

Université de Montréal

Interactions entre douleur et cognition : une exploration des effets bidirectionnels de l'attention
et de la mémoire de travail sur la douleur et les processus nociceptifs

Par

Alice Wagenaar-Tison

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

en sciences biomédicales

Mars 2025

© Alice Wagenaar-Tison, 2025

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire, de cette thèse ou de cet essai a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire, de sa thèse ou de son essai.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

Université de Montréal

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Cette thèse intitulée

**Interactions entre douleur et cognition : une exploration des effets bidirectionnels de
l'attention et de la mémoire de travail sur la douleur et les processus nociceptifs.**

Présentée par

Alice Wagenaar-Tison

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Annie Duchesne

Présidente-rapporteure

Mathieu Piché

Directeur de recherche

Isabelle Blanchette

Codirectrice de recherche

Vincent Taschereau-Dumouchel

Membre du jury

Pascal Tétreault

Examineur externe

Résumé

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle complexe qui peut interférer avec la cognition, tandis que des processus cognitifs tels que l'attention et la mémoire de travail peuvent moduler l'expérience de douleur. Cette thèse explore les interactions bidirectionnelles entre la douleur et la cognition.

La première étude s'est concentrée sur l'impact de l'orientation de l'attention sur la modulation de l'expérience de douleur et les réponses physiologiques associées. Utilisant des mesures de pupillométrie, le réflexe nociceptif de flexion et l'enregistrement de l'activité cérébrale, les résultats suggèrent que diriger l'attention vers ou à l'écart de la douleur module significativement l'expérience de celle-ci. La distraction par une tâche cognitive peut réduire l'expérience de douleur et atténuer les réponses physiologiques associées. Selon la théorie de la capacité attentionnelle limitée, l'implication dans une tâche cognitive mobilise des ressources attentionnelles, réduisant celles disponibles pour traiter les stimuli douloureux. Un résultat notable de cette étude est l'abolition de la dilatation pupillaire induite par la douleur lors de la distraction, suggérant que la saillance des stimuli douloureux est réduite pendant la mobilisation de ressources cognitives.

La deuxième étude a examiné l'impact des stimuli nociceptifs sur la mémoire de travail visuelle. En mesurant la *Contralateral Delay Activity* (CDA), les potentiels évoqués laser et les données comportementales comme les temps de réponse et la précision des réponses, il a été démontré que la présence de douleur interfère avec la cognition. Les stimuli douloureux réduisent l'amplitude de la CDA, un indicateur de mémoire de travail visuelle, et allongent les temps de réponse, particulièrement en présence de charges cognitives élevées. Ces résultats nouveaux mettent en lumière comment la douleur, en captant les ressources attentionnelles, peut compromettre la capacité à maintenir des informations en mémoire de travail visuelle et à effectuer des tâches cognitives efficacement.

Ensemble, ces études confirment que des processus cognitifs peuvent atténuer l'expérience de douleur par une redirection de l'attention et que, réciproquement, la douleur peut entraver les performances cognitives par la monopolisation des ressources attentionnelles. Cette thèse souligne l'importance d'élucider les mécanismes attentionnels dans la modulation de la douleur. En fournissant une meilleure compréhension de ces mécanismes, ces travaux pourraient

contribuer, à plus long terme, au développement d'approches de gestion de la douleur plus ciblées, adaptées aux profils cognitifs individuels et intégrant davantage les dimensions attentionnelles de l'expérience douloureuse.

Mots-clés : Douleur, Processus nociceptifs, Attention, Mémoire de travail, Mémoire de travail visuelle, Cognition, Nociception

Abstract

Pain is a complex sensory and emotional experience that can interfere with cognition, while cognitive processes such as attention and working memory can modulate the pain experience. This thesis explores the bidirectional interactions between pain and cognition. It examines how cognitive processes can influence the experience of pain and associated physiological responses, and conversely, how pain can affect certain cognitive processes.

The first study focused on how attention orientation affects the modulation of pain and related physiological responses. With measures such as pupillometry, the nociceptive flexion reflex, and brain activity recordings, the results suggest that orienting attention toward or away from pain significantly modulates the level of pain. Distraction through a cognitive task can reduce pain and attenuate associated physiological responses. This phenomenon can be explained by the theory of limited attentional capacity, suggesting that the attentional resources that are dedicated to a cognitive task are not available for processing painful stimuli. A notable finding of this study is the abolition of pain-induced pupil dilation during distraction, indicating that the saliency of painful stimuli is reduced when cognitive resources are mobilized elsewhere.

The second study examined the impact of nociceptive stimuli on visual working memory. By measuring Contralateral Delay Activity (CDA), laser-evoked potentials, as well as behavioral data such as response times and accuracy, it was shown that the presence of pain interferes with cognition. Painful stimuli reduced CDA amplitude and increased response times, particularly under high cognitive load. These new findings highlight how pain, by capturing attentional resources, can compromise the maintenance of information in visual working memory and reduce the ability to perform cognitive tasks efficiently.

Taken together, these studies confirm that cognitive processes can alleviate pain by redirecting attention, and conversely, that pain can hinder cognitive performance by monopolizing attentional resources. This thesis underscores the importance of elucidating the attentional mechanisms involved in pain modulation. By providing a better understanding of these mechanisms, this work may ultimately contribute to the development of more targeted and individualized pain management approaches, incorporating the attentional dimensions of the pain experience.

Keywords : Pain, Nociceptive processes, Attention, Working memory, Visual working memory, Cognition, Nociception

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract	I
Table des matières	VIII
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	IX
Liste des sigles et abréviations	X
Remerciements.....	XIII
Préambule	1
Chapitre 1 – Introduction et contexte théorique	4
1. Neurophysiologie de la douleur	4
1.1. Nociception	4
1.1.1 Les fibres sensorielles afférentes	5
1.1.2 Les voies ascendantes	7
1.2 La douleur	10
1.2.1 Zones cérébrales impliquées dans l’expérience de douleur	11
1.2.2 Modulation de la douleur	14
Chapitre 2 – Interactions douleur et cognition.....	18
2.1 L’attention.....	19
2.1.1 Attention sélective	20
2.1.2 Théories et modèles explicatifs des interactions douleur-cognition	23
2.1.3 Mécanismes et modulation attentionnelle de la douleur	24
2.1.3.1 Effets de la distraction sur la douleur.....	26
2.1.3.2 Effets de l’anticipation sur la douleur	29
2.2 Mémoire de travail	30
2.2.1 Mécanismes attentionnels dans la MT	31
2.2.2 Modulation attentionnelle de la mémoire de travail.....	32

2.3 Aspects partagés entre mémoire de travail, attention et douleur.	34
2.3.1 Contrôle attentionnel.....	34
2.3.2 Ressources attentionnelles	35
2.3.2.1 Inhibition de la douleur par la mémoire de travail et l'attention.....	36
2.3.2.2 Effet de la douleur sur la performance cognitive.	37
2.4 Synthèse des connaissances actuelles et identifications des lacunes	38
2.4.1 Connaissances actuelles sur les interactions entre douleur et cognition	38
2.4.2 Lacunes actuelles	39
2.5 Objectifs et hypothèses de recherche	41
Chapitre 3 : Considérations méthodologiques	43
3. Les outils de mesures	43
3.1 Électroencéphalographie	43
3.1.1 Potentiels évoqués laser	43
3.1.2 Potentiels évoqués somatosensoriels.....	45
3.1.3 Contralateral Delay Activity	46
3.1.4 Temps fréquence	49
3.2 Réflexe nociceptif de flexion.....	50
3.3 Échelles de mesure	52
3.4 Pupillométrie	53
3.5 Choix des tâches utilisées	55
3.5.1 Calcul mental.....	55
3.5.2 Détection de changement.....	56
3.7 Synthèse méthodologique et apport novateur.....	57
Chapitre 4 – Articles scientifiques	58
<i>Article 1 – Pupil dilation evoked by painful electrical stimulation is abolished during pain inhibition by distraction.</i>	58
<i>Article 2 - Disruption of working memory and contralateral delay activity by nociceptive stimuli is modulated by task demands.</i>	89
Chapitre 5 – Discussion générale	122
5.1 Résultats principaux.....	122
5.1.1 Résultats de l'étude 1, modulation de la douleur par la cognition.	122
5.1.2 Résultats de l'étude 2 : impact de la douleur sur la cognition	124

5.1.3 Synthèse des résultats.	124
5.2 Discussion	125
5.2.1 Rôle de l'attention dans l'expérience douloureuse	125
5.2.2 Influence de la saillance sur la capture attentionnelle	127
5.2.3 Influence de facteurs descendants sur la modulation de la douleur.	128
5.2.3.1 Capacité d'inhibition	128
5.2.3.2 Impact de l'anticipation.....	129
5.2.4 Capacité MT	131
5.2.5 Influence de l'engagement cognitif sur l'allocation de l'attention à la douleur.	133
5.2.6 Motivation.....	134
5.2.7 Type A type P	136
5.2.8 Vers un modèle intégratif des interactions entre douleur et cognition.....	138
5.3 Limites.....	139
5.3.1 Limites communes	139
5.3.1.1 Caractéristiques des participants	139
5.3.1.2 Nature des stimuli	140
5.3.2 Limites spécifiques à l'étude 1	141
5.3.2.1 Évaluation de la douleur.....	141
5.3.2.2 Anticipation de la douleur	142
5.3.2.3 Influence du stress	142
5.3.3 Limites spécifiques à l'étude 2	143
5.3.3.1 Impact de la tâche cognitive sur les PELs	143
5.3.3.2 Difficulté de la tâche de détection de changement	144
5.4 Perspectives et implications cliniques	144
5.5 Conclusion.....	146

Liste des figures

Figure 1 – Illustration des fibres nociceptives.....	7
Figure 2 – Illustrations des voies spinothalamique et spinoréticulaire.....	9
Figure 3 – Illustration des principales zones impliquées dans l'expérience de douleur.....	12
Figure 4 – Illustration des zones activées pendant la douleur avec et sans distraction.	17
Figure 5 – Évaluation de l'intensité et du désagrément de la douleur.....	27
Figure 6 – Représentation du complexe N2-P2 enregistré au vertex.	45
Figure 7 – Différences d'amplitude de la CDA.....	48
Figure 8 – Différences d'amplitude de la CDA et atteinte du plateau.....	49
Figure 9 – Pain and pain-related anxiety.	82
Figure 10 – Nociceptive flexion reflex.	82
Figure 11 – Pupillometry.	83
Figure 12 – Event-related potentials.	84
Figure 13 – Event-related spectral perturbations.	86
Figure 14 – Change detection task. Experimental design – trial examples	114
Figure 15 – Response time.	115
Figure 16 – Response accuracy.	116
Figure 17 – Contralateral Delay Activity.	117
Figure 18 – Modulation of Contralateral Delay Activity.	118
Figure 19 – Laser-evoked potentials at Cz.	119
Figure 20 – N2 and P2 peak amplitude.	120

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples des facteurs influençant la douleur	15
Tableau 2 : Effets combinés de la charge perceptuelle et cognitive sur les distracteurs	22
Tableau 3 : Hétérogénéité des choix méthodologiques et des résultats dans la littérature.....	28
Tableau 4 : Descriptive data (mean \pm SD)	88
Tableau 5 : Response time and accuracy values	121
Tableau 6 : CDA amplitude.....	121
Tableau 7 : N2 and P2 peak amplitude and latency	121

Liste des sigles et abréviations

ACC - CCA : *Anterior cingulate cortex* - Cortex cingulaire antérieur

Amyg : Amygdale

BG – GB : *Basal ganglia* – Ganglions de la base

CDA : *Controlateral Delay Activity* – Activité contralatérale différée

CIDN : Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

EEG : Électroencéphalographie

EMG : Électromyographie

EOG : Electro oculographie

ERPs : *Event-related potentials* – Potentiels évoqués liés à l'évènement

ERSPs : *Event-related spectral perturbations* – Perturbations spectrales liées à l'évènement

FoA : *Focus of Attention* – Point focal de l'attention

HT : Hypothalamus

Hz : Hertz

IASP : *International Association for the Study of Pain* – Association internationale pour l'étude de la douleur

ICA : *Independant Component Analysis* – Analyse de composantes indépendantes

J : Joules

mA : milliampères

MCC - CCM : *Mid cingulate cortex* - Cortex cingulaire moyen

MT : Mémoire de travail

MTV : Mémoire de travail visuelle

M1 : Cortex moteur primaire

NRS : *Numeric rating scale* – échelle numérique de mesure

PB : *Parabrachial nucleus* – noyau parabrachial

PCC - CCP : *Posterior cingulate cortex* – Cortex cingulaire postérieur

PELs : Potentiels évoqués laser

PFC – CPF : *Prefrontal cortex* – Cortex préfrontal

PPC – CCP : *Posterior parietal cortex* – Cortex pariétal postérieur

RT : *Response time* – Temps de réponse

RVM : Moelle rostroventromédiale

NFR - RIII : *Nociceptive flexion reflex* - Réflexe nociceptif de flexion

SD : *Standard deviation* – Déviation standard

SEP : Potentiel évoqué somatosensoriel

SGPA : Substance grise périaqueducale

SMA – AMS : *Supplementary motor area* - Aire motrice supplémentaire

S1 : Cortex somatosensoriel primaire

S2 : Cortex somatosensoriel secondaire

VAS : *Visual Analogue Scale* – Échelle visuelle analogique

VRS : *Visual Rating Scale* – Échelle verbale

VPI : ventropostéroinférieur

VPL : Ventropostérolatéral

VPM : Ventropostéromédial

À mes nièces,

« Le temps est un tapis déroulant jonché de chambardements qu'il vaut mieux ne pas connaître à l'avance ». Monique Proulx.

Remerciements

Merci à ma direction de recherche, Mathieu et Isabelle, qui m'ont donné la chance d'intégrer leur équipe de recherche. Grâce à eux, j'ai pu évoluer, me tromper, et m'épanouir au fil de ce marathon intellectuel.

Valérie, un merci du fond du cœur pour ton soutien technique irréprochable pendant mes expériences, mais aussi pour ton support moral.

Stéphane, nos longues discussions souvent scientifiques, mais aussi un peu existentielles ainsi que beaucoup de café m'ont permis de tenir bon dans les moments de doutes, et de me remettre sur le droit chemin. Merci d'avoir été mon phare dans la brume doctorale.

Aux collègues de laboratoire pour m'avoir accompagné dans ce cheminement, et à l'équipe du 0072 pour le co-travail et les pauses toujours réconfortantes, un grand merci.

Mes amis, proches et lointains, vous avez tous marqué mon cœur et mon parcours, je vous aime et je suis reconnaissante pour chaque message, appel et meme envoyé.

Lesly, Audrey, Francis, vous avez été des piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer, merci.

Sarah, merci d'avoir été mon refuge dans chaque débordement, merci de m'avoir permis de me déposer et reprendre mon souffle. 3 min, 3 heures, 3 jours, 3 mois...

La Bande Sonore, merci du fond du cœur de m'avoir accompagné en musique du début à la fin de mon parcours doctoral.

Camille, un merci spécial pour ton soutien constant et indéfectible au fil des ans, malgré la tempête de nos vies.

Ivan et Maud, je ne peux exprimer la reconnaissance que j'éprouve d'avoir un frère et une sœur comme vous qui ont toujours été de bons conseils et d'un soutien incommensurable. Ce travail c'est aussi le vôtre, merci d'être ces modèles pour votre petite sœur.

À mes parents, qui m'ont poussé à ne pas abandonner l'école et qui m'ont appris la rigueur et la résilience. Ce travail vous revient également.

Enfin, à mon frère Victor, où que tu sois, je pense à toi, et je te remercie de m'avoir transmis la curiosité, le goût pour les sciences et la capacité à naviguer les obstacles.

Préambule

La douleur est un des motifs principaux de consultation médicale (Loeser & Melzack, 1999; Mäntyselkä et al., 2001). Qu'elle soit aiguë ou chronique, la douleur entraîne de nombreuses conséquences physiologiques (Macintyre et al., 2010) et psychologiques (Demyttenaere et al., 2007). La douleur chronique survient lorsque la douleur dure plus de 3 mois (Agence de la santé publique du Canada, 2023) et représente actuellement un enjeu de santé publique majeur dans de nombreux pays. Au Canada, en 2011, la prévalence de la douleur chronique chez les plus de 18 ans était évaluée à 18,9% (Schopflocher et al., 2011). Plus récemment, un rapport de la *Canadian Pain Task Force* publié par Santé Canada en 2021, estime que la douleur chronique affecte actuellement 7,6 millions de Canadiens (Campbell et al., 2021), soit plus de 20% de la population. Les coûts directs et indirects associés à la douleur chronique sont élevés, atteignant entre 38,2 et 40,3 milliards de dollars, selon Santé Canada. Avec l'accroissement et le vieillissement de la population, il est anticipé que la prévalence de la douleur chronique et les coûts associés continuent de croître, ce qui souligne l'importance de trouver des stratégies efficaces pour prévenir et gérer cette condition.

Les personnes vivant avec de la douleur chronique rapportent la présence de perturbations cognitives (Attridge et al., 2015; Hart et al., 2000; Moore et al., 2013). Ces perturbations se manifestent notamment par un ralentissement du traitement cognitif (Eccleston, 1994) et une capacité réduite à ignorer des distracteurs (Rode et al., 2001). Les perturbations cognitives dues à la douleur chronique ont également été observées sur la performance de mémoire de travail (Berryman et al., 2013; Dick & Rashiq, 2007; Mazza et al., 2018; Oosterman et al., 2011). Ces résultats soulignent l'impact négatif de la douleur chronique sur les fonctions cognitives et mettent en évidence l'importance de prendre en compte les aspects cognitifs dans la prise en charge de la douleur chronique.

Des études révèlent que la douleur transitoire bénigne ou expérimentale (Keogh et al., 2014; Moore et al., 2013) a un effet néfaste sur la performance cognitive des individus sans douleur chronique (Crombez et al., 1996; Van Ryckeghem et al., 2012). Par exemple, la douleur expérimentale entraîne une augmentation du temps de réponse et une diminution de la précision des réponses des participants lors de tâches de discrimination de changement (Crombez et al., 1996). De plus, l'effet d'interférence de la douleur sur la cognition est particulièrement important

lorsque le stimulus est intense, nouveau, saillant, imprévisible ou menaçant (Arntz & Hopmans, 1998; Van Ryckeghem et al., 2012).

Inversement, d'autres études ont rapporté que la cognition permet de diminuer la douleur et l'interférence de celle-ci sur la cognition. La distraction est généralement un moyen efficace de diminuer la douleur perçue, car elle permet de rediriger l'attention orientée sur la douleur vers d'autres activités (Buhle & Wager, 2010; Dunckley et al., 2007; Houzé et al., 2021; Legrain et al., 2013; McCaul & Malott, 1984; Rischer et al., 2020; Yamasaki et al., 2000). La distraction peut être induite de différentes manières, entre autres par la présentation concurrente d'un stimulus d'une autre modalité sensorielle (sons ou musique, toucher, images), par la réalisation d'une tâche cognitive telle que de l'arithmétique (Garza Villarreal et al., 2012) ou encore par la réalisation de tâches cognitives sollicitant la mémoire de travail (Buhle & Wager, 2010; Deldar et al., 2019; Legrain et al., 2011; Legrain et al., 2013; Verhoeven et al., 2011). Plus le participant est impliqué dans la réalisation d'une tâche cognitive exigeante, plus la distraction induite par la tâche cognitive diminue la douleur (Seminowicz & Davis, 2007a; Verhoeven et al., 2010).

Les recherches récentes ont mis en évidence l'importance des interactions entre la douleur, la nociception et la cognition. La nociception correspond à l'ensemble des réactions du système nerveux provoquées par l'activation des récepteurs sensoriels spécialisés appelés nocicepteurs. Ces récepteurs détectent les stimuli potentiellement dommageables et envoient des messages nerveux jusqu'au cerveau, qui peuvent mener à l'expérience de douleur. La recherche fondamentale s'intéresse aux mécanismes sous-jacents aux interactions entre la cognition, la nociception et la douleur. Notamment, des études ont montré que l'attention, la mémoire ou encore les émotions peuvent moduler la perception de douleur et les processus nociceptifs. La recherche clinique cherche à développer des applications pratiques pour réduire la douleur et atténuer les répercussions cognitives associées (Seminowicz & Davis, 2007a; Vachon-Preseu et al., 2016). Par exemple, des interventions comme les thérapies cognitivo-comportementales peuvent contribuer à modifier les pensées et le comportement de patients vivant avec de la douleur chronique, ou encore l'ajout de réalité virtuelle et de jeux vidéo peut contribuer à diminuer la douleur lors de soins particulièrement douloureux. Ainsi, il est crucial de comprendre les interactions entre la douleur, les processus nociceptifs et la cognition pour le

développement de thérapies efficaces destinées aux personnes souffrant de douleur aiguë ou chronique.

En somme, différentes théories suggèrent que la douleur sollicite des ressources cognitives (Buhle & Wager, 2010; Moriarty & Finn, 2014; Seminowicz & Davis, 2007a, 2007c). Ainsi, la douleur peut capter l'attention, interférer avec les tâches en cours et diminuer la performance cognitive (Van Ryckeghem et al., 2012). Cependant, la distraction peut réduire la douleur (Buhle & Wager, 2010; Dunckley et al., 2007; Houzé et al., 2021; Legrain et al., 2013; McCaul & Malott, 1984; Rischer et al., 2020), bien que les processus neuronaux et les conditions dans lesquelles cette modulation est la plus efficace restent à préciser.

Dans ce contexte, la présente thèse innove en étudiant l'influence réciproque de la douleur et de la cognition, à travers deux paradigmes expérimentaux complémentaires. D'une part, nous avons examiné comment une tâche de calcul mental peut influencer la douleur sans nécessairement moduler les réflexes nociceptifs spinaux, suggérant un rôle de mécanismes supraspinaux. D'autre part, nous avons exploré comment une tâche de détection de changement est influencée par la survenue de stimulations douloureuses, révélant les limites des « boucliers attentionnels » et la compétition pour des ressources cognitives limitées.

Pour étudier ces phénomènes, nous avons utilisé une approche multimodale comprenant l'analyse de l'activité cérébrale (par la mesure de potentiels évoqués nociceptifs et les oscillations cérébrales), de l'activité spinale (par la mesure du réflexe nociceptif de flexion), autonome (par la mesure de la pupillométrie) ainsi que des mesures comportementales (temps de réponse et précision des réponses). Ce dispositif expérimental permet de mieux cerner l'effet de la cognition sur les processus nociceptifs et la douleur, mais aussi l'impact de la douleur sur les processus cognitifs. L'ensemble de ces travaux contribue à préciser les conditions et les mécanismes neuronaux par lesquels la douleur et la cognition s'influencent.

1. Neurophysiologie de la douleur

La douleur est un phénomène complexe qui résulte de l'interaction de facteurs biopsychosociaux, environnementaux et cognitifs (Garland, 2012). Cette expérience subjective peut varier en intensité, en durée et en qualité d'un individu à l'autre et en fonction de l'évènement qui la déclenche. La douleur peut être exprimée verbalement ou physiquement (Turk & Melzack, 2001). Les travaux présentés dans le cadre de cette thèse, ont pour but d'étudier l'influence des facteurs cognitifs sur la douleur et les processus nociceptifs, et réciproquement les effets de la douleur sur des facteurs cognitifs. Avant de discuter des interactions entre la cognition, la douleur et les processus nociceptifs, il est important de définir la nociception, les voies ascendantes qui permettent la transmission des messages nerveux et les zones cérébrales impliquées dans l'expérience de la douleur.

