e75. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1784>
- De Preter, C. C., & Heinricher, M. M. (2024). The 'in's and out's' of descending pain modulation from the rostral ventromedial medulla. *Trends in Neurosciences*, S016622362400064X. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2024.04.006>
- Dong, Y., Buczynski, M. W., & Gregus, A. M. (2025). Alcohol use disorder-associated pain : Clinical and preclinical evidence. *Alcohol*, 129, 14-40. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2025.08.005>
- Dreismickenbecker, E., Zinn, S., Romero-Richter, M., Kohlhaas, M., Fricker, L. R., Petzel-Witt, S., Walter, C., Kreuzer, M., Toennes, S. W., & Anders, M. (2023). Electroencephalography-Based Effects of Acute Alcohol Intake on the Pain Matrix. *Brain Sciences*, 13(12), 1659. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121659>
- Edwards, S., Vendruscolo, L. F., Gilpin, N. W., Wojnar, M., & Witkiewitz, K. (2020). Alcohol and Pain : A Translational Review of Preclinical and Clinical Findings to Inform Future Treatment Strategies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 44(2), 368-383. <https://doi.org/10.1111/acer.14260>
- Egervari, G., Ciccocioppo, R., Jentsch, J. D., & Hurd, Y. L. (2018). Shaping vulnerability to addiction – the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.019>

- Egli, M., Koob, G. F., & Edwards, S. (2012). Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2179-2192.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.010>
- Gamal-Eltrabily, M., Martínez-Lorenzana, G., González-Hernández, A., & Condés-Lara, M. (2021). Cortical Modulation of Nociception. *Neuroscience*, 458, 256-270.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.001>
- Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D., & Rice, A. S. C. (2016). Reliability of conditioned pain modulation : A systematic review. *Pain*, 157(11), 2410-2419.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>
- Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2025). A conceptual framework for the intersection of hyperalgesia and hyperkatifeia in alcohol addiction. *Alcohol*, 129, 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2025.08.004>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction : A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Le Bars, D., & Willer, J.-C. (2008). Plasticité de la douleur : Rôle des contrôles inhibiteurs diffus. *EMC - Neurologie*, 31(1), 1-19. [https://doi.org/10.1016/S0246-0378\(07\)39085-4](https://doi.org/10.1016/S0246-0378(07)39085-4)
- Lovelock, D. F., Tyler, R. E., & Besheer, J. (2021). Interoception and alcohol : Mechanisms, networks, and implications. *Neuropharmacology*, 200, 108807.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108807>
- Neugebauer, V., & Ponomarev, I. (2024). Alcohol withdrawal and pain : Peripheral mechanisms join central circuits. *Neuron*, 112(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.12.006>
- Neurobiological aspects of pain in the context of alcohol use disorder. (2021). In *International Review of Neurobiology* (Vol. 157, p. 1-29). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.09.001>