1.1. Nociception

La nociception est le processus par lequel des stimuli intenses sont encodés par des récepteurs sensoriels spécialisés appelés nocicepteurs. Ces derniers ont été initialement identifiés par Sherrington (Burgess & Perl, 1973; Middleton et al., 2021; Sherrington, 1906). Les nocicepteurs sont présents dans la peau, les muscles, les articulations, les viscères. Ils répondent aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques intenses (Dubin & Patapoutian, 2010; McMahon et al., 2013). Lorsqu'ils sont activés, les nocicepteurs produisent des impulsions électriques par le phénomène de transduction. Ces impulsions électriques transmettent l'information nociceptive dans les voies ascendantes. Selon les caractéristiques de la stimulation, l'information nociceptive est véhiculée par différents types de fibres nerveuses. Ces fibres forment des synapses avec des neurones de deuxième ordre dans la corne dorsale de la moelle épinière, dont les projections constituent les voies ascendantes (les détails de ces voies seront

abordés à la section 1.1.2). Ces voies ont pour cible différentes régions cérébrales où l'information nociceptive est intégrée pour contribuer à l'expérience douloureuse (Wieser & Pauli, 2016).

L'intégration nociceptive est un processus complexe par lequel le système nerveux reçoit et combine les informations liées à l'activation des nocicepteurs et à la transmission des messages nerveux, afin de générer l'expérience douloureuse. Ce processus implique l'interaction de composantes sensorielles et cognitives qui contribuent à l'expérience de douleur et sa modulation. L'intégration de l'information nociceptive peut être reflétée par des mesures externes d'activités cérébrales, telles que l'électroencéphalographie permettant l'enregistrement de potentiels évoqués nociceptifs présentés aux sections 3.1 et 3.1.1. De plus, les stimuli nociceptifs peuvent entraîner des réflexes de retrait aussi appelés réflexe de flexion. Ces réflexes sont des réponses motrices involontaires à la suite d'une stimulation intense, qui permettent de retirer rapidement le membre de la stimulation intense, pour protéger l'intégrité physique avant même que la douleur ne soit perçue. Dans le cadre de cette thèse, le réflexe nociceptif de flexion du membre inférieur est utilisé pour indexer la modulation potentielle des processus nociceptifs et sera décrit à la section 3.2.

En somme, la nociception est un processus physiologique qui permet l'encodage et le traitement des stimuli nociceptifs par le système nerveux central. Ce processus physiologique implique l'activation de récepteurs spécialisés qui transmettent l'information à la moelle épinière et au cerveau. La nociception est essentielle pour protéger l'intégrité physique.

1.1.1 Les fibres sensorielles afférentes

Dans cette section, les différentes fibres sensorielles impliquées dans la transmission de l'information nociceptive seront présentées.

Les fibres nerveuses d'intérêt dans le cadre de cette thèse sont les fibres transmettant l'information nociceptive (fibres A δ et fibres C), cependant les fibres transmettant l'information tactile (fibres A β) sont également considérées, car elles sont activées par certains types de

stimulations nociceptives mécaniques. Les fibres nerveuses sont présentées en fonction de leur vitesse de conduction, des plus rapides aux plus lentes.

Les fibres A β ont un diamètre de 5-15 μm et sont myélinisées, ce qui leur confère une grande vitesse de conduction, comprise entre 35 et 75 m/s (Glatte et al., 2019). Ces fibres sensorielles transmettent notamment l'information relative aux stimuli mécaniques, comme le toucher et sont très souvent activées en présence de stimulations nociceptives (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). Lors d'une stimulation mécanique nociceptive, les fibres A β , grâce à leur grande vitesse de conduction, signalent la sensation tactile.

Les fibres A δ ont un diamètre entre 1 et 5 μm et sont myélinisées. Leur vitesse de conduction varie entre 5 et 40 m/s en fonction de la modalité de stimulation (Kakigi et al., 1991; Obi et al., 2007; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). Elles répondent à des stimuli mécaniques et thermiques de haute intensité. Les fibres A δ ayant une vitesse de conduction légèrement plus lente que les A β , transmettent un message nociceptif au cerveau, qui est interprété comme la première sensation de douleur, aiguë et vive.

Les fibres C sont des fibres de petit diamètre 0,2 à 1,5 μm , non myélinisées, et leur vitesse de conduction est relativement lente, se situant entre 0,5 et 2 m/s (Opsommer et al., 2001). Elles répondent à des stimuli de haute intensité, mécaniques, chimiques et thermiques. (Dubin & Patapoutian, 2010; McMahon et al., 2013). Le message véhiculé par les fibres C se traduit par une seconde douleur plus sourde et diffuse. Lors d'une stimulation nociceptive mécanique, les fibres A β , A δ et C sont activées et génèrent différentes sensations (Craig, 2003), telles qu'illustrées à la figure 1.

Les stimulations nociceptives utilisées dans le cadre de l'expérience 1 ont été produites par des stimulations électriques, qui activent majoritairement les fibres A β , A δ (Andersen et al., 2001; Sang et al., 2003). Dans l'expérience 2, les stimulations nociceptives ont été produites à l'aide d'un laser ND YAP, qui active spécifiquement les fibres A δ et C sans activer les fibres A β (Iannetti et al., 2004; Treede et al., 2003).

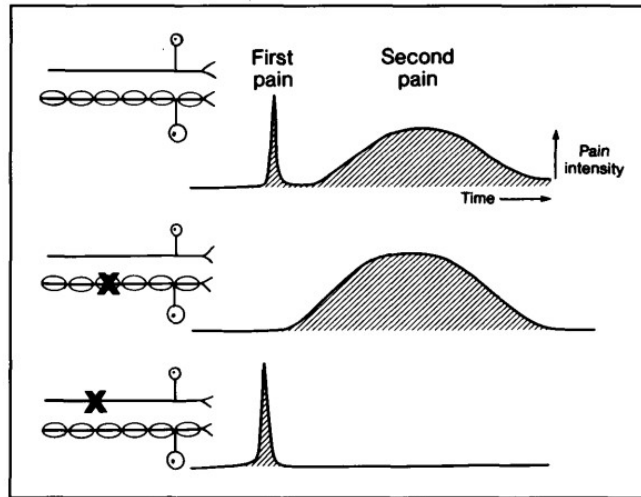


Figure 1 – Illustration des fibres nociceptives.

Les fibres A δ myélinisées qui véhiculent la « première douleur » (représentation du bas) et les fibres C non-myélinisées qui véhiculent la « deuxième douleur » (représentation du milieu).

Figure tirée de (Cross, 1994).

1.1.2 Les voies ascendantes

Les fibres sensorielles afférentes permettent de conduire l'information depuis les récepteurs jusqu'à la racine dorsale de la moelle épinière où elles forment une synapse avec un neurone de deuxième ordre ou neurone de projection, qui véhicule l'information jusqu'au cerveau, formant ainsi une voie ascendante (Willis, 1985). Il existe plusieurs voies ascendantes, cependant seules les voies les plus pertinentes dans le cadre de cette thèse sont décrites ci-dessous.

La voie principale est la voie spinothalamique. Elle est impliquée dans la composante sensorielle discriminative de la douleur et elle contribue à intégrer l'intensité, la localisation, la durée, la qualité et la fréquence des stimuli nociceptifs (Millan, 1999; Sowards & Sowards, 2002). Les fibres afférentes décussent généralement formant ainsi une voie ascendante contralatérale polysynaptique (Schnitzler & Ploner, 2000). Les fibres afférentes de la voie spinothalamique sont réparties en deux faisceaux: latéral et ventral (Craig et al., 2002; Dostrovsky & Craig, 2013;

Rea, 2015). Le trajet ventral véhicule l'information relative au tact grossier et à la pression légère, tandis que le trajet latéral transmet les informations relatives à la nociception (Kayalioglu, 2009; Rea, 2015). Les fibres de la voie spinothalamique projettent dans différents noyaux thalamiques, notamment, les noyaux ventropostérolatéral (VPL), ventropostéromédial (VPM), ventropostéroinférieur (VPI) et les noyaux intralaminaires (Dostrovsky, 2000; Kayalioglu, 2009; Lenz et al., 2004; Millan, 1999; Westlund, 2008).

La voie spinoréticulaire monte par le cordon ventrolatéral et se termine dans la formation réticulée (Heinricher & Fields, 2013). Elle véhicule des informations sensorielles nociceptives et non nociceptives (Kayalioglu, 2009). Les voies spinothalamique et spinoréticulaire sont représentées dans la figure 2.

Enfin, la voie spinomésencéphalique se termine dans différents noyaux du mésencéphale, notamment dans la substance grise périaqueducale (SGPA), elle est impliquée dans la composante motivo-affective et dans la modulation descendante de la douleur (Kayalioglu, 2009; Noback et al., 2005; Willis & Westlund, 1997).

Les voies ascendantes transmettent des informations nociceptives, au travers de la moelle épinière, jusqu'à différentes zones cérébrales pour permettre l'interprétation du message nociceptif et ainsi générer l'expérience de douleur. L'étude du réflexe de retrait est un indicateur de la transmission spinale et les mesures électrophysiologiques sont des indicateurs de la transmission et de l'arrivée du message nociceptif au cerveau.

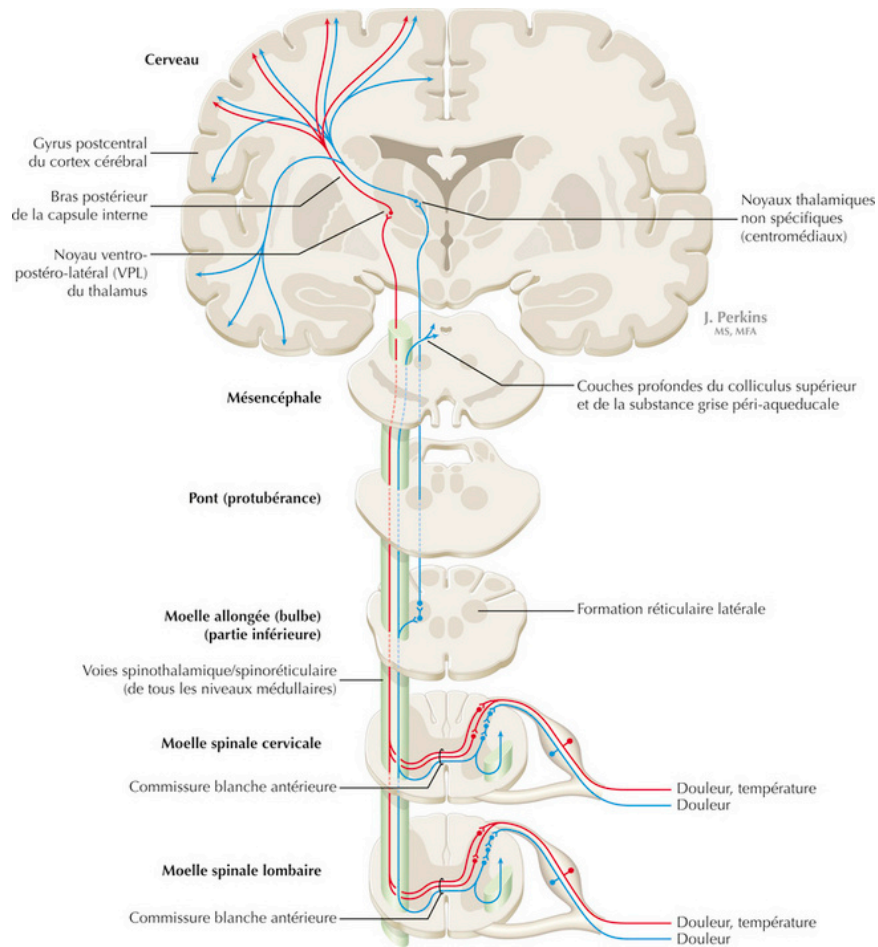


Figure 2 – Illustrations des voies spinothalamique et spinoréticulaire.

Figure tirée de : <https://clemedicine.com/14-systemes-sensoriels/>

Après avoir exploré les voies ascendantes qui transmettent l'information nociceptive jusqu'aux structures cérébrales, il convient de distinguer la nociception, phénomène physiologique, de l'expérience douloureuse. En effet, la douleur résulte non seulement de l'activation des voies nociceptives, mais aussi de processus affectifs et cognitifs qui peuvent parfois être dissociés de la stimulation initiale. La section suivante aborde la définition de la douleur, des différents types de douleurs et de la façon dont la douleur et la nociception peuvent être dissociées.

1.2 La douleur

Généralement, la douleur fait suite à la nociception, cependant, les deux phénomènes peuvent être dissociés. Selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP, 2020) la douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. La douleur peut être considérée comme un système d'alerte, qui permet de signaler un danger imminent, et aussi comme un système d'apprentissage (Johansen & Fields, 2004; Seymour, 2019). La douleur par son caractère unique et subjectif se distingue de la nociception qui est un phénomène physiologique et objectif.

Dans certaines situations, la douleur et la nociception peuvent être dissociées (Büchel et al., 2014; Gerrans, 2020; Klein, 2015; Levinthal & Bielefeldt, 2012; Loeser & Melzack, 1999; Valentini et al., 2013). Par exemple, la douleur peut survenir en l'absence de stimulation nociceptive, comme lors de douleurs neuropathiques. D'autre part, la nociception peut se produire en l'absence de douleur, comme dans des situations de stress intense où une blessure majeure n'est pas ressentie immédiatement, par exemple, lorsqu'il faut sortir d'un véhicule en feu après un accident, ou encore lorsque la réalisation d'un objectif est primordiale, comme lorsqu'un sportif se disloque l'épaule, mais continue à jouer pour marquer un but.

Il existe différents types de douleur, tels que la douleur transitoire, la douleur aiguë, la douleur chronique (Loeser & Melzack, 1999). La douleur transitoire est déclenchée par l'activation de nocicepteurs, sans pour autant causer de dommages tissulaires. C'est une douleur qui dure généralement de quelques secondes à quelques minutes, comme la douleur ressentie lors d'une injection intramusculaire pour un vaccin. La douleur aiguë est déclenchée par l'activation de nocicepteurs à la suite d'une stimulation nociceptive, qui peut être associée à une lésion tissulaire localisée, comme un traumatisme ou une chirurgie, ou à d'autres sources telles que l'inflammation, des spasmes musculaires ou encore l'irritation d'un nerf. La douleur aiguë peut durer de quelques heures à quelques semaines et disparaît généralement au cours du processus de guérison ou avec la résolution de la cause sous-jacente. La douleur chronique, quant à elle, est une douleur qui persiste au-delà de trois mois (Treede et al., 2019). Elle peut être causée par un traumatisme, une maladie ou une lésion du système nerveux et peut se manifester sans aucun

signe de blessure (Loeser & Melzack, 1999). Dans le cadre de cette thèse, la douleur transitoire est étudiée chez des participants sains, qui ne souffrent ni de douleur aiguë ni de douleur chronique, afin d'explorer les processus nociceptifs et leurs interactions avec la cognition tout en minimisant les facteurs confondants. Dans les deux études présentées dans cette thèse, la douleur transitoire était induite par des stimulations électriques dans l'étude 1 et par des stimulations laser dans l'étude 2.

Pour mieux comprendre les processus nociceptifs et les mesures qui en découlent, il est important de comprendre quelles sont les voies empruntées par les informations nociceptives et les zones cérébrales impliquées dans leur intégration. Par conséquent, les zones cérébrales impliquées dans l'expérience de douleur seront abordées à la section suivante.

1.2.1 Zones cérébrales impliquées dans l'expérience de douleur

La douleur est un phénomène complexe résultant généralement de l'intégration d'informations nociceptives. Celles-ci sont véhiculées par les voies ascendantes jusqu'au thalamus, qui les relaie ensuite vers un ensemble de régions cérébrales (Chen et al., 1998; Iannetti & Mouraux, 2010; Tracey & Mantyh, 2007). La combinaison de l'intégration de l'activité nociceptive par le cerveau et de facteurs biologiques, psychologiques et cognitifs produit l'expérience multidimensionnelle de la douleur (Tracey & Dickenson, 2012).

Les études en imagerie cérébrale ont permis de révéler que les zones les plus souvent activées lors de l'induction de douleur expérimentale sont le thalamus, le cortex cingulaire antérieur, le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, le cortex insulaire, le cortex préfrontal et le tronc cérébral (Apkarian et al., 2005; Derbyshire, 2000; Tracey & Dickenson, 2012), ces zones cérébrales sont représentées à la figure 3. La communication entre ces zones sensorielles et cognitives permet notamment à l'individu de déterminer la nature, l'intensité et la localisation de la douleur. Elle permet également d'évaluer le niveau de menace et de prendre une décision pour produire le comportement le plus adapté, ainsi que d'apprendre ce qui a causé la douleur pour éviter des situations similaires à l'avenir (Tracey & Dickenson, 2012).

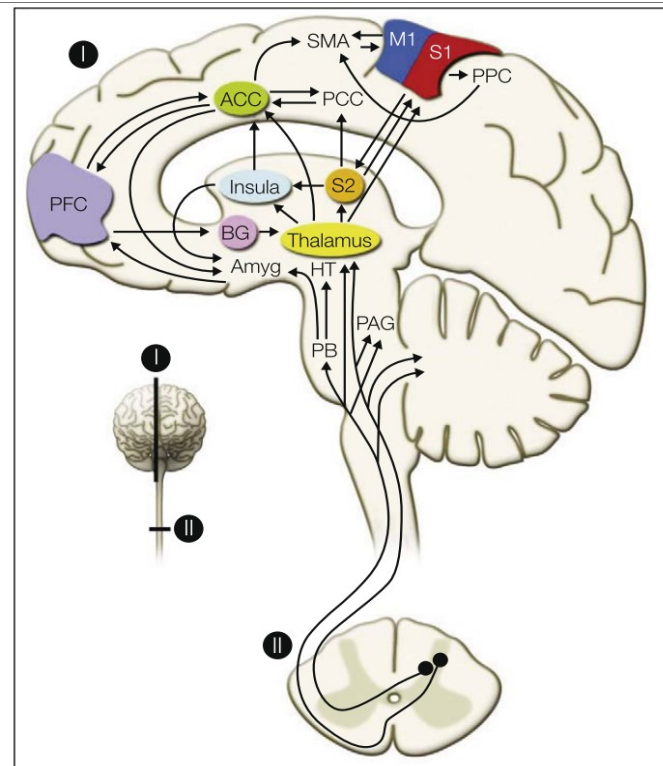


Figure 3 – Illustration des principales zones impliquées dans l'expérience de douleur.

Figure tirée de (McMahon et al., 2013) adaptée de (Apkarian et al., 2005).

Les aspects sensori-discriminatifs, qui renseignent sur la nature, la localisation et l'intensité de la douleur sont principalement encodés dans le cortex somatosensoriel primaire et secondaire ainsi que dans l'insula, tandis que la composante motivo-affective, qui renseigne sur le niveau de désagrément, semble plutôt être représentée dans le cortex cingulaire, les aires préfrontales (Apkarian et al., 2005; Coghill et al., 1999; Koyama et al., 2005; Wieser & Pauli, 2016) et le cortex insulaire (Apkarian, 2013; Iannetti & Mouraux, 2010; Price, 2000). Ces structures ne sont cependant pas spécifiques à l'expérience douloureuse et peuvent être activées par des stimuli d'autres modalités sensorielles d'intensité variable, tout en étant impliquées dans le traitement émotionnel et cognitif. Notamment, le cortex somatosensoriel encode également des informations tactiles, vibratoires et thermiques non nociceptives (Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000). Il reçoit, entre autres, des afférences du noyau latéral du thalamus. Bien que la littérature ait été discordante sur l'implication du cortex somatosensoriel primaire (SI) dans la douleur (Bushnell et al., 1999), il est actuellement reconnu que SI est impliqué dans la

localisation de stimuli nociceptifs et est impliqué dans la composante sensori-discriminative de la douleur (Schnitzler & Ploner, 2000; Vierck et al., 2013).

L'activation très rapide du cortex somatosensoriel secondaire (SII) à la suite de stimuli nociceptifs suggère l'existence de connexions thalamocorticales directes (Schnitzler & Ploner, 2000). Ploner et collaborateur en 1999 rapportent un cas clinique d'un patient ayant une lésion ischémique dans le gyrus postcentral droit et l'opercule pariétal comprenant une partie des cortex SI et SII. Ce patient n'était pas en mesure de définir la qualité, l'intensité et la localisation de la stimulation nociceptive, mais ressentait tout de même l'inconfort de la stimulation. (Ploner et al., 1999). Ces résultats suggèrent une implication de SII dans la composante sensori-discriminative de la douleur (Attridge et al., 2015).

L'insula est activée en présence de stimulations nociceptives, elle reçoit, entre autres, des afférences en provenance du cortex somatosensoriel primaire et secondaire (Labrakakis, 2023) et des afférences thermoréceptives en provenance du thalamus (Craig et al., 1994; Schnitzler & Ploner, 2000). L'insula projette dans diverses régions incluant l'amygdale et l'hippocampe, pouvant jouer un rôle dans l'apprentissage et la mémoire des situations douloureuses (Schnitzler & Ploner, 2000; Treede et al., 2000). L'insula semble majoritairement impliquée dans la composante affective de l'expérience douloureuse, mais elle est également impliquée dans l'encodage de l'intensité des stimulations (Hagiwara et al., 2018; Kulkarni et al., 2005).

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) reçoit principalement des afférences thalamocorticales et projette entre autres, dans le cortex préfrontal, la SGPA, l'amygdale et l'insula (Vogt, et al., 1993; Wieser & Pauli, 2016; Xiao & Zhang, 2018). Le CCA est impliqué dans la composante motivo-affective de l'expérience douloureuse, notamment par ces connexions avec les structures impliquées dans les émotions (Apkarian et al., 2005; Xiao & Zhang, 2018). La composante motivo-affective englobe les réponses émotionnelles et motivationnelles reliées à une stimulation douloureuse. Notamment, la composante motivo-affective permet d'associer le caractère désagréable à la composante sensori-discriminative. C'est grâce à des études de cas de cingulotomie, que la composante motivo-affective a été révélée. Les patients à la suite d'une cingulotomie, ressentait les stimuli nociceptifs, mais ne les percevaient pas comme désagréables ou menaçants, ce qui suggère que le CCA est impliqué dans la composante motivo-affective de la douleur (Ballantine, & Marino, 1967; Pereira et al., 2014). En outre, dans une

étude d'imagerie cérébrale, Rainville et collaborateurs en 1997 ont montré que le CCA est impliqué dans la modulation de la douleur. Ils ont utilisé l'hypnose pour moduler le caractère désagréable d'une stimulation nociceptive thermique sans que l'intensité soit modulée. L'étude en imagerie a révélé que le CCA est impliqué dans la composante motivo-affective de la douleur, et dans la modulation de la perception d'une stimulation (Rainville et al., 1997). Cependant, l'activation du CCA varie en fonction de l'intensité de stimulation (Coghill et al., 1999; Koyama et al., 2005) et sous-tend une partie de la composante sensori-discriminative (Duerden, 2013).

L'activité coordonnée des structures précédemment citées permet le traitement des informations nociceptives, mais aussi leur modulation, facilitatrice ou inhibitrice, ce qui génère l'expérience de douleur. Dans le cadre de cette thèse, les paradigmes expérimentaux employés investiguent ces processus nociceptifs et leur modulation par la cognition. La modulation de la douleur est abordée dans la section suivante.

1.2.2 Modulation de la douleur

La douleur est un phénomène biopsychosocial complexe qui émerge de l'interaction entre les systèmes nerveux, cognitifs et d'autres facteurs externes. De nombreuses études ont démontré l'implication de différents facteurs dans la modulation de l'expérience douloureuse, qui peuvent l'augmenter ou la diminuer. Parmi ces facteurs se trouvent les facteurs contextuels (Carlino et al., 2014), sociaux (Krahe et al., 2013; Sambo et al., 2010), biologiques (Fillingim, 2017), psychologiques (Klossika et al., 2006; Loggia et al., 2008), ainsi que cognitifs (Legrain et al., 2013; Villemure & Bushnell, 2002). Des exemples de ces facteurs sont fournis dans le tableau 1.

Tableau 1 : Exemples des facteurs influençant la douleur

Références	Facteurs	Exemples illustrant ces facteurs	Effet sur la douleur
Carlino et al., 2014	Contextuels	Environnement clinique	↓ ↑
		Présence d'un proche	↓
		Effet placebo	↓
		Effet nocebo	↑
Krahe et al., 2013; Sambo et al., 2010	Sociaux	Soutien social	↓
		Empathie	↓
Fillingim, 2017	Biologiques	Hormones sexuelles, âge	↓ ↑
Klossika et al., 2006; Loggia et al., 2008	Psychologiques	Anxiété, dépression	↑
		Émotions, humeur	↓ ↑
Legrain et al., 2013; Villemure & Bushnell, 2002	Cognitifs	Attention	↓ ↑
		Mémoire de travail	↓

Légende :

↑ Augmentation de la douleur

↓ Diminution de la douleur

La douleur peut être modulée par divers mécanismes physiologiques et cognitifs, parmi lesquels figurent la théorie de portillon (Melzack & Wall, 1965) – un processus de modulation segmentaire au niveau de la moelle épinière – et les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN), qui réduisent la douleur grâce à l'application d'une seconde stimulation douloureuse (Sandrini et al., 2005). Bien que ces mécanismes soient fondamentaux à la compréhension de la nociception et de la douleur, ils ne constituent pas l'objet principal de cette thèse.

En revanche, la modulation descendante, est un mécanisme de régulation de l'information nociceptive, qui joue à la fois un rôle facilitateur et inhibiteur dans le traitement de l'information nociceptive et l'intensité de douleur perçue (Tracey & Mantyh, 2007). Ce mécanisme est sous le contrôle de structures corticales et sous-corticales telles que le cortex frontal, le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'insula, l'amygdale, l'hypothalamus ainsi que des structures du tronc cérébral comme la substance grise périaqueducale (SGPA) et la moelle rostroventromédiale (RVM) (Garland, 2012; Heinricher et al., 2009). La SGPA envoie des projections vers la RVM, qui module ensuite la transmission nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, exerçant ainsi une action facilitatrice ou inhibitrice de l'information nociceptive, influençant ainsi l'expérience de douleur (Bushnell et al., 2013; Heinricher & Fields, 2013; Wieser & Pauli, 2016).

Les connexions de la SGPA avec différentes zones cérébrales impliquées dans la cognition suggèrent une possible influence de facteurs cognitifs et émotionnels sur la modulation descendante (Heinricher et al., 2009; Tracey & Mantyh, 2007). Notamment, de nombreuses études ont rapporté que la distraction diminue la douleur perçue (Dunckley et al., 2007; Houzé et al., 2021; Legrain et al., 2013; Legrain et al., 2009; Petrovic et al., 2000; Quevedo & Coghill, 2007; Sprenger et al., 2012; Veldhuijzen et al., 2006). Tracey et collaborateurs rapportent une augmentation de l'activité de la SGPA lorsque les participants sont distraits plutôt que concentrés sur la douleur expérimentale (Tracey et al., 2002), ce qui peut suggérer une participation des mécanismes de modulation descendante. Ces résultats ont été corroborés par Valet et collaborateurs (Valet et al., 2004) qui ont observé une augmentation de l'activité du CCA et de la SGPA dans une condition de distraction par la réalisation d'une tâche cognitive, représentée à la figure 4. Ces résultats suggèrent une implication de facteurs cognitifs, tels que l'attention, dans la modulation de la douleur, qui influencent le traitement cérébral et spinal des informations nociceptives (Bushnell et al., 1984; Edwards et al., 2007; Roy et al., 2011; Schnitzler & Ploner, 2000; Villemure & Bushnell, 2002). L'interaction entre la cognition et les processus nociceptifs sera explorée plus en détail au chapitre 2, où seront abordés les mécanismes cognitifs comme l'attention et la mémoire de travail, ainsi que leur influence sur la modulation de la douleur.

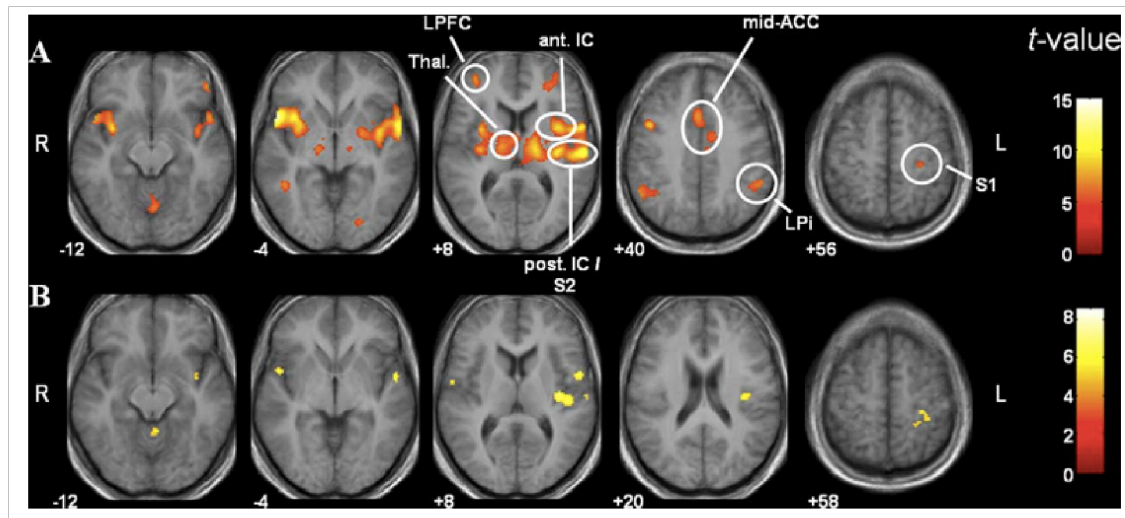


Figure 4 – Illustration des zones activées pendant la douleur avec et sans distraction.

Les processus cérébraux liés à la douleur (A) sans distraction attentionnelle et (B) pendant la distraction attentionnelle. La stimulation nociceptive (A) entraîne l'activation de zones sensori-discriminatives S1, S2, thalamus latéral, cortex insulaire postérieur et des zones motivo-affectives, thalamus médial, ACC, cortex insulaire antérieur. Figure tirée de (Valet et al., 2004).

En somme, ce chapitre a présenté les bases neurophysiologiques de la douleur, de la stimulation des nocicepteurs à la mise en jeu des voies ascendantes et de structures corticales et sous-corticales, jusqu'aux mécanismes de modulation descendante. Ces éléments soulignent à quel point l'expérience douloureuse résulte d'un processus dynamique, dans lequel le signal nociceptif peut être amplifié ou inhibé.

Néanmoins, cette vision physiologique ne suffit pas à expliquer l'ensemble des variations de l'expérience de douleur, notamment le rôle exercé par des facteurs cognitifs tels que l'attention ou la mémoire de travail. Dans le chapitre suivant, nous explorerons plus en détail comment ces processus cognitifs interagissent avec la douleur et comment la douleur peut influencer la performance cognitive.

Chapitre 2 – Interactions douleur et cognition

La cognition représente l'ensemble des processus mentaux qui contribuent à l'acquisition, au traitement, à la compréhension, à la rétention et à l'utilisation d'informations (Reed, 2011). Elle inclut notamment, la perception, l'attention, la mémoire, l'apprentissage et le raisonnement. Cette thèse se concentre sur deux processus cognitifs : l'attention et la mémoire de travail, en explorant leurs interactions avec la douleur et les processus nociceptifs.

La douleur est une expérience subjective complexe influencée par divers facteurs, dont les processus cognitifs (Tracey & Mantyh, 2007). Par exemple, la littérature a montré que la distraction peut entraîner une diminution de la douleur (Houzé et al., 2021; Legrain et al., 2013; Qiu et al., 2002; Rischer et al., 2020). À l'inverse, orienter son attention vers la stimulation douloureuse tend à augmenter l'intensité perçue (Yamasaki et al., 2000). Dans certains contextes, le fait de concentrer les ressources cognitives sur une tâche sans lien avec la douleur peut diminuer cette dernière, en particulier lorsque la mémoire de travail est sollicitée (Legrain et al., 2011).

Des études illustrent ces mécanismes, par exemple, Yamasaki et al. (2000) ont examiné les effets de la distraction lors de stimulations électriques douloureuses. Les participants devaient réaliser une tâche attentionnelle consistant à se concentrer sur les stimulations douloureuses, ainsi que deux tâches de distraction : une tâche de calcul mental et une tâche de mémorisation. Bien que les stimuli douloureux aient été les mêmes dans les trois conditions, l'intensité de la douleur rapportée était augmentée lors de la tâche d'attention vers la douleur par rapport aux tâches de distraction. De même, Blom et al. (2012) ont observé une diminution de l'amplitude des réponses cérébrales liées aux stimuli nociceptifs lorsque l'attention est engagée dans des tâches cognitives (calcul mental et association de mots), par rapport à la concentration sur la douleur.

Cependant, d'autres études révèlent parfois une dissociation entre l'activité nociceptive et la douleur, une tâche cognitive peut atténuer la douleur tout en facilitant certains processus nociceptifs (Edwards et al., 2006; Willer et al., 1979). Ainsi, il arrive que le réflexe nociceptif de flexion soit conservé, voire accru, alors même que l'intensité de douleur rapportée diminue. Cette dissociation peut s'expliquer par le rôle de protection du réflexe, l'attention est dirigée vers

la réalisation de la tâche cognitive, atténuant ainsi la douleur, tandis que le réflexe est augmenté pour protéger l'intégrité physique. Dowman (2004) rapporte une diminution de la douleur lors d'une tâche de distraction, conjointement avec une augmentation de l'activité cérébrale liée à la nociception (Dowman, 2004a). Cette diminution de la douleur conjointe à l'augmentation de l'activité cérébrale liée à la nociception peut être attribuée à la compétition des réponses à fournir. Dans ce contexte, le participant doit, d'une part inhiber la réponse au stimulus douloureux et d'autre part produire la réponse à la tâche cognitive. Alternativement, l'augmentation de l'activité cérébrale peut être due à la capture attentionnelle de la douleur. En dépit de l'objectif des participants d'ignorer le stimulus douloureux, une première capture attentionnelle involontaire causée par la douleur survient, incitant le participant à rediriger volontairement son attention de la douleur vers la tâche cognitive.

Au-delà de ces variations expérimentales, il apparaît que la douleur et la cognition sont étroitement liées, à la fois dans l'expérience douloureuse et dans le fonctionnement cognitif. Cette relation est cruciale pour comprendre comment les processus cognitifs peuvent influencer la douleur et inversement, comment la douleur peut perturber l'exécution de certaines tâches cognitives. Ces concepts sont approfondis dans les sections suivantes en explorant plus spécifiquement les mécanismes attentionnels et mnésiques, ainsi que leur rôle dans la modulation de la douleur et leur possible altération en contexte douloureux.

2.1 L'attention

L'attention peut être définie comme un état dans lequel les ressources cognitives sont concentrées sur des aspects spécifiques de l'environnement, au détriment d'autres, en raison de la capacité limitée du système (Kanheman, 1973). L'attention peut être captée de manière involontaire, exogène, par un stimulus en fonction de sa qualité, de son intensité ou de sa saillance (Luo & Maunsell, 2019), ou être délibérément dirigée vers un but, l'attention est alors dite endogène (Posner, 1980).

Le contrôle attentionnel renvoie à la capacité globale de réguler et coordonner ces deux formes d'attention (exogène et endogène) en fonction des buts de l'individu et du contexte. Il permet de

maintenir l'attention sur une tâche malgré la présence de distracteurs, ou de réorienter l'attention lorsque de nouveaux stimuli s'avèrent plus pertinents.

2.1.1 Attention sélective

L'attention sélective désigne la capacité à orienter les ressources cognitives vers certaines informations pertinentes, tout en inhibant celles jugées non pertinentes (Diamond, 2013; Downing, 2000; Gazzaley & Nobre, 2012; Petersen & Posner, 2012). Cette aptitude à filtrer les distracteurs est essentielle au bon fonctionnement cognitif et permet de résister aux interférences, c'est-à-dire à la capture involontaire de l'attention par des éléments perturbateurs (Kahneman, 1973; Luo & Maunsell, 2019; Petersen & Posner, 2012; Posner & Boies, 1971; Posner & Petersen, 1990; Styles, 2006).

Ces mécanismes sont fortement influencés par les limites de la capacité attentionnelle. Lorsque cette capacité est saturée par une ou plusieurs tâches, l'attention devient plus vulnérable à l'intrusion de distracteurs, même s'ils ne sont pas liés à la tâche en cours (Lavie, 2005; Buschman & Kastner, 2015). Pour expliquer la variabilité des effets de distraction, Lavie (1995, 2004) a proposé de distinguer deux types de charge qui pèsent sur le système attentionnel : la charge perceptuelle et la charge cognitive.

La charge perceptuelle fait référence au niveau de complexité et aux ressources attentionnelles nécessaires pour traiter les informations sensorielles entrantes. Elle peut être influencée par le nombre d'items présentés ou par le niveau de discrimination requis pour identifier leurs caractéristiques (forme, couleur, orientation) (Lavie, 1995; Lavie & Tsal, 1994).

- Charge perceptuelle élevée : Une tâche qui exige une discrimination sensorielle détaillée mobilise fortement les ressources pour traiter les stimuli pertinents. Du fait de cette saturation précoce, il reste moins de ressources pour traiter les éléments non pertinents, ce qui diminue l'interférence des distracteurs.
- Charge perceptuelle faible : Si une tâche nécessite peu de traitement perceptuel, des ressources attentionnelles demeurent disponibles, laissant plus de place à l'interférence par des distracteurs (Lavie et al., 2004).

Par exemple, identifier les couleurs de plusieurs éléments est plus exigeant que simplement compter le nombre d'éléments présentés, la difficulté provient de la complexité perceptuelle de repérer et différencier diverses nuances. De même, reconnaître simultanément plusieurs stimuli visuels devient plus difficile à mesure que leur nombre augmente.

La charge cognitive, quant à elle, fait référence à la quantité de ressources exécutives nécessaires pour maintenir et manipuler des informations dans le but d'accomplir une tâche. Plus la tâche comporte d'opérations complexes, plus la charge cognitive est élevée (Sweller, 1988).

- Charge cognitive élevée : Lorsqu'une tâche sollicite fortement les fonctions exécutives, le filtrage des informations non pertinentes devient plus difficile et l'interférence des distracteurs augmente.
- Charge cognitive faible : À l'inverse, une charge cognitive faible permet de mieux mobiliser les fonctions exécutives pour inhiber les distracteurs et maintenir l'attention sur la tâche en cours (Lavie, 2004).

Ces deux types de charge interagissent avec les différents mécanismes attentionnels de façon complexe. Par exemple, un stimulus douloureux, saillant et potentiellement menaçant, peut capter automatiquement l'attention, surtout si la tâche en cours impose une charge cognitive élevée mais une charge perceptuelle faible. Dans ce cas, bien que le traitement sensoriel soit peu sollicité, les ressources exécutives sont saturées, limitant la capacité à ignorer la douleur.

À l'inverse, une tâche hautement perceptuelle (ex. : discrimination de couleurs fines ou de positions spatiales proches) peut mobiliser les ressources attentionnelles dès les premiers niveaux de traitement sensoriel, réduisant la perception des distracteurs, y compris nociceptifs. Toutefois, si la charge cognitive s'ajoute à cette exigence perceptuelle (double tâche), une surcharge peut survenir, réduisant l'efficacité du filtrage attentionnel et augmentant le risque d'interférence.

Le Tableau 2 synthétise ces interactions en croisant les niveaux de charge perceptuelle et cognitive avec leurs effets probables sur trois mécanismes attentionnels : la perception des distracteurs, leur filtrage, et leur impact global sur la performance.

Tableau 2 : Effets combinés de la charge perceptuelle et cognitive sur les distracteurs

Niveau de charge perceptuelle	Niveau de charge cognitive	Perception des distracteurs	Filtrage des distracteurs	Impact des distracteurs
Faible	Faible	Élevée : des ressources non utilisées captent les distracteurs	Moyen : il reste des ressources pour inhiber les distracteurs	Les distracteurs sont perçus, mais l'attention peut être réorientée
Faible	Élevée	Élevée : les distracteurs sont facilement perçus	Faible : les ressources de contrôle sont saturées par la tâche	Les distracteurs captent fortement l'attention et interfèrent avec la tâche
Modérée	Modérée	Moyenne : une partie des ressources sont mobilisées, mais il en reste pour traiter les distracteurs	Moyenne : l'attention peut être redirigée avec un effort	Les distracteurs peuvent interférer temporairement, mais l'attention peut être redirigée
Élevée	Faible	Faible : les ressources sont fortement mobilisées par la tâche, laissant peu de place aux distracteurs	Élevée : les ressources cognitives disponibles permettent l'exécution du	Faible : Les distracteurs sont peu perçus et inhibés

			contrôle attentionnel	
Élevée	Élevée	Très faible : toutes les ressources sont mobilisées vers la tâche	Moyenne : Bien que peu perçut, si les distracteurs s'imposent, le filtrage est difficile à cause de la charge cognitive élevée	Faible : La distraction a peu d'impact sauf en cas de surcharge cognitive, alors la performance est impactée.

2.1.2 Théories et modèles explicatifs des interactions douleur-cognition

Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour expliquer les interactions entre la douleur et la cognition. Parmi ceux-ci, la théorie de la capacité attentionnelle limitée (Kahneman, 1973) est souvent retrouvée dans la littérature. Cette théorie postule que l'attention est une ressource limitée qui permet de ne traiter qu'une quantité limitée d'informations à la fois. La douleur, en tant que stimulus saillant et potentiellement menaçant, capte une part de cette ressource. Par conséquent, lorsque l'attention est dirigée vers une tâche cognitive, les ressources disponibles pour traiter la douleur diminuent, ce qui peut entraîner une diminution de l'intensité perçue de douleur. Cependant, si la douleur capte l'attention, alors le détournement des ressources attentionnelles se fait au détriment des tâches cognitives en cours, pouvant conduire à une détérioration de la performance cognitive.

Au-delà de la théorie de la capacité attentionnelle, le modèle de la motivation et de l'attention proposé par Van Damme et collaborateurs (2010), suggère que l'attention portée à la douleur est modulée par les objectifs et la valeur attribués à la tâche en cours. Lorsqu'un individu est hautement motivé, ou engagé vers la réalisation d'un but, des processus descendants se mettent en place pour inhiber l'attention portée à la douleur et maintenir sa concentration vers la tâche.

Ainsi, les mécanismes de contrôle cognitif et la motivation individuelle interagissent avec la douleur, permettant une modulation de l'expérience douloureuse et de son influence sur la cognition.

2.1.3 Mécanismes et modulation attentionnelle de la douleur

L'attention joue un rôle essentiel dans la façon dont nous percevons et traitons les stimuli douloureux. Les composantes sensori-discriminative et motivo-affective de la douleur sont liées à l'allocation d'attention, pouvant ainsi moduler l'intensité ou le désagrément d'une stimulation douloureuse (Kenntner-Mabiala et al., 2007; Villemure & Bushnell, 2009; Villemure et al., 2003).

Legrain et collaborateurs (2009) ont proposé un modèle neurocognitif de l'attention à la douleur. Ce modèle décrit la douleur comme le résultat d'une interaction dynamique entre des processus attentionnels ascendants (*bottom-up*) et descendants (*top-down*). Les processus ascendants correspondent à la capture involontaire de l'attention par des stimuli nociceptifs. Cette capture est médiée par des mécanismes automatiques qui détectent les stimuli pertinents pour la survie. Des structures cérébrales telles que le cortex cingulaire moyen (CCM) et les régions operculo-insulaires sont impliquées dans la détection de la saillance et la génération de réponses rapides aux stimuli nociceptifs (Legrain et al., 2009). En parallèle, les processus descendants jouent un rôle crucial dans la modulation volontaire de l'attention à la douleur en fonction des objectifs et des priorités de l'individu. Les fonctions exécutives, telles que le contrôle attentionnel, la mémoire de travail ou encore la charge cognitive influencent le contrôle de l'attention portée aux stimuli douloureux. Selon ce modèle, la douleur est modulée par l'équilibre entre les processus ascendants et descendants.

Par ailleurs, différentes études ont démontré qu'un biais attentionnel envers les informations liées à la douleur contribue à augmenter l'expérience douloureuse. Par exemple, Crombez et al. (2010) ont mis en évidence qu'il existe un biais attentionnel envers la douleur, particulièrement notable chez les individus enclins à la catastrophisation de la douleur ou présentant une anxiété accrue face à la douleur (Crombez et al., 2002; France et al., 2002; Van Damme et al., 2010). Ces

individus ont tendance à percevoir une stimulation douloureuse comme plus intense ou plus désagréable, du fait de leur attention accrue envers les sensations perçues.

De plus, lorsque l'objectif est relié à la détection d'une stimulation douloureuse, l'orientation volontaire de l'attention vers les zones susceptibles de recevoir la stimulation permet de détecter plus rapidement des stimuli nociceptifs (Van Damme et al., 2010). Par exemple, les temps de réponse sont plus courts lorsque les participants savent à l'avance où la stimulation va survenir (Dowman, 2004b). À l'inverse, diriger volontairement l'attention ailleurs, tend à atténuer l'intensité et le désagrément de la douleur (Tracey et al., 2002), comme illustré par la figure 5.

Cependant, la capture attentionnelle par la douleur est un mécanisme adaptatif qui permet de détecter rapidement des informations saillantes et les traiter. Lorsqu'une stimulation nociceptive survient, l'attention est brièvement et involontairement orientée vers le stimulus, priorisant ainsi son traitement pour offrir une réponse adaptée immédiate. Cette capture exogène par la douleur peut être modulée par le niveau d'engagement cognitif et motivationnel lié à la tâche en cours (Legrain et al., 2005). Lorsque la douleur est présentée simultanément à la réalisation d'une tâche cognitive, la performance cognitive peut se détériorer (Van Damme et al., 2010).

Cependant, si les buts sont hautement significatifs pour l'individu, le blocage des distracteurs est plus prononcé. La capture attentionnelle induite par un stimulus nociceptif diminue lorsque l'attention est délibérément concentrée sur l'exécution d'une tâche cognitive (Bantick et al., 2002; Legrain et al., 2005).