- Patel, R., & Dickenson, A. H. (2020). A study of cortical and brainstem mechanisms of diffuse noxious inhibitory controls in anaesthetised normal and neuropathic rats. *European Journal of Neuroscience*, 51(4), 952-962. <https://doi.org/10.1111/ejn.14576>
- Rice, L. C., Langan, M. T., Cheng, D. T., Sheu, Y., Peterburs, J., Hua, J., Qin, Q., Rilee, J. J., Faulkner, M. L., Mathena, J. R., Munro, C. A., Wand, G. S., McCaul, M. E., & Desmond, J. E. (2024). Disrupted executive cerebro-cerebellar functional connectivity in alcohol use disorder. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 48(1), 33-47. <https://doi.org/10.1111/acer.15219>
- Roberto, M., & Varodayan, F. P. (2017). Synaptic targets : Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology*, 122, 85-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.013>
- Robins, M. T., Heinricher, M. M., & Ryabinin, A. E. (2019). From Pleasure to Pain, and Back Again : The Intricate Relationship Between Alcohol and Nociception. *Alcohol and Alcoholism*, 54(6), 625-638. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz067>
- Van Strien, W. W. J., & Hollmann, M. W. (2025). Pain Perception and Modulation : Fundamental Neurobiology and Recent Advances. *European Journal of Neuroscience*, 62(8), e70275. <https://doi.org/10.1111/ejn.70275>
- Vigorito, M., & Chang, S. L. (2024). Alcohol use and the pain system. *Advances in Drug and Alcohol Research*, 4, 12005. <https://doi.org/10.3389/adar.2024.12005>
- White, K. M., LaRowe, L. R., Powers, J. M., Paladino, M. B., Maisto, S. A., Zvolensky, M. J., Glatt, S. J., & Ditre, J. W. (2022). Family History of Alcohol Use Disorder as a Predictor of Endogenous Pain Modulation Among Moderate to Heavy Drinkers. *The Journal of Pain*, 23(5), 864-875. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.12.005>
- Woller, S. A., Eddinger, K. A., Corr, M., & Yaksh, T. L. (2017). An Overview of Pathways Encoding Nociception. *Clinical and experimental rheumatology*, 35(Suppl 107), 40-46.
- Yang, W., Singla, R., Maheshwari, O., Fontaine, C. J., & Gil-Mohapel, J. (2022). Alcohol Use Disorder : Neurobiology and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(5), 1192. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051192>

Zale, E. L., Maisto, S. A., & Ditre, J. W. (2015). Interrelations between pain and alcohol : An integrative review. *Clinical Psychology Review*, 37, 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.005>

Résumé

Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) et la douleur représentent deux enjeux majeurs de santé publique. De nombreuses données montrent l'existence d'une relation bidirectionnelle entre alcool et douleur, cependant très peu d'études expérimentales sont disponibles. Si l'alcool possède des propriétés analgésiques aiguës, une consommation chronique est associée à une hyperalgésie et à des altérations des mécanismes de modulation de la douleur. Ces modifications impliqueraient notamment les voies descendantes inhibitrices de la nociception. Le paradigme de Conditioned Pain Modulation (CPM), reposant sur le principe de « la douleur inhibe la douleur », constitue un outil pertinent pour explorer ces mécanismes. L'objectif de cette étude était de finaliser et valider un protocole expérimental de mesure du CPM chez des participants sains, dans la perspective d'une future application à des patients présentant un TUA.

31 volontaires sains ont été recrutés pour cette expérience. Les seuils de douleur ont été évalués à l'aide d'une thermode appliquée sur l'avant-bras droit pour le stimulus test, tandis que le stimulus conditionnant était une plaque froide sur laquelle était posée la main gauche. Quatre conditions expérimentales ont été testées, combinant deux facteurs : le type de stimulus conditionnant (douloureux à 8 °C vs non douloureux à température cutanée) et le type de procédure (parallèle vs séquentielle). Les variations des seuils de douleur avant et pendant/après stimulation ont été calculées sous forme de delta de température. Des analyses descriptives, des tests t de Student, une ANOVA à mesures répétées et des corrélations de Pearson ont été réalisés à l'aide du logiciel Jamovi.

Les résultats mettent en évidence des effets de modulation de la douleur limités et peu robustes sur le plan statistique. Si certaines analyses (tests t) suggèrent une variation significative du seuil dans la condition douloureuse parallèle, l'ANOVA démontre que la variation de seuil n'est pas différente des conditions contrôles. Cela suggère donc que le protocole actuel ne permet pas d'isoler de manière fiable les mécanismes inhibiteurs descendants associés au phénomène de CPM.

Ce travail constitue néanmoins une étape importante dans le développement d'un protocole expérimental fiable à l'étude du CPM en général et afin de l'appliquer ultérieurement à des patients présentant un TUA. Il souligne la complexité de l'étude du phénomène de CPM chez l'humain ainsi que la nécessité de poursuivre les recherches afin d'optimiser les procédures expérimentales.