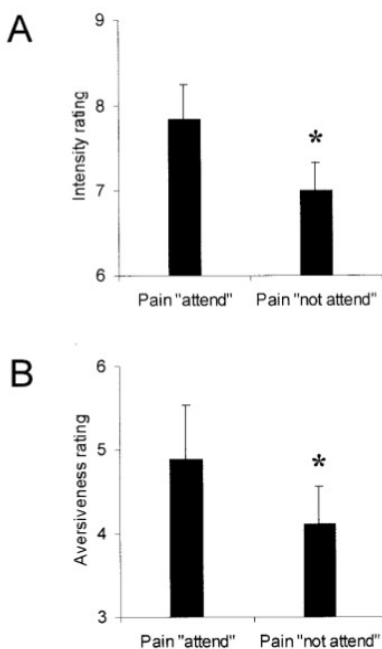


Figure 1. A, B, Graphs showing the pain scores (mean \pm SE) between conditions for intensity (A) and aversiveness (B) (* $p < 0.05$).

Figure 5 – Évaluation de l'intensité et du désagrément de la douleur en fonction de l'allocation d'attention.

Figure tirée de (Tracey et al., 2002).

2.1.3.1 Effets de la distraction sur la douleur

La distraction cognitive est souvent un mécanisme efficace de modulation de la douleur, en particulier dans les contextes expérimentaux contrôlés. Elle agit en mobilisant les ressources attentionnelles et exécutives vers une tâche externe, réduisant ainsi la disponibilité des ressources pour le traitement de la douleur. Ce processus repose sur des mécanismes de contrôle descendant impliquant notamment le cortex préfrontal et les régions fronto-pariétales, qui influencent l'activité cérébrale liée à la douleur, sans nécessairement affecter les voies spinales (Bantick et al., 2002 ; Legrain et al., 2011a ; Eisenach et al., 2017 ; Deldar et al., 2021).

Lorsque la tâche impose une charge cognitive suffisante, notamment au niveau de la mémoire de travail, elle diminue la capacité du système attentionnel à traiter les signaux nociceptifs. Ce

détournement de l'attention contribue à une atténuation de la douleur et de l'activité cérébrale nociceptive (Torta et al., 2017). Toutefois, les effets analgésiques de la distraction ne dépendent pas uniquement de la charge cognitive. Ils sont modulés par plusieurs facteurs dynamiques, incluant la valeur motivationnelle de la tâche, le niveau d'engagement attentionnel, la saillance du stimulus douloureux, et des caractéristiques individuelles telles que l'anxiété, le catastrophisme ou la capacité de mémoire de travail (Eccleston & Crombez, 1999 ; Bushnell et al., 2013 ; Van Ryckeghem et al., 2018).

La littérature montre ainsi que les effets de la distraction sont variables. Une tâche modérément exigeante, mais engageante, peut efficacement détourner l'attention de la douleur (Miron et al., 1989 ; Petrovic et al., 2000 ; Bascour-Sandoval et al., 2019). En revanche, une charge cognitive trop faible ou trop élevée peut s'avérer inefficace, voire contre-productive : une tâche trop simple laisse des ressources disponibles pour traiter la douleur, tandis qu'une tâche excessivement difficile peut induire une surcharge cognitive, réduisant l'efficacité du filtrage attentionnel (Buhle et al., 2012 ; Deldar et al., 2021).


L'efficacité de la distraction dépend également du type de tâche et de sa modalité sensorielle. Les tâches cognitives (arithmétique, n-back, Stroop), visuelles (détection de changement) ou auditives peuvent toutes moduler la douleur, mais leur efficacité varie selon leur capacité à mobiliser l'attention soutenue et le contrôle exécutif. De plus, la motivation à réussir la tâche, l'intérêt personnel et la pertinence perçue de celle-ci influencent fortement l'allocation des ressources attentionnelles (Eccleston & Crombez, 1999 ; Van Damme et al., 2010).

Enfin, les caractéristiques de la population testée modèrent également les effets de la distraction : des différences sont observées entre adultes et enfants, et entre personnes souffrant de douleur chronique ou non (Goubert et al., 2004 ; Verhoeven et al., 2014).


Comme l'illustre le tableau 3, la littérature présente une grande diversité de protocoles et de résultats. Cette hétérogénéité reflète non seulement la variété des tâches et des populations, mais aussi l'absence de consensus sur les conditions optimales permettant une modulation efficace de la douleur par la distraction. Cela souligne la nécessité de mieux comprendre les interactions entre charge cognitive, motivation, saillance du stimulus et profil individuel, afin de concevoir des tâches adaptées capables de moduler efficacement la douleur.


Tableau 3 : Hétérogénéité des choix méthodologiques et des résultats dans la littérature.


Références	Type de stimulus douloureux	Type de distracteur	Tâche utilisée	Population	Effet sur la douleur	Explications proposées
Bantick et al., 2002	Thermique	Visuel cognitif	Stroop modifiée	Adultes sains	↓	Interférence cognitive.
Deldar et al., 2021	Électrique transcutanée	Visuel cognitif	N-back	Adultes sains	↓	Inhibition de la douleur par la charge de mémoire de travail
Dowman, 2004a	Électrique transcutanée	Cognitif	Arithmétique	Adultes sains	↓	Mobilisation des ressources attentionnelles vers la tâche
Miron et al., 1989	Thermode	Visuel	Détection de changement	Adultes sains	↓	Direction de l'attention vers la réalisation de la tâche
Petrovic et al., 2000	Immersion dans l'eau froide	Cognitif	<i>Perceptual maze test</i>	Adultes Douleur chronique	↓	Demandes attentionnelles et de MT qui détournent l'attention du traitement de la douleur.

Goubert et al., 2004	Lever un poids	Auditif	Tâche de détection	Adultes Douleur chronique lombaire	 pendant la tâche.  de la douleur après la tâche en condition de distraction	Augmentation de la vigilance par rapport à la douleur
Verhoeven et al., 2014	Immersion dans l'eau froide	Auditif cognitif	Tâche de détection	Enfants sains		Spécificités de la population pédiatrique. Possibilité d'autres facteurs modérateurs non mesurés dans cette étude.

Légende :

 Augmentation de la douleur

 Diminution de la douleur

 Pas d'effet sur la douleur

2.1.3.2 Effets de l'anticipation sur la douleur

L'anticipation de la douleur constitue un autre mécanisme cognitif influençant l'expérience de douleur. L'anticipation est un processus au cours duquel un individu prévoit la survenue potentielle d'un stimulus nociceptif et y alloue des ressources attentionnelles et émotionnelles (Porro et al., 2002; Seidel et al., 2015). Lors de l'anticipation, avant même que la douleur ne survienne, des régions cérébrales impliquées dans la nociception et la régulation affective (cortex cingulaire antérieur, insula, cortex somatosensoriel primaire) montrent des modifications de leur activité. Ces changements reflètent la préparation du système face à une menace imminente

potentielle et une augmentation de l'attention portée à la zone du corps potentiellement menacée (Porro et al., 2002; Vanden Bulcke et al., 2013).

Des études en neuroimagerie et en électrophysiologie montrent que l'activité cérébrale pré-stimulus est modulée selon la prévisibilité de la douleur : l'anticipation certaine permet une préparation sensorielle plus efficace et plus ciblée, tandis que l'anticipation incertaine est associée à un état prolongé de vigilance, une activation plus diffuse du réseau attentionnel, et une plus grande mobilisation des ressources cognitives liées à la gestion de l'incertitude (Brown et al., 2008 ; Seidel et al., 2015). L'individu peut alors mobiliser des stratégies de régulation plus efficaces, notamment en réduisant la surestimation de la menace ou en préparant une réponse motrice anticipée (Arntz & Schmidt, 1989 ; Brown et al., 2008).

Lorsque la douleur est incertaine, l'individu maintient un état de vigilance élevée, ce qui consomme des ressources attentionnelles. Cette incertitude active les zones impliquées dans la composante affective de la douleur et sollicite des ressources cognitives impliquées dans la gestion des attentes. À l'inverse, lorsque la douleur est prévisible, l'activité préparatoire est plus ciblée, consomme moins de ressources et facilite le traitement sensoriel (Seidel et al., 2015)

Le caractère aversif de la douleur semble mieux toléré lorsque celle-ci est prévisible (Arntz & Schmidt, 1989).

En somme, l'anticipation de la douleur mobilise des ressources attentionnelles et cognitives influençant la sensibilité aux stimuli somatosensoriels et la réponse face à la douleur. L'étude de l'anticipation offre une perspective complémentaire à celle de la distraction, permettant de mieux comprendre comment les processus cognitifs et attentionnels interagissent dans la modulation de la douleur.

2.2 Mémoire de travail

La mémoire de travail (MT) est un système cognitif responsable du maintien temporaire et de la manipulation d'une quantité limitée d'informations pour l'exécution de tâches cognitives (Adams, Nguyen, & Cowan, 2018). Elle implique différents processus, tels que l'attention, l'encodage et la récupération d'informations. Il existe de nombreuses théories concernant le fonctionnement et la structure de la mémoire de travail. Selon la théorie classique de Baddeley,

la mémoire de travail se compose de trois éléments distincts : la boucle phonologique, qui assure le maintien temporaire des informations verbales ou auditives; le calepin visuo-spatial, responsable des informations visuelles et spatiales; le système exécutif central qui assure la régulation des ressources cognitives (Baddeley, 1983; Baddeley, 2012).

Cependant, malgré l'influence majeure de ce modèle, des théories alternatives ont émergé, mettant en avant un système unitaire complexe, dynamique et interactif (Engle et al. 1999). Ces théories présentent également la MT comme ayant une capacité limitée à maintenir et manipuler un nombre fini d'unités (Miller, 1956; Oberauer, 2019).

2.2.1 Mécanismes attentionnels dans la MT

Les mécanismes attentionnels jouent un rôle central dans le fonctionnement de la mémoire de travail, régulant le flux d'informations et déterminant quelles informations sont encodées et maintenues dans ce système à capacité limitée. L'attention contribue activement à la mise à jour des informations en priorisant les informations pertinentes plutôt que les distracteurs. Selon la théorie de Cowan (Cowan, 1988, 2017), l'attention est orientée vers des informations spécifiques tout en filtrant celles qui ne sont pas pertinentes. En parallèle, la mémoire de travail maintient et manipule les informations sélectionnées pour assurer leur disponibilité (Engle, 2002; Sanchez, 2011; Connors, 2008).

Outre le maintien d'informations, la mémoire de travail implique la manipulation des informations qui implique des processus tels que la mise à jour, la réorganisation ou la transformation des informations maintenues en MT. Au cours de ces opérations, le contrôle attentionnel aide les individus à déplacer leur attention de manière flexible entre différentes composantes de l'information et d'effectuer les opérations mentales requises. Ainsi, un individu capable de contrôler efficacement son attention pourra mieux organiser ou modifier l'information stockée en MT, et donc maintenir une performance cognitive élevée (Fukuda & Vogel, 2011; Unsworth & Robison, 2020).

À partir des théories présentant la MT comme un processus à capacité limitée apparaît la notion d'interférence. Les interférences surviennent lorsque de nouvelles informations entrent en

compétition avec le contenu de la MT et perturbent le maintien des informations en MT. La capture de l'attention par un distracteur peut entraîner une interruption du maintien de l'information, compromettant ainsi sa rétention (Kahneman, 1973). Cependant, la perturbation du maintien en MT n'entraîne pas nécessairement la destruction de la représentation en mémoire, permettant parfois un rappel précis des informations mémorisées, même en présence de distracteurs.

En somme, la MT en tant que système à capacité limitée, s'appuie sur des mécanismes attentionnels pour sélectionner, maintenir et manipuler les informations pertinentes, tout en gérant les interférences potentielles dues aux distracteurs, qui peuvent interrompre le maintien sans nécessairement détruire totalement les représentations en mémoire.

2.2.2 Modulation attentionnelle de la mémoire de travail

Il est important de considérer que l'interaction entre la MT et l'attention est bidirectionnelle, notamment le contenu de la mémoire de travail peut guider l'attention vers les informations pertinentes dans l'environnement (Soto et al. 2008), même lorsque l'information en MT n'est pas directement pertinente pour la tâche en cours (Downing, 2000). Cette relation bidirectionnelle souligne la complexité des interactions entre la MT et l'attention. Le processus d'encodage de l'information en mémoire de travail est lié à l'attention, comme l'ont démontré des études mettant en évidence que le maintien de la localisation d'un objet en mémoire de travail facilite le traitement ultérieur des objets apparaissant au même endroit (Awh et al., 1998).

L'attention joue un rôle important dans la détermination des informations à encoder en MT. Vogel et ses collaborateurs ont mis en évidence la notion de filtrage attentionnel pendant l'encodage d'informations en MT (Vogel et al., 2005). L'expérience visait à étudier la mémoire de travail visuelle et l'efficacité du filtrage en testant la capacité des individus à exclure les distracteurs. Les résultats ont montré une corrélation entre la capacité de mémoire de travail et l'efficacité du filtrage.

Au-delà de l'encodage, l'attention intervient également dans la récupération d'informations en mémoire à long terme vers la mémoire de travail. L'élément maintenu au centre de l'attention

dans la MT, sert de modèle de recherche, guidant l'attention vers des stimuli similaires dans l'environnement (Olivers et al. 2011). De plus, l'attention contribue au retrait d'informations qui ne sont plus pertinentes à la MT (Oberauer et al. 2012). Heuer et collaborateurs s'intéressent à la modulation attentionnelle du maintien d'informations en mémoire de travail visuelle (MTV) (Heuer & Schubo, 2016). Ils proposent que les informations maintenues en MTV gagnent ou perdent en pertinence et que l'orientation flexible de l'attention permette une modulation du contenu de MTV (Kuo et al., 2012; Lepsien et al. 2005). Ainsi, ces études utilisant des «*retrocues* » ou rétro-indices pendant la phase de maintien montrent comment l'attention peut être dirigée vers des items spécifiques. Ces études reposent sur la notion de « *Focus of Attention* » ou point focal de l'attention (FoA) (Cowan et al., 2005; Heuer & Schubo, 2016) où les items dans le FoA sont ceux maintenus en MT et sur lesquels l'attention est actuellement focalisée. L'attention contribue à protéger les items qui sont sous son point focal, les préservant ainsi de potentielles interférences, alors que les items défocalisés sont sujets à une détérioration plus rapide. L'attention permet la restauration des items qui ont été temporairement défocalisés. Ainsi, les rétro-indices accroissent la probabilité de rappel de l'information.

Les rétro-indices permettent également de réduire la quantité d'information activement maintenue en mémoire de travail. Lorsque les participants doivent retenir plusieurs items en mémoire de travail visuelle, un rétro-indice informatif entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel évoqué sensible au nombre d'items maintenus (CDA), reflétant une diminution du nombre d'items maintenus en MTV (Kuo et al., 2012). Cette modulation du potentiel évoqué traduit une diminution de la charge de mémoire de travail lorsque l'attention est orientée uniquement vers les items pertinents à la tâche (Adam et al., 2018; Lepsien et al., 2011; McCollough et al., 2007; Rajsic et al., 2019).

L'orientation de l'attention dépend du niveau d'occupation de la capacité de la mémoire de travail. Demander aux participants d'être attentifs à un nombre d'items excédant la capacité de MTV a un effet délétère sur les mécanismes de sélection et de mise à jour des items en MTV (Heuer & Schubo, 2016). Ces travaux soulignent l'interaction étroite entre l'attention et la mémoire de travail, démontrant l'importance de l'attention dans le fonctionnement dynamique de la mémoire de travail, de l'encodage jusqu'au rappel d'informations.

2.3 Aspects partagés entre mémoire de travail, attention et douleur.

La douleur et la mémoire de travail jouent des rôles indispensables dans notre fonctionnement quotidien. Ce sont deux concepts traditionnellement vus comme faisant partie de domaines différents, la douleur tient du domaine sensoriel et la mémoire de travail de la sphère cognitive. Cependant, la recherche suggère des parallèles dans leurs mécanismes et particulièrement leur relation à l'attention. Cette section explore les points communs entre la douleur et la mémoire de travail par rapport à l'attention.

2.3.1 Contrôle attentionnel

Le contrôle attentionnel englobe l'ensemble des processus permettant de se concentrer sélectivement sur des informations pertinentes à la réalisation d'une tâche, tout en inhibant les distractions (Adam & deBettencourt, 2019; Oberauer, 2019). Il joue un rôle clé dans le fonctionnement cognitif global, en permettant un contrôle sélectif et adaptatif de l'attention et il soutient le maintien et la manipulation d'informations en MT (Meier & Kane, 2017). Une bonne capacité d'inhibition libère des ressources attentionnelles pour la MT, tandis qu'un contrôle attentionnel affaibli expose davantage la MT aux interférences (Unsworth & Engle, 2007; Unsworth et al., 2014). Les différences interindividuelles montrent qu'un contrôle attentionnel plus robuste est associé à de meilleures performances mnésiques (Colflesh & Conway, 2007; Conway et al. 2001; Draheim et al. 2023; Engle, 2018; Shipstead et al. 2014; Sobel et al., 2007). Le contrôle attentionnel joue également un rôle essentiel dans la coordination et l'allocation des ressources en mémoire de travail. Il détermine quelles informations sont encodées, maintenues, manipulées, et éliminées de la MT (Beck et al. 2012). À mesure que la charge de mémoire de travail augmente, le risque d'interférence par des distracteurs augmente (Lavie & De Fockert, 2005; Romero et al. 2013).

Au-delà de ces considérations cognitives, le contrôle attentionnel participe également à la modulation de la douleur, en permettant aux individus de détourner volontairement leur attention des stimuli nociceptifs, entraînant généralement une réduction de l'intensité de la douleur

(Bascour-Sandoval et al., 2019). Selon le modèle neurocognitif de Legrain et al. (2009), la capacité à filtrer efficacement les signaux douloureux protège la cognition de l'impact de la douleur. Dans le contexte de la douleur chronique, l'hypervigilance et la catastrophisation compromettent le contrôle attentionnel, il devient alors difficile de se désengager de la douleur ou d'empêcher les distracteurs liés à la douleur de capter l'attention (Berryman et al., 2013; Mazza et al., 2018; Sullivan et al. 1995). Ainsi les personnes vivant avec la douleur chronique n'ont pas forcément moins de ressources attentionnelles, mais tendent à les allouer aux signaux douloureux (Crombez et al. 2005).

Néanmoins, des tâches mobilisant la MT et l'attention peuvent agir comme des distractions, diminuant l'expérience douloureuse (Eccleston, 1994; Van Damme et al., 2010; Wiech et al., 2005). La variabilité interindividuelle du contrôle attentionnel peut influencer l'expérience de douleur et ses répercussions cognitives (Schoth et al., 2013; Todd et al., 2015). La compréhension des liens entre l'attention, la mémoire de travail et la douleur est essentielle au développement de stratégies de gestion de la douleur et de réadaptation. L'intégration de stratégies cognitives dans les plans de traitement de la douleur peut offrir des outils supplémentaires aux patients, améliorant ainsi leur fonctionnement global.

2.3.2 Ressources attentionnelles

Les ressources attentionnelles ont une capacité limitée (Kahneman, 1973; Lavie & Tsal, 1994). Ainsi, la compétition constante pour allouer ces ressources entre différentes tâches ou stimuli crée une dynamique où l'allocation de l'attention à une activité spécifique peut inhiber la performance dans d'autres domaines (Morey & Cowan, 2005; Tombu et al., 2011). L'attention est un facteur qui influence de manière concomitante la douleur et la mémoire de travail (Bascour-Sandoval et al., 2019; Bingel et al., 2007; Legrain et al., 2011). Alors que ces deux domaines sont distincts, la compréhension de la manière dont les ressources attentionnelles les impactent révèle des liens complexes et interdépendants.

La douleur requiert des ressources attentionnelles substantielles dès la détection d'un stimulus pour en évaluer la menace. Ainsi, les ressources attentionnelles sont dirigées vers l'évaluation et

la réponse à l'expérience sensorielle (Eccleston & Crombez, 1999; Legrain et al., 2009).

Cependant, la capacité limitée du système attentionnel signifie que l'allocation de ressources à la douleur peut entraîner une compétition avec d'autres processus cognitifs, y compris la mémoire de travail.

La mémoire de travail est une composante essentielle du fonctionnement cognitif, son efficacité dépend de la capacité à allouer et maintenir les ressources attentionnelles vers les informations pertinentes (Lavie & De Fockert, 2005). Lorsqu'une personne fait face à la douleur, cela peut affecter négativement la MT, en réduisant la disponibilité des ressources nécessaires pour traiter d'autres informations (Berryman et al., 2013).

Cette interconnexion entre attention, MT et douleur souligne l'importance de considérer ces domaines de manière intégrée dans la recherche.

2.3.2.1 Inhibition de la douleur par la mémoire de travail et l'attention.

Lorsque la mémoire de travail est priorisée au cours de l'exécution de tâches cognitives, elle peut exercer un effet inhibiteur sur la douleur, protégeant ainsi la performance cognitive (Veldhuijzen et al., 2006; Sprenger et al., 2012). Plusieurs études montrent que des tâches cognitives difficiles, nécessitant un effort cognitif accru, réduisent l'intensité de la douleur (Boselie et al. 2016; Buhle & Wager, 2010; Romero et al., 2013). Par exemple, Buhle et collaborateurs (2010) ont observé que l'exécution de tâches complexes de mémoire de travail entraîne une diminution de l'intensité de la douleur. Dans cette même étude, il a été observé que de meilleures performances cognitives étaient généralement associées à une évaluation de la douleur plus faible (Buhle & Wager, 2010). Ce lien a également été mis en évidence par Romero et collaborateurs (2013), qui ont noté une réduction de la douleur lors de tâches impliquant une charge cognitive plus élevée.

Par ailleurs, Sprenger et collaborateurs (2012) ont constaté qu'une tâche cognitive sollicitant la mémoire de travail inhibe l'information nociceptive afférente (Sprenger et al., 2012).

Lorsque l'attention est dirigée vers la réalisation de tâches cognitives plutôt que sur la douleur, cela peut réduire l'activité nerveuse dans des régions cérébrales impliquées dans le traitement de

la douleur, telles que le CCA, l'insula et le noyau thalamique médial (Bantick et al., 2002). Cette réduction de l'activité nerveuse était accompagnée d'une diminution des évaluations de l'intensité de la douleur. Ainsi, la modulation attentionnelle diminue la douleur en détournant les ressources attentionnelles des processus nociceptifs (Legrain et al., 2008).

La priorisation de la performance cognitive peut conduire à l'inhibition de la douleur. Cependant, si la douleur est priorisée, des interférences avec les tâches en cours peuvent entraîner une détérioration de la performance cognitive (Bingel et al., 2007; Crombez et al., 2002; Houlihan et al., 2004).

2.3.2.2 Effet de la douleur sur la performance cognitive.

La douleur peut détourner les ressources cognitives nécessaires à l'exécution de tâches complexes, entraînant une détérioration de la performance cognitive. Cette détérioration peut se manifester par un allongement du temps de réponse, une diminution de la précision, ou les deux (Arntz & Hopmans, 1998; Crombez et al., 1996).

Dans une étude de Crombez et collaborateurs, les participants qui rapportent une plus grande intensité de douleur sont généralement plus perturbés par la douleur lors d'une tâche de discrimination de changement, par rapport aux participants qui rapportent une intensité légère et les participants contrôles sans douleur (Crombez et al., 1996). Les résultats de cette étude ont montré que les stimulations douloureuses provoquaient une diminution de la performance comportementale, se manifestant par une augmentation du temps de réponse et une diminution de la précision (Crombez et al., 1996). Par la suite d'autres recherches confirment que le niveau d'intensité de la douleur a un impact sur la performance cognitive, rendant plus difficile l'inhibition de la douleur (Buhle & Wager, 2010). Dans cette étude, trois niveaux de douleur ont été associés à une tâche de mémoire de travail dont la difficulté était adaptée à chaque participant. Les résultats indiquent une diminution de la performance cognitive avec l'augmentation de la douleur. En effet, cette interférence résulte du fait que le stimulus douloureux est priorisé au détriment de l'information à traiter en mémoire de travail.

Lorsque les ressources cognitives atteignent leur capacité maximale, les stimuli nociceptifs peuvent interférer avec l'exécution de la tâche, entraînant une diminution de la performance cognitive (Arntz & Hopmans, 1998; Eccleston & Crombez, 1999; Legrain et al., 2005; Van Ryckeghem et al., 2012). La modulation de la performance cognitive par la douleur est un phénomène complexe influencé par la charge cognitive, l'intensité de la douleur, et la capacité de distribution des ressources attentionnelles.

En conclusion, les interactions entre la douleur et la mémoire de travail révèlent une interconnexion dans leurs mécanismes attentionnels. Bien que la priorisation de la tâche cognitive puisse servir de bouclier face à la douleur, cette dernière peut à son tour drainer les ressources cognitives et altérer la performance cognitive.

Jusqu'à présent, la littérature scientifique a permis des avancées significatives dans la compréhension des interactions entre la douleur et la cognition. La littérature a notamment montré que la distraction et la priorisation de tâches cognitives peuvent inhiber la douleur en mobilisant des ressources attentionnelles limitées, et que des structures corticales et sous-corticales sont impliquées dans cette modulation de la douleur (Buhle et Wager, 2010; Sprenger et al., 2012). Cependant, plusieurs aspects restent à élucider. Les mécanismes, tels que la dissociation sensorimotrice, la modulation du diamètre pupillaire et le rôle de la charge cognitive dans l'expérience de douleur, demeurent flous. Les études présentées dans cette thèse se concentrent sur ces aspects et visent à clarifier l'effet bidirectionnel de la mémoire de travail et de l'attention sur la douleur.

2.4 Synthèse des connaissances actuelles et identifications des lacunes

2.4.1 Connaissances actuelles sur les interactions entre douleur et cognition

Les interactions entre la douleur et la cognition, notamment l'attention et la mémoire de travail, reposent sur une compétition pour des ressources attentionnelles limitées (cf. sections 2.3.2 et 2.3.2.1). La douleur, par sa nature saillante et aversive, capture automatiquement l'attention, ce qui peut interférer avec la performance cognitive (Eccleston & Crombez, 1999;

Legrain et al., 2009a). Inversement, des processus cognitifs tels que la distraction par des tâches exigeantes peuvent détourner l'attention de la douleur, entraînant une réduction de son intensité perçue (Bantick et al., 2002; Buhle & Wager, 2010; Van Damme et al., 2010).

Cette modulation bidirectionnelle est influencée par la charge cognitive, la difficulté de la tâche, et les différences interindividuelles dans le contrôle attentionnel et la capacité de mémoire de travail (Verhoeven et al., 2011; Schoth et al., 2013). Par exemple, un engagement cognitif élevé favorise la priorisation de la tâche au détriment du traitement de la douleur, tandis qu'une douleur intense ou inattendue peut drainer les ressources attentionnelles et dégrader la performance cognitive (Crombez et al., 1996; Buhle & Wager, 2010).

Sur le plan neurophysiologique, plusieurs régions cérébrales impliquées dans l'attention et la modulation de la douleur, notamment le cortex cingulaire antérieur, l'insula, le cortex préfrontal et le thalamus, forment un réseau intégré qui gère la détection, l'évaluation et la régulation de la douleur (Apkarian et al., 2005; Tracey & Mantyh, 2007; Villemure & Bushnell, 2002). L'activité de ces régions peut être modulée par l'engagement cognitif, soulignant l'interaction étroite entre cognition et douleur à différents niveaux du système nerveux.

2.4.2 Lacunes actuelles

Malgré des avancées notables, plusieurs aspects des interactions entre douleur, attention et mémoire de travail demeurent insuffisamment compris. La littérature démontre que l'attention et la mémoire de travail peuvent atténuer la douleur, notamment via des mécanismes de distraction cognitive (Eccleston & Crombez, 1999; Buhle & Wager, 2010; Sprenger et al., 2012). Toutefois, les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à cette modulation restent à clarifier. Il a été proposé que ces effets impliquent des processus corticospinaux, mais les résultats sont encore hétérogènes. En particulier, la relation entre l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion (RIII) et la modulation cognitive de la douleur fait débat : certaines études rapportent une diminution du RIII lors de tâches engageantes (Ladouceur et al., 2012; Deldar et al., 2021), tandis que d'autres observent une inhibition de la douleur sans changement du réflexe, suggérant une modulation principalement supraspinale (Houzé et al., 2021).

Par ailleurs, le rôle de l'anticipation dans la modulation de la douleur est bien reconnu (Almarzouki et al., 2017; Ploghaus et al., 1999), mais ses effets différenciés sur la transmission

nociceptive spinale, l'activité cérébrale et les réponses autonomes restent mal compris. La distinction entre une attention détournée de la douleur (distraction) et une attention dirigée vers une douleur anticipée n'est pas toujours clairement définie. Les mécanismes par lesquels l'anticipation module la douleur, via l'anxiété, les attentes ou la saillance du stimulus nociceptif, nécessitent une investigation intégrée impliquant plusieurs niveaux de traitement, notamment le système autonome (diamètre pupillaire) et le traitement cortical (EEG).

La douleur capte automatiquement l'attention et peut nuire à la performance cognitive (Arntz & Hopmans, 1998; Crombez et al., 1996), mais peu d'études ont examiné son impact sur les processus de maintien mnésique mesurés en continu, tels que la CDA (Contralateral Delay Activity), une composante EEG indexant la charge de mémoire de travail visuelle (Vogel & Machizawa, 2004; Ikkai et al., 2010). Les études disponibles suggèrent que la douleur peut réduire l'amplitude de la CDA, reflétant une moindre capacité de stockage mnésique, mais les effets différentiels selon le niveau de charge cognitive restent peu explorés.

Par ailleurs, la relation entre charge cognitive et modulation de la douleur n'est pas nécessairement linéaire. Certaines données indiquent qu'une tâche très exigeante peut être plus efficace pour détourner l'attention de la douleur (Romero et al., 2013), mais d'autres suggèrent l'existence d'un effet plafond au-delà duquel la surcharge cognitive n'apporte plus de bénéfice ou même exacerbe la douleur (Buhle et al., 2012; Deldar et al., 2021). Ce paradoxe souligne l'importance de considérer à la fois la charge cognitive, la valeur motivationnelle de la tâche (Bascour-Sandoval et al., 2019), et les différences individuelles (catastrophisme, contrôle attentionnel, engagement).

Enfin, malgré la disponibilité de mesures complémentaires comme le réflexe de flexion, la pupillométrie (Bertrand et al., 2013; Hofle et al., 2008) et l'électroencéphalographie, peu d'études ont adopté une approche intégrative, croisant ces outils pour investiguer conjointement les effets de la douleur sur la cognition et de la cognition sur la douleur. L'interprétation des données physiologiques, notamment EEG, reste souvent limitée par une absence de cadre expérimental permettant de distinguer clairement les contributions spinales et supraspinales à la modulation de la douleur (Legrain et al., 2011; Torta et al., 2017).

Les deux études expérimentales présentées dans cette thèse visent à combler ces lacunes. L'étude 1 examine l'effet de la distraction cognitive et de l'anticipation sur la douleur, le réflexe

RHII, le diamètre pupillaire et l'activité cérébrale afin de déterminer si la modulation attentionnelle de la douleur implique des mécanismes supraspinaux, même lorsque le traitement spinal reste inchangé. L'étude 2 explore comment la douleur perturbe la mémoire de travail visuelle, en évaluant la performance comportementale et la CDA selon la charge cognitive. Ces études permettront de mieux comprendre les conditions dans lesquelles la mémoire de travail et l'attention protègent contre la douleur, ou au contraire en sont affectées, contribuant ainsi à une modélisation intégrative et bidirectionnelle des interactions douleur-cognition.

2.5 Objectifs et hypothèses de recherche

Les deux études présentées visent à approfondir les connaissances sur les interactions entre douleur et cognition :

L'étude 1 s'intéresse aux contributions de processus spinaux et supraspinaux à la modulation de la douleur par l'attention et la MT. En examinant les effets de la distraction cognitive et de l'anticipation sur la douleur, l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion, le diamètre pupillaire et l'activité cérébrale liée aux stimuli nociceptifs et à l'expérience de douleur, l'étude cherche à déterminer si l'inhibition de la douleur par une tâche cognitive implique des mécanismes supraspinaux même lorsque le traitement nociceptif spinal reste inchangé.

Objectifs :

L'objectif principal de l'étude 1 était d'examiner les contributions des processus spinaux et supraspinaux à la modulation de la douleur par l'attention. Plus précisément, l'étude visait à étudier comment la distraction et l'anticipation affectent :

- l'expérience de douleur,
- l'anxiété liée à la douleur,
- l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion,
- le diamètre pupillaire en tant qu'indice de réponses autonomes supraspinales, reflétant l'anticipation et la réponse à la douleur
- l'activité cérébrale liée à l'expérience douloureuse, mesurée via les potentiels évoqués et les oscillations cérébrales.

Hypothèses :

- La distraction par une tâche d'arithmétique réduit la douleur, l'activité cérébrale liée à la douleur et la dilatation pupillaire évoquée par la douleur, sans modifier l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion, comparativement à une condition contrôle.
- L'anticipation de la douleur augmente la douleur, l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion, la dilatation pupillaire évoquée par la douleur et l'activité cérébrale liée à la douleur, comparativement à une condition contrôle.

L'étude 2 explore comment les stimuli nociceptifs affectent la performance de MT visuelle et l'activité cérébrale. En utilisant une tâche de détection de changement et en mesurant la CDA comme indice du maintien d'informations en MT, l'étude examine si les stimuli nociceptifs perturbent les processus de MTV, en comparant une condition de charge de MT élevée et une condition de charge plus faible.

Objectifs :

L'objectif principal est d'examiner l'effet des stimuli nociceptifs sur la performance de MTV et l'activité cérébrale associée. Plus précisément, l'étude vise à :

- Investiguer comment les stimuli laser nociceptifs, en tant que distracteurs, impactent la performance dans une tâche de détection de changement visuel, lors de différents niveaux de charge de MT.
- Évaluer les effets des stimuli nociceptifs sur la CDA, une mesure EEG qui reflète le nombre d'items maintenus en MT visuelle.

Hypothèses :

- La présence de stimuli nociceptifs diminue l'augmentation de l'amplitude de la CDA liée au nombre d'items maintenus en MTV.
- Les stimuli nociceptifs réduisent la performance de MTV lorsque la charge de MT est élevée.

Chapitre 3 : Considérations méthodologiques

3. Les outils de mesures

3.1 Électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est un outil commun dans l'étude de la neurophysiologie, offrant un moyen non invasif d'examiner les réponses cérébrales à des stimuli. En enregistrant l'activité des potentiels électriques à la surface du crâne, l'EEG permet, dans le cadre de cette thèse, d'enregistrer et visualiser l'activité électrique générée par les neurones cérébraux à la suite de stimuli nociceptifs, ainsi que lors de processus cognitifs. Cette méthode offre une résolution temporelle fine, permettant de décomposer en différentes phases les processus étudiés. Il est ainsi possible d'identifier les signatures électrophysiologiques associées à la perception, au traitement et à l'intégration des stimuli. En révélant les modulations des ondes cérébrales dans des régions spécifiques du cerveau, l'EEG contribue à la compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents à la nociception, à la douleur et à la cognition.

3.1.1 Potentiels évoqués laser

Les potentiels évoqués laser (PELs) constituent une réponse corticale évoquée par une stimulation laser, mesurée par électroencéphalographie. Ces PELs résultent de la conversion de l'énergie laser en une activité nerveuse au niveau des terminaisons nerveuses libres situées dans les couches superficielles de la peau. La transmission de cette activité se fait principalement par les fibres A δ et C jusqu'au thalamus, puis vers le cortex cérébral. Le laser produit une stimulation thermique nociceptive, qui mène à une sensation de chaleur douloureuse et de piqure.

Lors d'une stimulation laser sur le dos de la main, la douleur associée à l'activité des fibres A δ est perçue en moyenne après 350 ms, tandis que la douleur liée aux fibres C survient après environ 800 ms (Plaghki & Mouraux, 2005). En milieu clinique, les PELs sont utilisés pour

évaluer l'intégrité du système nociceptif (Treede et al., 2003) ou comme outil exploratoire de certaines pathologies (Creach, 2014; Loizon et al. 2017). Ils sont également utilisés en recherche pour étudier les mécanismes corticaux du traitement de l'information nociceptive (Plaghki & Mouraux, 2005).

Concernant les composantes spécifiques des PELs, la N1 est une déflexion négative qui survient généralement entre 150-170 ms, après une stimulation sur le dos de la main (Chen et al., 1998; Iannetti et al., 2004; Legrain, 2008; Plaghki & Mouraux, 2005). Cette composante apparaît comme une réponse initialement contralatérale dans la région pariéto-temporale, avec un signal maximal localisé au-dessus du sillon latéral (scissure de Sylvius), impliquant le cortex operculo-insulaire et le cortex somatosensoriel primaire (Chen et al., 1998a; Frot & Mauguier, 2003; Garcia-Larrea et al., 2003; Garcia-Larrea et al., 1997; Iannetti et al., 2004; Schlereth et al., 2003). La N1 peut refléter l'encodage sensoriel de la stimulation.

La composante suivante, la N2, est une déflexion négative qui apparaît généralement entre 150 et 250 ms au niveau du vertex après une stimulation sur le dos de la main (Legrain et al., 2009). Elle semble être générée par le cortex somatosensoriel secondaire, l'operculum pariétal et l'insula postérieure (Chen et al., 1998; Garcia-Larrea et al., 2003). L'amplitude de la N2 peut être modulée par la saillance et le caractère prévisible des stimuli nociceptifs (Iannetti et al., 2008; Ronga et al., 2013).

Puis, la composante P2, est une déflexion positive, qui atteint son amplitude maximale au niveau du vertex, environ 300ms après une stimulation. Elle est associée aux processus de capture attentionnelle exogène des stimuli nociceptifs, qui peuvent être inattendus et saillants (Legrain et al., 2009), elle peut également être influencée par la direction de l'attention endogène (Legrain, 2008; Legrain et al., 2002). De plus, le gyrus cingulaire antérieur serait impliqué dans la genèse de la P2, en raison de la sensibilité de son activité aux manipulations de l'attention (Peyron et al., 2000). Le complexe N2 P2 est illustré à la figure 6.

Ainsi les PELs offrent une fenêtre sur les mécanismes neurophysiologiques liés à la nociception et la douleur, offrant des informations sur le déroulement temporel et la localisation des réponses nociceptives et de la genèse de la douleur.

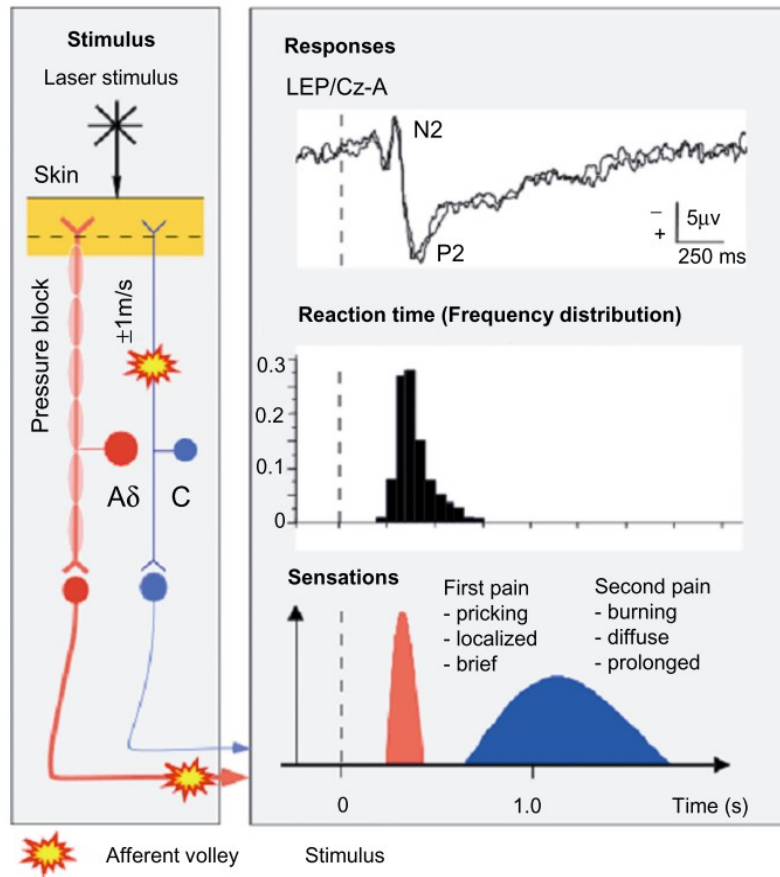


Figure 6 – Représentation du complexe N2-P2 enregistré au vertex.

Schématisation de l'activation des fibres afférentes A δ et C à la suite d'une stimulation laser nociceptive sur le dos de la main et de la perception de la douleur en deux bouffées. Figure tirée de Plaghki & Mouraux (2005).

3.1.2 Potentiels évoqués somatosensoriels

Les potentiels évoqués somatosensoriels, mesurés par électroencéphalographie, sont des réponses corticales induites, dans le cadre de cette thèse, par une stimulation électrique délivrée sur une partie du corps. Dans l'étude 2 présentée dans cette thèse, les stimulations électriques utilisées étaient délivrées de manière transcutanée au niveau du nerf sural. Il est important de noter que les stimulations électriques transcutanées ne sont pas sélectives aux fibres

nociceptives. En effet, elles activent à la fois des fibres nociceptives A δ et des fibres A β responsables de la transmission de l'information tactile (Dowman et al., 2007; Valeriani et al., 2008), rendant les effets observés non spécifiques à la nociception uniquement.

Parmi les potentiels évoqués nociceptifs électriques, les plus couramment décrits dans la littérature sont la P45, la N100 et la P260, dont les latences varient selon la zone de stimulation. La P45, un potentiel positif, elle est maximale entre 35 et 60 ms après la stimulation. L'amplitude de P45 ne semble pas être influencée par l'intensité de stimulation ni par l'évaluation douloureuse (Dowman, 1991) ou l'orientation de l'attention (Desmedt & Robertson, 1977). La P45 est considérée comme reflétant l'activation du cortex somatosensoriel associé à la zone stimulée, avec une localisation contralatérale par rapport à la stimulation (Allison et al., 1996; Northon et al., 2021).

La N100, un potentiel négatif, est observée au niveau du vertex entre 70 et 110 ms post-stimulus. Des études ont montré que l'amplitude de la N100 est corrélée à l'intensité du stimulus et à l'évaluation de douleur (Chen et al., 1979; Dowman, 1991). Les aires impliquées dans la génération de ce potentiel incluent l'aire somatosensorielle supplémentaire et l'operculum pariétal (Dowman et al., 2007; Van der Lubbe et al., 2012).

Enfin, la P260, un potentiel positif maximal au vertex, apparaît entre 240 et 280 ms post-stimulus. Elle est associée aux aspects cognitifs de l'expérience de douleur (Dowman, 1991). Les générateurs potentiellement impliqués dans cette composante sont le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal inférieur, l'aire associative somatosensorielle et le cortex préfrontal dorsolatéral (Dowman et al., 2007; Van der Lubbe et al., 2012). Il a été observé que l'amplitude de la P260 varie en fonction de l'orientation de l'attention (Yamasaki et al., 2000).

3.1.3 Contralateral Delay Activity

La *Contralateral Delay Activity* (CDA) est un potentiel électrophysiologique latéralisé, caractérisé par une onde négative apparaissant environ 200 ms après la présentation de stimuli visuels destinés à être mémorisés (Vogel & Machizawa, 2004). Ce potentiel, se manifeste et persiste au niveau des électrodes occipitales postérieures, durant la phase de maintien de

l'information en mémoire de travail visuelle (MTV) et est plus prononcé du côté opposé aux stimuli mémorisés. L'amplitude de la CDA augmente en fonction du nombre d'objets maintenus en MTV, mais elle atteint un plateau lorsque la capacité maximale de MTV est atteinte, ce qui varie généralement aux alentours de 3 ou 4 objets (Cowan, 2001; Vogel et al., 2001). Cette caractéristique de la CDA la rend utile comme indicateur neurophysiologique de la capacité de MTV (Ma et al., 2014; Vogel & Machizawa, 2004).

La CDA reflète la quantité d'informations activement maintenues en mémoire de travail visuelle (Feldmann-Wustefeld et al., 2018; Hakim et al., 2019; Hakim et al., 2020; Luria et al., 2016). En général l'amplitude de la CDA augmente avec le nombre d'objets à mémoriser, jusqu'à l'atteinte d'un plateau correspondant à la capacité maximale de MTV. Cependant, cette relation est modulée par la nature des informations à encoder et les exigences spécifiques de la tâche.

En effet, si la tâche implique une augmentation de la complexité perceptuelle des objets sans modifier leur nombre, l'amplitude de la CDA reste inchangée tant que le nombre d'objets à mémoriser est constant (Vogel & Machizawa, 2004, Luria et al., 2016). Cela suggère que la charge perceptuelle, qui correspond aux exigences de traitement sensoriel, n'influence pas directement la CDA tant que la tâche ne nécessite pas un encodage détaillé des stimuli.

Cependant, lorsque la tâche demande de mémoriser des objets avec un niveau de détail élevé, l'amplitude de la CDA atteint plus rapidement son plateau, même avec un plus petit nombre d'objets (Gao et al., 2009, 2013). Ces données suggèrent que le stockage en MTV n'est pas uniquement limité par le nombre d'objets, mais aussi par la richesse des informations à traiter (Gao et al., 2009; Gao et al., 2011). Une augmentation de la charge perceptuelle nécessite un traitement plus approfondi, ce qui peut imposer un coût cognitif si la tâche demande de maintenir simultanément plusieurs caractéristiques de chaque objet. Ainsi la charge perceptuelle, peut également moduler l'amplitude de la CDA.

Par ailleurs, certains aspects de la difficulté d'une tâche sont davantage liés aux exigences de contrôle cognitif qu'au simple nombre d'objets mémorisés. Notamment, la présence de distracteurs visuels après l'encodage peut perturber momentanément la MTV, bien que cet effet dépende des capacités individuelles à filtrer les informations non pertinentes et à maintenir l'attention sur les éléments cibles (Hakim et al., 2020). Ainsi, la CDA est principalement un

indicateur du nombre d'objets maintenus en MTV, mais elle est aussi modulée par la charge perceptuelle et cognitive.

La figure 7 illustre l'augmentation de l'amplitude de la CDA en fonction du nombre d'objets à maintenir en mémoire de travail visuelle. La figure 8 met en évidence l'atteinte du plateau de l'amplitude de CDA, correspondant au nombre maximum d'objets pouvant être maintenus simultanément en mémoire de travail visuelle.

Dans le cadre de l'étude 2, nous avons exploré l'impact des stimuli nociceptifs sur les représentations maintenues en mémoire de travail. L'amplitude de la CDA a été utilisée comme mesure pour examiner comment les stimuli nociceptifs influencent la capacité à maintenir des informations visuelles en MTV. Ce qui a permis d'évaluer si des distracteurs nociceptifs peuvent altérer les capacités de stockage en MTV.

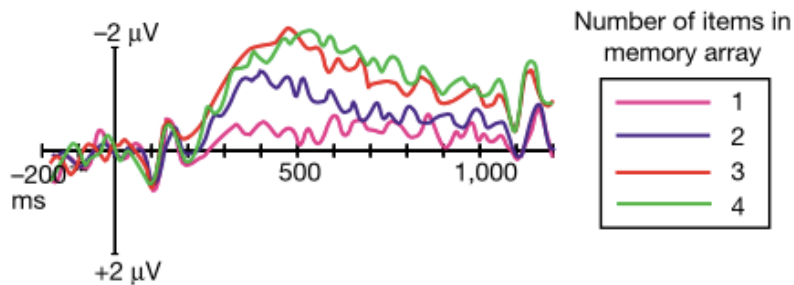


Figure 7 – Différences d'amplitude de la CDA

Différences d'amplitude de la CDA aux sites d'électrodes occipitales latérales et pariétales postérieures, en fonction du nombre d'items à maintenir en mémoire de travail visuelle.

Figure tirée de (Vogel & Machizawa, 2004).

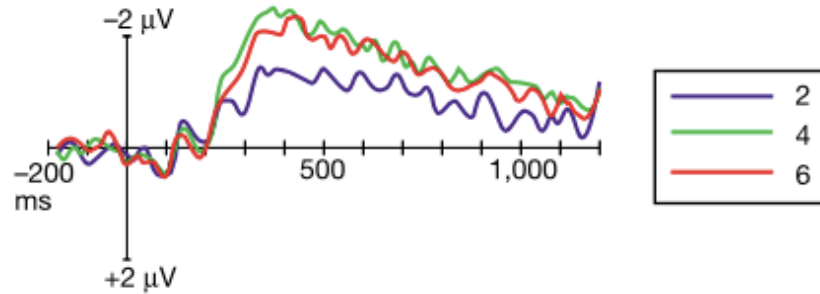


Figure 8 – Différences d'amplitude de la CDA et atteinte du plateau

Différences d'amplitude de la CDA aux sites d'électrodes occipitales latérales et pariétales postérieures, en fonction du nombre d'items à maintenir en mémoire de travail visuelle.

Illustration de l'atteinte du plateau lorsque la capacité maximale est atteinte.

Figure tirée de (Vogel & Machizawa, 2004).

3.1.4 Temps fréquence

La décomposition temps-fréquence des données EEG est une méthode analytique permettant de caractériser la dynamique temporelle de la puissance du signal EEG dans différentes bandes de fréquence sur une période donnée. Cette technique révèle comment les oscillations cérébrales, classées en bandes de fréquence telles que delta (0,5 - 4Hz), thêta (4 - 8Hz), alpha (8-13Hz), bêta (13-30Hz), gamma (30-100Hz), sont associées à divers processus cognitifs et états mentaux, à la douleur et aux processus nociceptifs (Nickel et al., 2017; Schulz et al., 2015). Les analyses temps-fréquence permettent de mesurer les changements d'amplitude et de phase des oscillations neuronales (Morales & Bowers, 2022).

La fréquence exprimée en Hertz (Hz) indique le nombre d'oscillations complètes d'un signal par unité de temps. La puissance reflète l'activité du signal à une fréquence spécifique, permettant d'évaluer l'intensité des oscillations dans une bande de fréquence donnée. Enfin, la phase détermine la position temporelle d'une oscillation, fournissant des informations sur la synchronisation de phase avec un stimulus.

En cas de stimulation nociceptive sur le dos de la main, trois réponses neuronales principales sont observées : une augmentation de l'activité dans la bande thêta, une augmentation dans la bande de fréquence haut gamma (70-90Hz) et une diminution de l'activité dans la bande alpha autour de 10Hz (Schulz et al., 2011; Tiemann et al., 2015). Ces réponses reflètent des aspects distincts de l'expérience douloureuse.

L'intensité du stimulus se reflète dans les oscillations alpha et bêta au niveau du cortex sensorimoteur controlatéral à la stimulation, qui pourrait représenter les processus attentionnels liés à l'expérience douloureuse (Nickel et al., 2017; Schulz et al., 2015). Les oscillations gamma dans le cortex somatosensoriel (SI) controlatéral à la stimulation nociceptive, entre 100 et 350 ms post-stimulus, varient également avec l'intensité de douleur perçue (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012). Il convient de noter que les associations entre bandes de fréquences et les processus cognitifs ou sensoriels peuvent varier selon les conditions expérimentales et les régions cérébrales étudiées.

3.2 Réflexe nociceptif de flexion

Un réflexe est une réponse motrice involontaire résultant d'une activité nerveuse rapide en réponse à un stimulus. Dans le domaine de la neurophysiologie, la compréhension des réflexes nociceptifs est essentielle pour décrypter les mécanismes de protection du corps humain. Le réflexe nociceptif de flexion, souvent désigné sous le terme RIII, ou réflexe de retrait, offre un aperçu de la réponse involontaire du corps aux stimuli nociceptifs.

Le réflexe nociceptif de flexion joue un rôle de protection contre la nociception en produisant le retrait rapide du membre stimulé. Il s'agit d'un réflexe sensorimoteur polysynaptique, médié par l'activation d'afférences périphériques, notamment les fibres A δ et C, qui entrent dans la moelle épinière par la corne dorsale et forment une synapse avec des interneurons inhibiteurs et excitateurs qui relaient l'information aux motoneurons dans la corne ventrale, lesquels innervent les muscles extenseurs et fléchisseurs du membre stimulé (Kugelberg et al., 1960; Plaghki et al., 1998; Willer, 1977).

Le réflexe nociceptif de flexion est également utilisé comme technique non invasive pour étudier la transmission nociceptive. En condition expérimentale, il est souvent déclenché par l'application d'une stimulation électrique percutanée du nerf sural. L'étude du réflexe nociceptif de flexion s'accompagne d'un enregistrement électromyographique (EMG) de surface du chef court du muscle biceps fémoral ipsilatéral et peut également inclure d'autres muscles impliqués dans le mouvement de retrait (Willer, 1977). La stimulation électrique et l'enregistrement EMG sont généralement réalisés en position assise pour permettre un relâchement complet des membres inférieurs, favorisant ainsi l'expression et l'enregistrement du réflexe. La stimulation électrique du nerf sural provoque une flexion de hanche et de genou, éventuellement combinée à une adduction du membre (Sandrini et al., 2005). Les muscles fléchisseurs du membre stimulé se contractent tandis que les extenseurs sont inhibés. Lorsque le réflexe est déclenché en position assise et au repos, il se caractérise généralement par deux bouffées électromyographiques distinctes (Meinck et al., 1981). La première bouffée correspond au RII, qui est déclenché à basse intensité et n'est pas suffisant pour provoquer le retrait du membre. Cette composante précoce du réflexe de flexion n'est pas toujours observée selon les conditions expérimentales et la sensibilité individuelle (Sandrini et al., 2005). Elle est suivie d'une composante stable et de plus grande amplitude, le RIII, qui induit le retrait du membre stimulé (Hugon, 1973).

Le réflexe nociceptif de flexion est principalement médié par l'activation des fibres A δ et C, responsables de la transmission de l'information nociceptive (Nielsen et al., 1995; Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012). Il peut être modulé par des facteurs émotionnels, cognitifs, comme l'ont démontré des études montrant une augmentation de l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion et de l'expérience de douleur en réponse à des images désagréables, et un effet inhibiteur en réponse à des images agréables (Rhudy et al., 2005).

Il existe une corrélation entre l'apparition du réflexe nociceptif de flexion et le seuil de douleur (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2012; Willer, 1977). Cependant, le réflexe nociceptif de flexion n'est pas un prédicteur fiable de la douleur ressentie, car il peut être affecté par des facteurs tels que l'état émotionnel et psychologique de l'individu, ainsi que des facteurs physiologiques et contextuels (Ruscheweyh et al., 2015). Cela peut entraîner des dissociations entre la douleur et la manifestation du réflexe (Houzé et al., 2021; Miller et al., 1979; Roy et al., 2011; Terkelsen et al., 2004). Par exemple, l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion et la douleur diminuent lors

de suggestions hypnotiques hypoalgésiques. En revanche, l'amplitude du réflexe nociceptif de flexion augmente lors d'une tâche de distraction employant le calcul mental, tandis que la douleur diminue (Houzé et al., 2021). Cela suggère qu'il existe une influence supraspinale sur l'excitabilité du réflexe nociceptif de flexion et qu'il est important de considérer le contexte global lors de l'évaluation du réflexe.

3.3 Échelles de mesure

L'évaluation de la douleur repose sur l'utilisation d'échelles de mesure standardisées, permettant de quantifier l'expérience subjective de l'individu. Le choix d'une échelle dépend de plusieurs facteurs, notamment les dimensions de la douleur à mesurer, le contexte expérimental ou clinique, la facilité d'administration ou encore la sensibilité requise. Parmi les outils les plus utilisés, on retrouve :

- Les échelles numériques (*Numeric Rating Scale*, NRS), qui demandent aux participants d'attribuer une note à la douleur sur une échelle de 0 à 10 ou de 0 à 100, où 0 correspond à « aucune douleur » et 100 à « la pire douleur imaginable ». L'échelle numérique est largement utilisée dans la littérature et en milieu clinique pour l'évaluation de la douleur en raison de sa simplicité et de sa sensibilité (Williamson & Hoggart 2005, Price et al., 1994). En revanche, cette échelle est unidimensionnelle (Hjermstad et al., 2011), et par conséquent ne capture pas l'ensemble des dimensions de la douleur. Dans l'étude 1, l'ajout d'une mesure de l'anxiété liée à la douleur permet de pallier partiellement cette limite, puisque l'anxiété peut exercer une influence modulatrice sur la douleur.
- Les échelles visuelles analogiques (*Visual Analogue Scale*, VAS) consistent en une ligne horizontale sur laquelle l'individu place un marqueur pour indiquer son ressenti de la douleur, offrant une plus grande précision et permettant d'observer des variations plus subtiles, mais elles peuvent aussi être plus difficiles à comprendre pour certains individus (Hjermstad et al., 2011).
- Les échelles verbales (*Verbal Rating Scale*, VRS) proposent des catégories descriptives (aucune douleur, légère, modérée, sévère). Ces échelles sont moins sensibles aux variations fines de l'intensité de douleur.

- Les questionnaires multidimensionnels, tels que le *McGill Pain Questionnaire* ou le *Brief Pain Inventory*, permettent d'évaluer l'intensité de la douleur, mais aussi ses dimensions sensorielle, affective et fonctionnelle (Melzack, 1975). Ces questionnaires sont plus longs à administrer et sont particulièrement utiles pour caractériser la douleur.

L'utilisation des échelles numériques dans le cadre de cette thèse repose sur la mesure rapide et fiable de l'intensité de la douleur, tout en permettant des comparaisons entre les conditions expérimentales. L'intégration de mesures complémentaires, telles que l'anxiété liée à la douleur, peut pallier les limites des outils unidimensionnels. Des études ont montré que les échelles numériques permettent une mesure fiable de l'anxiété (Crandall et al., 2007; Walawender et al., 2015).

Dans l'étude 2, la même échelle de mesure numérique a été utilisée pour déterminer l'intensité de stimulation. Cependant, la douleur n'a pas été mesurée dans cette expérience, car elle ne constituait pas une variable d'intérêt; l'accent était mis sur la nociception.

3.4 Pupillométrie

La pupillométrie est une méthode non-invasive utilisée pour mesurer les changements de diamètre pupillaire, offrant une fenêtre sur le fonctionnement du système nerveux autonome, les processus cognitifs, ainsi que différents états physiologiques et psychologiques. Le diamètre de la pupille, régulé par les muscles de l'iris, varie en réponse à des stimuli externes et internes. Ces variations dépendent non seulement de la luminosité ambiante et des réflexes d'accommodation visuelle, mais aussi de réactions émotionnelles et physiologiques telles que la douleur et l'anxiété.

Sur le plan neurophysiologique, les changements du diamètre pupillaire résultent d'un équilibre dynamique entre l'innervation parasympathique et sympathique. Ce dernier joue un rôle clé dans la régulation de l'attention, de l'alerte et de la vigilance. L'activation phasique du locus coeruleus, en réponse à une tâche exigeante ou à un stimulus saillant comme la douleur, entraîne

une dilatation pupillaire, traduisant une mobilisation accrue des ressources attentionnelles (Einhäuser et al., 2008 ; Alabi & Simpson, 2020 ; Aston-Jones & Cohen, 2005).

Les stimuli douloureux peuvent entraîner une dilatation pupillaire notable, indiquant une réaction autonome à la douleur (Bertrand et al., 2013; Hofle et al., 2008; van den Broeke, et al., 2019). Cette dilatation est influencée par l'intensité du stimulus, l'anxiété et le contexte attentionnel (Bertrand et al., 2013; Chapman et al., 1999). Cette réponse pupillaire reflète l'activité autonome, mais aussi les processus cognitifs sous-jacents à la capture attentionnelle par la douleur et la menace que représente un stimulus nociceptif (Chapman et al., 1999). Par exemple, lorsque l'individu est distrait par une tâche exigeante, l'ampleur de la dilatation pupillaire évoquée par la douleur est réduite (Eisenach et al., 2017 ; Alabi & Simpson, 2020), ce qui suggère que les ressources attentionnelles mobilisées pour la tâche limitent celles disponibles pour traiter le stimulus douloureux

Le diamètre pupillaire peut également varier en fonction de l'activité cognitive. Les variations du diamètre pupillaire ont notamment été utilisées pour suivre l'allocation de l'attention, le niveau d'engagement lors d'une tâche cognitive et le nombre d'objets maintenus en mémoire de travail. Il a été rapporté que le diamètre pupillaire augmente avec le nombre d'informations maintenues en mémoire de travail, atteignant un plateau lorsque la capacité limite est atteinte, soit entre 4 et 5 objets (Beatty, 1982; Unsworth & Robison, 2015). Plus la tâche devient exigeante, plus le diamètre pupillaire augmente, suggérant une plus grande allocation attentionnelle vers la mémorisation des informations. Lorsque des objets sont présentés aux participants sans objectif de les mémoriser, le diamètre pupillaire ne varie pas (Kursawe & Zimmer, 2015), indiquant que la variation du diamètre pupillaire est principalement liée au nombre d'objets activement maintenus en mémoire de travail et non le nombre d'objets présentés (Unsworth & Robison, 2018). De même, le diamètre pupillaire augmente lors de la réalisation de calcul mental (Heitz et al., 2008; Kahneman & Beatty, 1966) et cette augmentation semble être liée à l'effort cognitif déployé pour réaliser la tâche (Kahneman & Beatty, 1966; Robison & Unsworth, 2019).

Ainsi, la pupillométrie offre une fenêtre unique sur le degré d'engagement attentionnel d'un individu, en complément des mesures comportementales et électrophysiologiques classiques. En tant que marqueur indirect de l'activation du locus coeruleus et de l'effort mental, elle permet d'étudier les dynamiques d'allocation des ressources cognitives, en particulier lorsque ces

ressources sont sollicitées par des tâches concurrentes comme le traitement de la douleur et le maintien d'items en mémoire de travail.

En somme, en capturant les réponses pupillaires à des sollicitations cognitives et douloureuses, la pupillométrie s'impose comme un outil précieux pour étudier les interactions entre douleur, attention et mémoire de travail, et pour quantifier le coût attentionnel de la douleur ou, à l'inverse, les effets d'une tâche cognitive sur la perception douloureuse.

3.5 Choix des tâches utilisées

3.5.1 Calcul mental

Les tâches de calcul mental constituent un outil dans l'étude des interactions entre cognition, douleur et nociception, notamment pour examiner comment l'engagement cognitif influence l'expérience de douleur et les processus nociceptifs. En mobilisant activement l'attention et les ressources cognitives, ces tâches peuvent agir comme une distraction significative dans l'expérience de douleur (Dowman, 2004a). En effet, les tâches de calcul mental sollicitent la mémoire de travail, car elles requièrent le maintien temporaire d'informations (chiffres, résultats intermédiaires) et leur manipulation (effectuer des opérations successives).

Il est également rapporté que l'engagement dans une tâche de calcul mental peut causer un stress modéré susceptible d'augmenter le niveau d'excitation physiologique, associée à une diminution de la douleur (Terkelsen et al., 2004), pouvant s'accompagner d'une facilitation des réflexes spinaux (Bonnet et al., 1995; McIntyre et al., 2004). Ce phénomène de dissociation entre la douleur et la nociception suggère une interaction complexe où les tâches cognitives peuvent moduler l'expérience sensorielle et émotionnelle de la douleur par des mécanismes supraspinaux (Villemure & Bushnell, 2002b), tout en facilitant des mécanismes spinaux qui favorisent les réponses motrices (Edwards et al., 2006).

Dans le cadre de l'étude 1, la tâche de calcul mental consistait à réaliser des soustractions successives de 17 unités à partir de 5000. Les participants devaient réaliser le plus d'opérations

possible sans erreur. Pendant qu'ils réalisaient les calculs, les participants étaient exposés à des stimuli nociceptifs. À des intervalles réguliers, ils devaient communiquer le résultat de leur dernière soustraction, en cas de réponse exacte, le participant pouvait continuer ses calculs. En revanche, une erreur les contraignait à reprendre la séquence de soustractions depuis le nombre initial de 5000.

3.5.2 Détection de changement

Les tâches de détection de changement sont utilisées pour évaluer la capacité de mémoire de travail. Elles nécessitent un maintien efficace des informations, soutenu par le contrôle attentionnel. Ce dernier filtre les distracteurs et permet de concentrer l'attention sur les éléments pertinents pendant l'intervalle de rétention (Shipstead et al., 2014; Unsworth & Robison, 2016).

Afin d'évaluer la capacité de MTV et la résistance aux interférences, des tâches de détection de changement sont utilisées dans la littérature (Rensink, 2002). Ce paradigme consiste à présenter deux ensembles visuels successifs et à demander aux participants de déterminer si un élément a changé entre les deux présentations. La réussite de cette tâche dépend de la capacité à encoder, maintenir et comparer les représentations en MTV. Des recherches ont montré que la précision de la détection de changement est optimale jusqu'à 3-4 objets. Au-delà de cette capacité, la précision diminue avec l'atteinte de la capacité maximale de mémoire de travail visuelle (Feldmann-Wustefeld, 2021; Luck & Vogel, 1997).

Dans le cadre de cette thèse, une tâche de détection de changement latéralisée a été utilisée. Elle consistait en une présentation brève, 100 ms, d'un tableau contenant 2 ou 4 stimuli cibles (dans ce cas des rectangles bleus), accompagnés de 2 ou 4 distracteurs dans chaque hémichamp. Après un intervalle de rétention de 900 ms, un deuxième tableau était présenté et le participant devait indiquer si l'un des rectangles avait changé d'orientation par rapport au premier tableau (Luck & Vogel, 1997; Martin et al., 2021). Cette tâche a permis de mesurer les performances comportementales (précision et temps de réponse) enregistrées pour chaque essai ainsi que la CDA (section 3.1.3), qui reflète la charge de mémoire de travail ainsi que les capacités de résistance aux distracteurs (Feldmann-Wustefeld, 2021; Vogel & Machizawa, 2004; Vogel et al., 2005).

3.7 Synthèse méthodologique et apport novateur.

Cette thèse intègre différents outils pour étudier les interactions entre la douleur et la cognition. Le réflexe nociceptif de flexion (RIII) fournit une mesure objective de la transmission nociceptive au niveau spinal. L'électroencéphalographie (EEG) permet d'observer l'activité cérébrale liée aux processus cognitifs et nociceptifs supraspinaux. La pupillométrie, quant à elle, offre un indice du fonctionnement du système nerveux autonome (SNA), qui fait partie intégrante du système nerveux périphérique, et reflète l'activation neuronale en réponse à la douleur et à l'effort cognitif, notamment via l'implication du locus coeruleus. Enfin, les évaluations auto-rapportées de douleur renseignent sur l'expérience consciente de la douleur. L'intégration de ces différentes mesures permet une vision plus globale et dynamique des mécanismes en jeu. L'association de l'EEG et de la pupillométrie donne accès à des indices complémentaires sur les dynamiques cérébrales et autonomiques liées à l'attention, à la mémoire de travail et à la modulation de la douleur. En mobilisant des contextes expérimentaux variés, tels que la distraction cognitive et l'anticipation, cette approche permet d'explorer en détail les conditions dans lesquelles les processus cognitifs modifient la perception de la douleur. De plus, la combinaison des données neurophysiologiques (EEG, RIII, pupillométrie) avec les mesures comportementales (temps de réponse, précision) permet d'établir des liens entre les modulations neuronales, les réponses physiologiques périphériques et leurs effets sur la performance cognitive. Cette approche intégrative contribue à mieux comprendre les seuils critiques à partir desquels la douleur interfère avec la cognition, ou à l'inverse, les conditions où l'engagement cognitif peut moduler l'expérience douloureuse.

Article 1 – Pupil dilation evoked by painful electrical stimulation is abolished during pain inhibition by distraction.

Alice Wagenaar-Tison^{a,b}, Zoha Deldar^{a,b}, Antoine Bergeron^c, Benjamin Provencher^{a,b}, Stéphane Northon^{a,b}, Nabi Rustamov^{a,b}, Isabelle Blanchette^{b,d}, Sylvain Sirois^{b,c} and Mathieu Piché^{a,b*}

^aDepartment of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

^bCogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

^cDepartment of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

^dSchool of Psychology, Université Laval, Québec, QC, Canada, G9A 5H7.

Number of Pages: 26

Number of Figures: 5

Number of Tables: 1

***Corresponding author:**

Mathieu Piché, DC, PhD
Department of anatomy
Université du Québec à Trois-Rivières
3351 boul. des Forges, C.P. 500
Trois-Rivières, Québec, Canada G9A 5H7
Ph.: 819-376-5011 Ext. 3998
E-mail: mathieu.piche@uqtr.ca

Data availability statement:

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Keywords: Pain modulation, Attention, nociceptive flexion reflex, pupillometry, electroencephalography.

Abstract

Background: Attention may modulate nociceptive processes and pain perception. For example, pain perception is reduced by distraction and increased by pain anticipation. When distraction is produced by an arithmetic task, pain perception decreases without inhibiting the spinal nociceptive flexion reflex (NFR), which indexes spinal nociceptive processes. Thus, the inhibition of pain by distraction may partly rely on the inhibition of nociceptive inputs in ascending pathways above the spinal cord (supraspinal inhibition).

The aim of the present study was to examine the contribution of spinal and supraspinal processes to pain modulation by attention. It is hypothesized that pain inhibition by distraction is accompanied by reduced pain-evoked pupil dilation and cerebral activity, but no NFR inhibition, while pain anticipation is expected to increase pain perception and pain-related responses.

Methods: Pupillometry was used to measure brainstem-mediated pupil dilation evoked by painful stimuli, which may be regulated by attention processes. Twenty healthy volunteers received 90 painful stimuli across control, distraction, and anticipation conditions. Distraction was produced by a mental arithmetic task. Anticipation was produced by a visual cue signaling the upcoming painful stimulus. **Results:** Anticipation did not modulate pain ($p=.7$), while distraction significantly reduced pain ($p<.001$). Moreover, pupil diameter increased 500-1000 ms post-stimulus in the control condition ($p<.05$), but this response was abolished by distraction. Distraction also decreased pain-related brain activity (high-gamma oscillations) ($p=.004$), but not the NFR ($p=.3$). **Conclusions:** These results indicate that pain inhibition by distraction is mediated, in part, by supraspinal inhibition of nociceptive processes.

1. Introduction

Limited attentional capacity theories posit that consciously processing all available information would overload the cognitive system (Kahneman, 1973; Kahneman and Treisman, 1984; Egeth and Yantis, 1997; Broadbent, 1958; Van Ryckeghem and Crombez, 2018). Thus, the allocation of attention resources to process a stimulus would reduce the brain's capacity to process other information (Kahneman, 1973; Kahneman and Treisman, 1984). This has implications for pain perception. Indeed, the execution of a cognitive task that is not related to a painful stimulus significantly reduces pain perception and pain-related brain activity (Legrain et al., 2012; Torta et al., 2017; Bantick et al., 2002; Seminowicz and Davis, 2007; Petrovic et al., 2000; Houzé et al., 2021).

The regulation of pain by cognition partly depends on cerebrospinal mechanisms (Bantick et al., 2002; Tracey and Mantyh, 2007; Ladouceur et al., 2012; Ladouceur et al., 2018; Ruscheweyh et al., 2011; Dowman, 2001; Apkarian, 2005). In humans, cerebrospinal pain regulation may be indexed by changes in the amplitude of the spinal nociceptive flexion reflex (NFR). For example, decreased NFR amplitude during pain inhibition by distraction suggests that cerebrospinal inhibitory pathways are activated (Ladouceur et al., 2012; Ladouceur et al., 2018; Ruscheweyh et al., 2011). However, the NFR may not be inhibited during pain inhibition by distraction, depending on the task (Houzé et al., 2021; Danziger et al., 1998; Defrin et al., 2007; Deldar et al., 2018; Terkelsen et al., 2004). For example, pain inhibition during an arithmetic task is not accompanied by NFR inhibition (Houzé et al., 2021; Terkelsen et al., 2004). This may reflect the inhibition of nociceptive inputs in ascending pathways after spinal nociceptive transmission occurred, by cortical or subcortical processes, but this remains to be clarified.

Painful stimuli are intrinsically salient and elicit an orienting response, which includes a brainstem-mediated pupil dilation (Mischkowski et al., 2018). This response may be used to examine the regulation of nociceptive inputs along the ascending nociceptive pathways above the spinal cord (supraspinal processes), particularly if the NFR is not modulated. Previous studies have shown an increase in pupil diameter following painful stimulation (Kyle and McNeil, 2014; Tassorelli et al., 1995), and a relationship between pupil diameter and experimental or clinical pain intensity (Geuter et al., 2014; Donaldson et al., 2003; Höfle et al., 2008; Ellermeier and

Westphal, 1995; Oka et al., 2007; Chapman et al., 1999; Rubin et al., 1985). According to these findings, pupil dilation evoked by pain is expected to decrease during pain inhibition by distraction. Without inhibition of the NFR, the reduced pain-evoked pupil dilation would suggest the involvement of supraspinal processes in pain inhibition. In contrast, attention to pain produced by an anticipatory signal is expected to preserve or increase pupil dilation evoked by pain, but this remains to be examined. The measurement of pupil diameter and the NFR during pain modulation may thus allow to tease apart spinal and supraspinal pain regulation processes. To complement the measure of spinal and brainstem processes, pain-related brain activity may be examined with electroencephalography. More specifically, the noxious electrical stimulation of the sural nerve that evokes the NFR also elicits event-related brain potentials (P45, N100 and P260) and spectral perturbations (2-10 Hz, 8-29 Hz, 30-60 Hz, and 61-90 Hz oscillations) (Northon et al., 2019; Mouraux and Iannetti, 2009; Franz et al., 2015; May et al., 2012; Gross et al., 2007) that can be examined to assess pain-related brain activity.

The aim of the present study was to examine the contribution of spinal and supraspinal processes to pain modulation by attention. It is hypothesized that pain inhibition by distraction is accompanied by reduced pain-evoked pupil dilation and cerebral activity, but no NFR inhibition compared with a control condition. In contrast, anticipation of pain is expected to increase NFR amplitude, pain-evoked pupil dilation, cerebral activity, and pain perception, compared with a control condition.

2. Methods

2.1 Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and the guidelines of the International Association for the Study of Pain. All procedures were approved by the Research Ethics Committee of the Université du Québec à Trois-Rivières. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received a compensation of \$25 for their travel expenses, time, and commitment.

2.2 Participants

Twenty participants (14 women and 6 men; mean age \pm SD: 24.1 \pm 6.8 years-old) were recruited by advertisements on the campus of the Université du Québec à Trois-Rivières. Participants were included if they were between 18 and 45 years old with normal or corrected-to-normal vision. They were excluded if they reported acute or chronic pain, acute or chronic illness, psychiatric disorders, or took any medication or recreational drugs during the two weeks prior to the experiment. The twenty participants completed the study, and no data was excluded from the analysis.

2.3 Experimental design

This study relied on a within-subject design to examine the effects of distraction and anticipation on pain, pain-related anxiety, the nociceptive flexion reflex (NFR), pupil diameter and pain-related brain activity. After individual adjustment of stimulus intensity, participants received 90 painful electrical stimuli distributed equally in 3 different conditions: control, distraction, and anticipation (see 2.5 *Experimental protocol*). Distraction was produced by a mental arithmetic task. Anticipation was produced by a visual cue presented 1 s before the painful stimulus, to increase attention to pain. The three experimental conditions were counterbalanced to avoid sequence order effects. The task lasted approximately one hour.

2.4 Painful electrical stimulation

Transcutaneous electrical stimulation (trains of 10 x 1 ms pulses at 333 Hz) was delivered with an isolated DS7A constant current stimulators (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a Grass S88 train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA). The stimulation was controlled by a script running in a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). The inter-stimulus interval ranged between 6 and 8.2 s. The skin over the retromalleolar path of the right sural nerve was degreased and rubbed with alcohol. The skin was stimulated by a pair of surface electrodes (EL258, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA) with an inter-electrode distance of 2 cm. The NFR threshold was determined using the staircase method including three series of stimuli of increasing and decreasing intensity (Rustamov et al., 2019; Ladouceur et al., 2018). Stimulus intensity was then

adjusted individually to 120 % of the NFR threshold (Rustamov et al., 2019; Ladouceur et al., 2018; Willer, 1977).

2.5 Experimental protocol

The experimental task was displayed on a computer screen using a stimulus presentation software (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA). The task was divided into three conditions. In each condition, participants were instructed to keep their gaze on a central fixation cross. In the control condition, participants received 30 painful stimuli with no task. In the distraction condition, a mental arithmetic task was performed while the 30 painful electrical stimuli were delivered. The mental arithmetic task consisted of successive mental subtractions of 17 units beginning from 5000. A similar task was used in a previous study and was successful at producing the sensorimotor dissociation between pain and the NFR (Houzé et al., 2021). Participants were instructed to perform as many operations as possible with no errors. Every 5 painful stimuli, the fixation cross was replaced by a black screen and no painful stimulus was delivered to allow participants to report the result of their calculations. If the answer corresponded to a correct number (5000 minus a multiple of 17 units), participants could resume from that number. If the answer was incorrect, participants started over from 5000. After the answer was provided, the fixation cross was displayed, and the task resumed. In the anticipation condition, the fixation cross was replaced by a circle for 1 s, immediately before the painful electrical stimulus, cuing the upcoming stimulus. Each condition lasted between four and six minutes. Conditions were separated by a pause of at least 2 minutes and participants resumed when they were ready. The task lasted less than 30 minutes.

2.6 Pain and pain-related anxiety ratings

After the last painful stimulus of a condition, participants were asked to rate the mean pain and pain-related anxiety verbally on two successive numerical rating scales (NRS) displayed horizontally on the computer screen. For pain intensity, the left and right extremities of the NRS were labelled as “0 - No pain and 100 - Worst pain imaginable” (Piche et al., 2011). The left and right extremities of the NRS were labelled as “0 - No pain-related anxiety and 100 - Worst pain-related anxiety imaginable” (Piche et al., 2011).

2.7 Nociceptive flexion reflex

Electromyography (EMG) of the short head of the biceps femoris was recorded with a pair of surface electrodes, with a ground electrode on the tibial tuberosity (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA). The EMG signal was amplified 2000 times, band pass filtered (10–500 Hz), sampled at 1000 Hz (Biopac Systems, Inc., Goleta, CA, USA) and stored on a personal computer for off-line analyses. The raw EMG recordings were transformed into the root-mean-square and the resulting signal was used to quantify the amplitude of NFR to each shock by extracting the integral value between 90 and 150 ms after stimulus onset. This amplitude was standardized within-subject for each shock using T scores, mean-centered at 50.

2.8 Electroencephalographic recordings

Electroencephalographic activity (EEG) was measured at Fz, Cz, Pz, C3 and C4 electrodes in accordance with the 10–20 International system, with the ground at Fpz electrode and linked earlobes as reference. Impedance was kept below 10 k Ω for all electrodes. Eye movements and blinks were recorded using electrooculography (EOG) with electrodes placed lateral to the outer canthus of each eye, to the suborbital ridge, and below the right eye. The reference electrode was placed on the forehead. EEG and EOG signals were filtered using a hardware 0.1 - 500 Hz band-pass filter and sampled at 1000 Hz for offline analyses.

2.9 Event-related potentials

The continuous EEG was exported EEGLAB v2020.0 for offline analyses (Delorme & Makeig, 2004) running in Matlab R2020b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Raw data were re-referenced to the common average. Data were filtered with a digital finite impulse response band-pass filter (0.5–30 Hz) before segmentation into epochs, extending from -100 ms to +2000 ms relative to the stimulus onset. Epochs were baseline corrected using the -100 to 0 ms window. An Infomax independent component analysis was applied using the in-built EEGLAB function Runica to identify and remove components associated with noise. ERP were identified based on their polarity and latency (P45; N100; P260) at Cz electrode. The mean amplitude of these components was calculated in time windows defined as follows: P45: 45-55 ms; N100: 90-120ms; P260: 280–350 ms.

2.10 Time-frequency analyses

Event-related spectral perturbations (ERSP) were analysed for each condition. Data from Cz were filtered using a digital finite impulse response bandpass filter (1-100 Hz). Data were segmented into stimulus-locked epochs from -1600 to 2600 ms, with time 0 corresponding to the onset of the painful electrical stimulus. The signal was baseline corrected using the -700 to -200ms time window. A Morlet wavelet convolution was computed using the channel time–frequency options available in EEGLAB v.13.5.4b.7. Two hundred time points were generated, and 100 linearly spaced frequencies were computed from 1 to 100Hz. Variable cycles were used for low and high frequencies, with 3 cycles for lowest frequencies and up to 15 cycles for highest frequencies. This variable number of cycles allows for the wavelet convolution method to provide a better frequency resolution at lower frequencies and a better temporal resolution at higher frequencies. For each participant, the time–frequency data of all trials were averaged for each condition separately, resulting in 3 average time–frequency maps. The mean power in 4 regions of interest were extracted: from 2 to 10 Hz between 150 and 400 ms; from 8 to 29Hz between 300 and 1000 ms; from 30 to 60 Hz between 100 and 350 ms; from 61 to 100 Hz between 150 and 350 ms, based on previous EEG studies (Northon et al., 2019; Gross et al., 2007; Tiemann et al., 2015; Tiemann et al., 2010; Schulz et al., 2012; Zhang et al., 2012; Ploner et al., 2017; Northon et al., 2021).

2.11 Pupillometry data collection and analyses

Data were collected using a Tobii T120 eye tracker (Tobii Technology, Stockholm, Sweden), running at 60 Hz, with a built-in 34 × 28cm screen (resolution set at 800 × 600 pixels, 60 Hz refresh rate), located in a dimly lit, soundproofed cubicle. Data was sampled at a frequency of 60 Hz. For lost samples due to eye blinks or missed tracking, pupil diameter was attributed an arbitrary value of –1. These missing samples were interpolated before the analyses (Jackson and Sirois, 2009; Sirois and Brisson 2014). To limit variability, data were filtered using a low-pass digital filter with a sample frequency to cut the frequency ratio to 15. Phase drift was removed by applying the filter twice, forward then backward (Kormylo and Jain, 1974). Using a cut-off frequency of 4 Hz (i.e., where pupil diameter variations changed direction 4 or more times per second) preserved the shape of the data but removed a low-frequency noise. This makes

interpolation of missing samples more reliable (Jackson and Sirois, 2009) (also see (Sirois et al., 2023)).

Because left and right pupil diameters were highly correlated when samples were available for both eyes, regression equations were computed for left on right pupil and right on left pupil. When a sample had missing data for only one eye, pupil data from the other eye were used for interpolation (Jackson and Sirois, 2009). Otherwise, interpolation was linear from the average of the last three samples before the break to the average of the three samples after the break. If the missing sample sequence reached the end of the trial, the end of the linear interpolation process was the mean pupil dilation of that participant on that trial based on all samples without missing data. Pupil data from both eyes were then averaged at each sample, and the analyses were based on these mean pupil diameters (Jackson and Sirois, 2009).

2.12 Statistical analyses

All statistical analyses were conducted using Statistica v13.1 (Dell Inc., Tulsa, OK, USA), except for pupillometry data that were analyzed with Matlab R2020b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). All results are expressed as mean \pm SD. Statistical threshold was set at $p \leq 0.05$. Data distribution was assessed for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Pain, pain-related anxiety, P45, N100 and P260 mean amplitudes and latencies, the ERP peak-to-peak amplitude and ERSP power in the 4 frequency bands were compared between conditions using Greenhouse-Geisser corrected repeated-measures ANOVAs. Significant effects were decomposed with the Fisher post-hoc test to examine the effects of distraction and anticipation compared with control. Effect sizes are reported based on partial eta-squared (η^2_p). Pupillometry was analysed using functional data analysis (FDA, (Ramsay, 2010)), allowing t-tests in this instance to be expressed as a function of time rather than as a discrete value based on arbitrary time-bins (Sirois et al., 2023).

3. Results

3.1 Pain and pain-related anxiety

Pain and pain-related anxiety ratings were compared between conditions with repeated-measures ANOVA (see Table 3 and Figure 9). Pain ratings were significantly different between conditions ($F_{2,38} = 16.2$, $p < .001$, $\eta^2_p = .46$; Control: 38.3 ± 18.0 , Distraction: 24.1 ± 13.9 , and

Anticipation: 37.0 ± 16.1). The Fisher post hoc test revealed that distraction decreased pain compared with the control condition ($p < .001$, $\eta^2_p = .63$) while anticipation produced no significant effect ($p = .6$, $\eta^2_p = .01$). As for pain-related anxiety, ratings were not significantly different between conditions ($F_{2,38} = 1.3$, $p = .3$, $\eta^2_p = .06$; Control: 25.1 ± 23.9 , Distraction: 33.3 ± 27.5 , Anticipation: 25.8 ± 22.6).

3.2 Nociceptive flexion reflex

An individual example of the NFR for each condition in the same participant is presented in Figure 10A (raw data, before the transformation for quantification – see methods). The overlay shows a typical polyphasic response occurring at a latency of approximately 90 ms. NFR amplitude was compared between conditions with a repeated-measures ANOVA (see Table 3 and Figure 10B). In contrast to pain perception, NFR amplitude was not significantly modulated by distraction or anticipation ($F_{2,38} = .8$, $p = .5$, $\eta^2_p = .04$).

3.3 Pupillometry

Changes in pupil diameter are shown in Figure 11A and the functional t -tests between pairs of conditions are shown in Figure 11B-C. Pain stimuli produced an increase in pupil diameter between 500 ms and 1000 ms post-stimulus in the control condition, but this response was abolished by distraction (see Figures 11A-B). Anticipation decreased pupil diameter compared with baseline, and this effect was significantly different compared with the control condition between 500 ms and 200 ms pre-stimulus (Figure 11A and C).

Basal pupil diameter was also examined between conditions. On average, pupil diameter for the control, distraction, and anticipation conditions was 4.65 ± 0.65 mm, 4.86 ± 0.66 , and 4.56 ± 0.65 , respectively. No significant difference was observed between conditions ($F_{2,34} = 2.5$, $p = 0.10$, $\eta^2_p = 0.13$).

3.4 Event-related potentials

The grand average of event-related potentials at Cz are presented in Figure 12A. The mean amplitude and latency of the P45, N100 and P260 components were compared with repeated-measures ANOVAs (see Table 3 and Figure 12B-D). The P45 mean amplitude was not significantly different between conditions ($F_{2,30} = 0.9$, $p = 0.4$, $\eta^2_p = 0.06$). However, the N100

mean amplitude was significantly different between conditions ($F_{2,30} = 11.2$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.43$). The Fisher post hoc test revealed that anticipation decreased the N100 amplitude compared with the control condition ($p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.48$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.8$, $\eta^2_p = 0.003$). Moreover, the P260 amplitude was significantly different between conditions ($F_{2,30} = 11.5$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.43$). The Fisher post hoc test revealed that anticipation increased the P260 amplitude compared with the control condition ($p = 0.004$, $\eta^2_p = 0.44$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.2$, $\eta^2_p = 0.11$). Regarding latencies, no significant difference was observed between conditions for any component (P45: $F_{2,30} = 0.7$, $p = 0.5$, $\eta^2_p = 0.05$; N100: $F_{2,30} = 2.1$, $p = 0.14$, $\eta^2_p = 0.12$; P260: $F_{2,30} = 1.5$, $p = 0.3$, $\eta^2_p = 0.09$).

Although ERP waveforms were all baseline-corrected and baseline was around 0 for the three conditions, the waveform of the anticipation condition showed an upward shift from the N100 component, with no recovery to baseline. After careful examination of individual waveforms, all participants showed this upward shift. To further examine the effect of anticipation on pain-related brain activity, the N100-P260 peak-to-peak amplitude was compared between conditions with a repeated-measures ANOVA to exclude any bias due to a potential shift of the signal that may be unrelated to physiological changes. In contrast to the individual peaks, the peak-to-peak amplitude was not significantly different between conditions ($F_{2,30} = 0.9$, $p = 0.4$, $\eta^2_p = 0.06$).

3.5 Event-related spectral perturbations

ERSPs are shown in Figure 13A. The regions of interest for each frequency band are represented by the dashed rectangles. For each frequency band, the oscillation power was compared between conditions with repeated-measures ANOVAs (see Figure 13B). For 2-10 Hz oscillations, power was significantly different between conditions ($F_{2,32} = 5.4$, $p = 0.025$, $\eta^2_p = 0.25$). The Fisher post hoc test revealed that anticipation decreased the 2-10 Hz oscillation power compared with the control condition ($p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.56$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.4$, $\eta^2_p = 0.05$). For 8-29 Hz and 30-60 Hz oscillations, power was not significantly different between conditions ($F_{2,32} = 2.3$, $p = 0.12$, $\eta^2_p = 0.13$ and $F_{2,32} = 2.3$, $p = 0.14$, $\eta^2_p = 0.12$, respectively). Lastly, for the 61-90 Hz oscillations, power was significantly different between conditions ($F_{2,32} = 4.9$, $p = 0.014$, $\eta^2_p = 0.23$). A Fisher post hoc test revealed that distraction decreased the 61-90 Hz oscillation power compared with the

control condition ($p = 0.018$, $\eta^2_p = 0.30$), but no significant difference was observed between anticipation and the control condition ($p = 0.10$, $\eta^2_p = 0.16$).

4. Discussion

The aim of the present study was to examine the contribution of spinal and supraspinal processes to pain modulation by attention. The results revealed that distraction reduced pain, abolished the pain-evoked increase in pupil diameter, and decreased the power of pain-related high-gamma brain oscillations compared with the control condition. In contrast, the NFR was not significantly modulated by distraction. These results are consistent with previous findings (Houzé et al., 2021) and suggest that pain reduction by distraction is produced, at least in part, by supraspinal inhibition of nociceptive inputs.

4.1 Pain inhibition by distraction

In the present study, distraction by the execution of an arithmetic task produced a strong inhibition of pain (37.1 %, from 38.3 to 24.1 on the numerical pain rating scale), while the NFR was not significantly modulated. These results are consistent with previous studies indicating that distraction shifts attention away from pain, which inhibits pain perception (Houzé et al., 2021; Bantick et al., 2002; Deldar et al., 2018; Villemure and Bushnell 2002; Koyama et al., 2005; Büchel, 2023; Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2021; McCaul and Malott, 1985; Knudsen et al., 2011; Johnson, 2005; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2013; Legrain et al., 2011; Tracey and Mantyh, 2007). The present results are also consistent with the neurocognitive model of attention to pain and the Limited attentional capacity theories (Kahneman, 1973; Kahneman and Treisman, 1984; Egeth and Yantis, 1997; Broadbent, 1958; Van Ryckeghem and Crombez, 2018; Kahneman, 1973; Legrain et al., 2009; Awh et al., 2012; Norman and Bobrow, 1975). These models propose that sensory signals, including pain-related information, compete for cognitive resources, where relevant signals necessary to goal-directed behavior are selected. Accordingly, when pain occurs, attention is drawn involuntarily to the noxious stimulus as a protective mechanism (attentional capture), but top-down mechanisms can reduce this effect and allow for prioritization of a goal-directed behavior, resulting in pain inhibition (Houzé et al., 2021; Deldar et al., 2021; Legrain et al., 2013; Legrain et al., 2009). According to the Limited attentional capacity theories, attentional resources could be saturated by task execution, and pain could be reduced by the limited

processing of nociceptive inputs. In support of this interpretation, distraction decreased 61-90 Hz (high gamma) oscillation power compared with the control condition in the present study. Previous studies indicate that gamma oscillations are related to pain perception and stimulus saliency (Gross et al., 2007; Tiemann et al., 2010; Schulz et al., 2012; Ploner et al., 2017; Kim and Davis, 2021). In addition, an interplay between pain-related and task-related visually-evoked gamma oscillations was shown previously, where an increase in pain-related gamma oscillations was associated with a decrease in task-related visually-evoked gamma oscillations (Tiemann et al., 2010). Moreover, this cross-modal interaction was accompanied by attentional effects of pain, where the visual task performance was decreased. Therefore, the reduction in pain-evoked gamma oscillation power in the present study could reflect the allocation of attentional resources to the cognitive task, leading to reduced nociceptive processing (Kim and Davis, 2021; Lisman and Jensen, 2013; Lisman and Buzsáki, 2008). This is consistent with the abolished pain-related increase in pupil diameter in the present study and the previously reported linear relationship between noxious electrical stimulation intensity and the mean change in pupil diameter (Chapman et al., 1999). Together, these results contribute to a better understanding of how the brain adapts to cognitive demands and distractors, which is crucial to enhance focus, attention, and the overall cognitive performance in different situations (Posner, 2016; Diamond, 2013).

In addition to the mechanisms discussed above, the context may influence the outcome of pain-cognition interactions. In experimental studies, the intensity of painful stimuli is adjusted individually, and participants know that stimuli are safe. This could favor goal-directed behaviors and reduce the impact of pain on cognition. In more ecological situations, a painful stimulus may be attributed a greater threat-value, capture attention, and prevent or alter task execution. Such effect may also be observed in experimental studies, where distraction may not always reduce pain perception, particularly when pain intensity is high, or in individuals afflicted with chronic pain (Eccleston, 1994; Eccleston, 1995a; Moore et al., 2012). Moreover, cognitive engagement and effort are essential to reduce attentional capture by pain, and high task demands alone do not necessarily reduce pain perception (Vogel et al., 2022). With competing motivations (pain stimulus processing and goal-directed behavior), cognitive resources are allocated to the more favorable outcome (Porreca and Navratilova, 2017). Consequently, pain perception is inhibited only if other stimuli have more value (Porreca and Navratilova, 2017). In the present study, the

strong inhibition of pain indicate that participants engaged in the arithmetic task, that the task was sufficiently demanding, and that it was attributed greater value compared with the painful stimuli. In contrast, pain may disrupt cognitive performance if cognitive engagement or task demands are not sufficient, or if pain is attributed greater value compared with the cognitive task. This may partly explain the bidirectional interaction between pain and cognition, as reported previously (Seminowicz and Davis, 2007; Tiemann et al., 2015; Tiemann et al., 2010; Deldar et al., 2021; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2013; Wagenaar-Tison et al., 2022).

4.2 Regulation of the nociceptive flexion reflex

Pain is regulated by supraspinal and cerebrospinal processes (Bantick et al., 2002; Tracey and Mantyh, 2007; Ladouceur et al., 2012; Ruscheweyh et al., 2011; Dowman, 2001; Apkarian, 2005; Rustamov et al., 2019; Deldar et al., 2021). In humans, the NFR amplitude is used as an index of spinal nociceptive transmission (Willer, 1977), and may serve to investigate cerebrospinal pain regulation. In the present study, the inhibition of pain and pain-related responses by distraction was not accompanied by a reduction of NFR amplitude. This suggests that in the present experimental conditions, pain was inhibited by supraspinal processes and was not inhibited by cerebrospinal pathways. These results are consistent with those of a previous study in which pain inhibition during an arithmetic task was not accompanied by NFR inhibition, but rather facilitation (Houzé et al., 2021). Moreover, this interpretation is coherent with the abolished pain-related pupil dilation during distraction by the arithmetic task. Based on the association between pupil diameter and the activation of the salience brain network (Schneider et al., 2020), this also suggests that the saliency of pain stimuli was decreased during distraction and is consistent with previous studies that showed a relationship between pupil diameter and pain intensity (Tassorelli et al., 1995; Geuter et al., 2014; Donaldson et al., 2003; Höfle et al., 2008; Ellermeier and Westphal, 1995; Oka et al., 2007; Chapman et al., 1999). In line with the present results and previous findings, we propose that pain inhibition by distraction without NFR inhibition would allow for prioritization of goal-directed behaviors while preserving the protective function of a spinally mediated nociceptive reflex. However, it should be noted that the NFR comprises a sensory and a motor component that may be dissociated in certain conditions (Rustamov et al., 2019), and this may contribute to the present results and those from previous studies (Houzé et al., 2021; Danziger et al., 1998; Defrin et al., 2007; Deldar et al., 2018; Terkelsen et al., 2004; Roy et al., 2011). This

dissociation could be due to the facilitation or disinhibition of spinal motor neurons independently of spinal nociceptive neurons. In some contexts, this may be adaptive, where protective reflexes are maintained or enhanced, while nociceptive processing is inhibited to allow optimal cognitive performance. In the present study, it is not possible to determine whether the lack of NFR inhibition reflects a sensorimotor dissociation or whether both the sensory and motor components of the NFR were not inhibited. In humans, it remains challenging to tease apart these effects in humans with the currently available experimental methods.

4.3 Regulation of pain and pain-related responses during pain anticipation

Anticipation of pain decreased the power of 2-10 Hz oscillations. This frequency band comprises theta and alpha oscillations. Theta oscillations (4-8 Hz) are involved in working memory, while alpha oscillations (8-13 Hz) are involved in attention and working memory (Kim and Davis, 2021; Lisman and Buzsáki, 2008; Jensen and Mazaheri, 2010). The reduction in 2-10 Hz oscillation power by anticipation may reflect the allocation of cognitive resources to prepare for the upcoming pain stimulus. These findings align with the role of theta and alpha oscillations in sensory processing, attention, and cognitive processes (Kim and Davis, 2021; Lisman and Buzsáki, 2008; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch, 1999; Pfurtscheller et al., 1996). Besides, anticipation reduced the N100 amplitude, an ERP component associated with early sensory information processing (Näätänen and Picton, 1987), and increased the P260 amplitude, which is related to cognitive processing of pain-related information (Dowman, 2001; Dowman et al., 2007). Together, these results indicate that both anticipation and distraction can modulate pain-related brain processes, but the effects are observed on different responses that affect behavior differently. One limitation for the interpretation of the N100 and P260 modulation by anticipation is the shift in EEG signal that was observed during this condition. The analysis of the N100-P260 peak-to-peak amplitude revealed no change in amplitude. Therefore, these results should be interpreted with caution and should be replicated. Also, the lack of pain modulation by anticipation could reflect that attention was already directed to the pain stimulus in the control condition and that the anticipatory signal was not sufficient to increase the allocation of further attention resources to the pain stimulus. This should be considered in the interpretation of the present findings and future study may produce different results if anticipation drives attention differently compared with the control condition.

5. Conclusion

In conclusion, the present results revealed that distraction reduced pain, abolished the pain-evoked increase in pupil diameter, and decreased the power of pain-related high-gamma brain oscillations compared with the control condition. In contrast, the NFR was not significantly modulated by distraction. This suggests that pain inhibition by distraction is produced, at least in part, by supraspinal inhibition of nociceptive inputs.

Conflicts of interest statement

The authors declare no competing interests and no relationship that may lead to any conflict of interest.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge Zoha Deldar for her essential contributions to study design and data collection, Nabi Rustamov and Antoine Bergeron for their dedicated efforts in data collection and preliminary analysis. We also extend our thanks to Benjamin Provencher for his involvement in data analysis and to Stéphane Northon for providing valuable support with the analysis.

Authors' contribution:

Alice Wagenaar-Tison contributed to data analyses and to manuscript writing. Zoha Deldar wrote the first draft of the manuscript. Antoine Bergeron contributed to data collection and analyses. Benjamin Provencher and Stéphane Northon contributed to data analyses. Nabi Rustamov contributed to data collection. Isabelle Blanchette contributed to manuscript writing. Sylvain Sirois and Mathieu Piché contributed to study design, data analyses, data interpretation, and manuscript writing. Mathieu Piché wrote the final version of the manuscript and obtained funding for the study.

References

- Apkarian, A.V., et al., Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 2005. 9(4): p. 463-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- Awh, E.S., et al., Top-down versus bottom-up attentional control: A failed theoretical dichotomy. *Trends in Cognitive Sciences*, 2012. 16(8): p. 437-443. doi: 10.1016/j.tics.2012.06.010.
- Bantick, S.J., et al., Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 2002. 125(Pt 2): p. 310-9. doi: 10.1093/brain/awf022.
- Broadbent, D.E., *Perception and communication*. New York: Pergamon., 1958.
<https://doi.org/10.1037/10037-000>
- Büchel, C., The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. *Elife*, 2023. 12. doi: 10.7554/eLife.81795.
- Chapman, C.R., et al., Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*, 1999. 36(1): p. 44-52. doi: 10.1017/s0048577299970373.
- Crandall, M., Lammers, C., Senders, C., Savedra, M., & Braun, J. V. (2007). Initial validation of a numeric zero to ten scale to measure children's state anxiety. *Anesthesia and analgesia*, 105(5), 1250-1253, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000284700.59088.8b
- Danziger, N., et al., Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain*, 1998. 75(1): p. 85-92. doi: 10.1016/S0304-3959(97)00208-X.
- Defrin, R., et al., Differential effect of supraspinal modulation on the nociceptive withdrawal reflex and pain sensation. *Clinical neurophysiology*, 2007. 118(2): p. 427-37. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.015.
- Deldar, Z., et al., Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The journal of physiological sciences : JPS*, 2018. doi: 10.1007/s12576-018-0598-4.
- Deldar, Z., et al., Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience research*, 2019. doi: 10.1016/j.neures.2018.12.007.

- Deldar, Z., et al., Reduction of Pain and Spinal Nociceptive Transmission by Working Memory is Load Dependant. *The Journal of Pain*, 2021. doi: 10.1016/j.jpain.2021.02.001.
- Diamond, A., Executive functions. *Annual review of psychology*, 2013. 64(1): p. 135-168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Donaldson, G.W., et al., Pain and the defense response: structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. *Pain*, 2003. 102(1): p. 97-108. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00351-2.
- Dowman, R., Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology*, 2001. 38(3): p. 451-464.
- Dowman, R., et al., Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *Neuroimage*, 2007. 34(2): p. 743-63. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.021.
- Eccleston, C., Chronic pain and attention: a cognitive approach. *The British journal of clinical psychology*, 1994. 33 (Pt 4): p. 535-47. doi: 10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x.
- Eccleston, C., Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behaviour research and therapy*, 1995. 33(4): p. 391-405. doi: 10.1016/0005-7967(94)00057-q.
- Egeth, H.E. and S. Yantis, Visual attention: control, representation, and time course. *Annual review of psychology*, 1997. 48(1): p.269-297. doi: 10.1146/annurev.psych.48.1.269.
- Ellermeier, W. and W. Westphal, Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 1995. 61(3): p. 435-439. doi: 10.1016/0304-3959(94)00203-Q.
- Franz, M., et al., Somatosensory spatial attention modulates amplitudes, latencies, and latency jitter of laser-evoked brain potentials. *Journal of neurophysiology*, 2015. 113(7): p. 2760-8. doi: 10.1152/jn.00070.2015.
- Geuter, S., et al., Parametric trial-by-trial prediction of pain by easily available physiological measures. *Pain*, 2014. 155(5): p. 994-1001. doi: 10.1016/j.pain.2014.02.005.
- Gross, J., et al., Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology*, 2007. 5(5): p. e133. doi: 10.1371/journal.pbio.0050133.

- Höfle, M., et al., You can see pain in the eye: Pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions. *International Journal of Psychophysiology*, 2008. 70(3): p. 171-175. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.06.008.
- Houzé, B., et al., Spinal and supraspinal modulation of pain responses by hypnosis, suggestions, and distraction. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 2021. 63(4): p. 329-354. doi: 10.1080/00029157.2020.1863184.
- Jackson, I. and S. Sirois, Infant cognition: going full factorial with pupil dilation. *Developmental science*, 2009. 12(4): p. 670-9. doi: 10.1111/j.1467-7687.2008.00805.x.
- Jensen, O. and A. Mazaheri, Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*, 2010. 4: p. 186. doi: 10.3389/fnhum.2010.00186
- Johnson, M.H., How does distraction work in the management of pain? *Current pain and headache reports*, 2005. 9(2): p. 90-95. doi: 10.1007/s11916-005-0044-1.
- Kahneman, D. and A. Treisman, Changing views of attention and automaticity. In R. Parasuraman & D.R. Davis (Eds.), *Varieties of attention* (pp. 29-61). *Orlando: Academic Press.*, 1984.
- Kahneman, D., Attention and effort. . *The American Journal of Psychology*, 1973. 88.
- Kim, J.A. and K.D. Davis, Neural oscillations: understanding a neural code of pain. *The Neuroscientist*, 2021. 27(5): p. 544-570. <https://doi.org/10.1177/1073858420958629>
- Klimesch, W., EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 1999. 29(2-3): p. 169-195. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00056-3.
- Knudsen, L., et al., Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scandinavian Journal of Pain*, 2011. 2(3): p. 108-120. doi: 10.1016/j.sjpain.2011.05.005.
- Kormylo, J. and V. Jain, Two-pass recursive digital filter with zero phase shift. *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, 1974. 22(5): p. 374-387.
- Koyama, T., et al., The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005. 102(36): p. 12950-5. doi: 10.1073/pnas.0408576102.

- Kyle, B.N. and D.W. McNeil, Autonomic arousal and experimentally induced pain: a critical review of the literature. *Pain research & management*, 2014. 19(3): p. 159-167. doi: 10.1155/2014/536859.
- Ladouceur, A., et al., Inhibition of Pain and Pain-Related Brain Activity by Heterotopic Noxious Counter-Stimulation and Selective Attention in Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Neuroscience*, 2018. 387: p.201-213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.054>
- Ladouceur, A., et al., Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*, 2012. 153(8): p. 1755-62. doi: 10.1016/j.pain.2012.05.019.
- Legrain, V., et al., A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 2009. 144(3): p. 230-2. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.020.
- Legrain, V., et al., Cognitive aspects of nociception and pain: bridging neurophysiology with cognitive psychology. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 2012. 42(5): p. 325-36. doi: 10.1016/j.neucli.2012.06.003.
- Legrain, V., et al., Involuntary orientation of attention to unattended deviant nociceptive stimuli is modulated by concomitant visual task difficulty. Evidence from laser evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 2005. 116(9): p. 2165-2174. doi: 10.1016/j.clinph.2005.05.019.
- Legrain, V., et al., Shielding cognition from nociception with working memory. *Cortex*, 2013. 49(7): p. 1922-34. doi: 10.1016/j.cortex.2012.08.014.
- Legrain, V., et al., The role of working memory in the attentional control of pain. *Pain*, 2011. 152(2): p. 453-9. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.024.
- Lisman, J. and G. Buzsáki, A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophrenia bulletin*, 2008. 34(5): p. 974-980. doi: 10.1093/schbul/sbn060.
- Lisman, J.E. and O. Jensen, The theta-gamma neural code. *Neuron*, 2013. 77(6): p. 1002-1016. doi: 10.1016/j.neuron.2013.03.007
- May, E.S., et al., Pre- and post-stimulus alpha activity shows differential modulation with spatial attention during the processing of pain. *Neuroimage*, 2012. 62(3): p. 1965-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.071.
- McCaul, K.D. and J.M. Malott, Distraction and coping with pain. *Pain*, 1985. 23(3): p. 315-315.

- Mischkowski, D., et al., Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain*, 2018. 159(4): p. 699-711. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001132.
- Moore, D.J., et al., The interruptive effect of pain on attention. *Quarterly journal of experimental psychology*, 2012. 65(3): p. 565-86. doi: 10.1080/17470218.2011.626865.
- Mouraux, A. and G.D. Iannetti, Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of neurophysiology*, 2009. 101(6): p. 3258-69. doi: 10.1152/jn.91181.2008.
- Näätänen, R. and T. Picton, The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 1987. 24(4): p. 375-425. doi: 10.1111/j.1469-8986.1987.tb00311.x.
- Norman, D.A. and D.G. Bobrow, On data-limited and resource-limited processes. *Cognitive Psychology*, 1975. 7(1): p. 44-64. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(75\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(75)90004-3)
- Northon, S., et al., Cortical integration of bilateral nociceptive signals: when more is less. *Pain*, 2019. 160(3): p. 724-733. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001451.
- Northon, S., et al., Cortical interaction of bilateral inputs is similar for noxious and innocuous stimuli but leads to different perceptual effects. *Experimental brain research*, 2021. 239(9): p. 2803-2819. doi: 10.1007/s00221-021-06175-9.
- Oka, S., et al., Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration. *Clinical neurophysiology*, 2007. 118(9): p. 2016-2024.
- Petrovic, P., et al., Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*, 2000. 85(1): p. 19-30. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00232-8.
- Pfurtscheller, G., et al., Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International journal of psychophysiology*, 1996. 24(1-2): p. 39-46. doi: 10.1016/s0167-8760(96)00066-9.
- Piche, M., et al., Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience*, 2011. 195: p. 166-75. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.040.
- Ploner, M., et al., Brain Rhythms of Pain. *Trends in cognitive sciences*, 2017. 21(2): p. 100-10. doi: 10.1016/j.tics.2016.12.001.

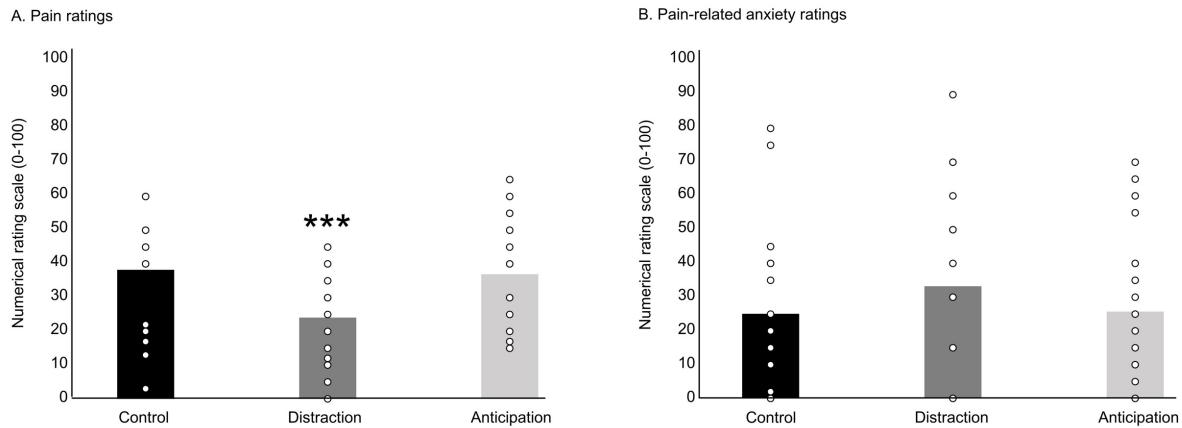
- Porreca, F. and E. Navratilova, Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*, 2017. 158 Suppl 1: p. S43-s49. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000798
- Posner, M.I., Orienting of attention: Then and now. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 2016. 69(10): p. 1864-12. doi: 10.1080/17470218.2014.937446.
- Ramsay, J.O.S., B.W., Functional Data Analysis. 2 ed. Springer Series in Statistics. 2010, New York: Springer New York, NY.
- Roy, M., et al., The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *European journal of pain*, 2011. 15(6): p. 641.e1-10. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.11.013.
- Rubin, L.S., et al., Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1985. 25(1): p. 40-48. doi: 10.1111/j.1526-4610.1985.hed2501040.x.
- Ruscheweyh, R., et al., The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain*, 2011. 152(11): p. 2662-71. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.016.
- Rustamov, N., et al., Integration of bilateral nociceptive inputs tunes spinal and cerebral responses. *Scientific reports*, 2019. 9(1): p. 7143. doi: 10.1038/s41598-019-43567-y
- Schneider, M., et al., Pupil Dilation during Reward Anticipation Is Correlated to Depressive Symptom Load in Patients with Major Depressive Disorder. *Brain sciences*, 2020. 10(12): p. 906. doi: 10.3390/brainsci10120906.
- Schulz, E., et al., gamma Oscillations are involved in the sensorimotor transformation of pain. *Journal of neurophysiology*, 2012. 108(4): p. 1025-31. doi: 10.1152/jn.00186.2012.
- Seminowicz, D.A. and K.D. Davis, Interactions of Pain Intensity and Cognitive Load: The Brain Stays on Task. *Cerebral Cortex*, 2007. 17(6): p. 1412-1422. doi: 10.1093/cercor/bhl052.
- Sirois, S. and J. Brisson, Pupillometry. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 2014. 5(6): p. 679-692. doi: 10.1002/wcs.1323.
- Sirois, S., et al., The pupil collaboration: A multi-lab, multi-method analysis of goal attribution in infants. *Infant behavior & development*, 2023. 73: p. 101890. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2023.101890>

- Tassorelli, C., et al., Pupillary and cardiovascular responses to the cold-pressor test. *Journal of the autonomic nervous system*, 1995. 55(1-2): p. 45-49. doi: 10.1016/0165-1838(95)00026-t.
- Terkelsen, A.J., et al., Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta physiologica Scandinavica*, 2004. 180(4): p. 405-14. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01263.x.
- Tiemann, L., et al., Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*, 2015. 156(2): p. 289-96. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460309.94442.44.
- Tiemann, L., et al., Gamma oscillations as a neuronal correlate of the attentional effects of pain. *Pain*, 2010. 150(2): p. 302-8. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.014.
- Torta, D.M., et al., Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. *Cortex*, 2017. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.010.
- Tracey, I. and P.W. Mantyh, The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 2007. 55(3): p. 377-391. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.
- Van Ryckeghem, D. and G. Crombez, Pain and Attention: Towards a Motivational Account. *Oxford University Press*, 2018.
- Villemure, C. and M.C. Bushnell, Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 2002. 95(3): p. 195-9. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)
- Vogel, T.A., et al., Distraction from pain depends on task demands and motivation. *Pain Reports*, 2022. 7(6): p. e1041. doi: 10.1097/PR9.0000000000001041.
- Wagenaar-Tison, A., et al., Disruption of working memory and contralateral delay activity by nociceptive stimuli is modulated by task demands. *Pain*, 2022. 163(7): p. 1335-1345. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002517.
- Walawender, I., Roczniak, W., Nowak, D., Skowron, M., Waliczek, M., Rogalska, A., & Nowak, P. (2015). Applicability of the Numeric Scale for Anxiety Evaluation in Patients Undergoing Dental Treatment. *Dental and Medical Problems*, 52, 205-214.
- Willer, J.C., Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 1977. 3(1): p. 69-80. doi: 10.1016/0304-3959(77)90036-7.

Zhang, Z.G., et al., Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *The Journal of neuroscience*, 2012. 32(22): p. 7429-38. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5877-11.2012>

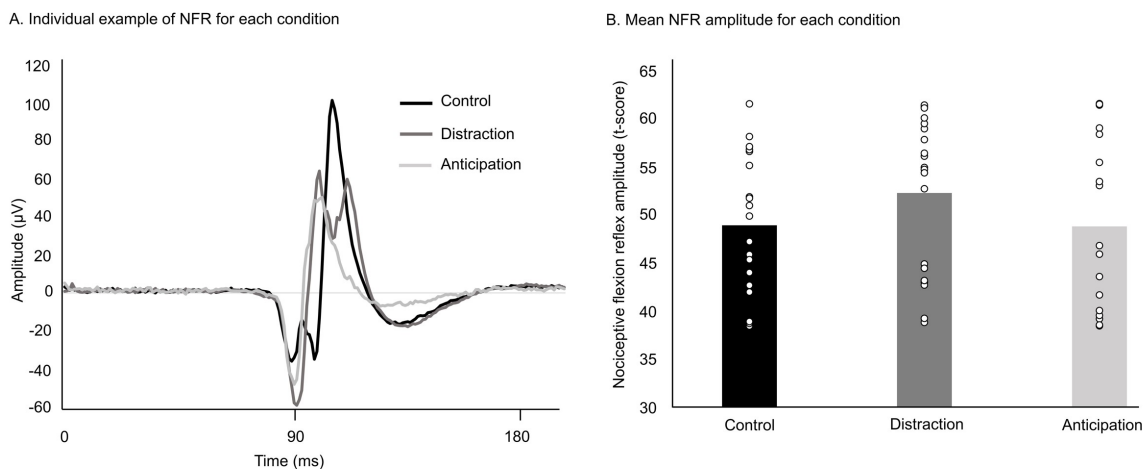
Figure legends

Figure 9 – Pain and pain-related anxiety.



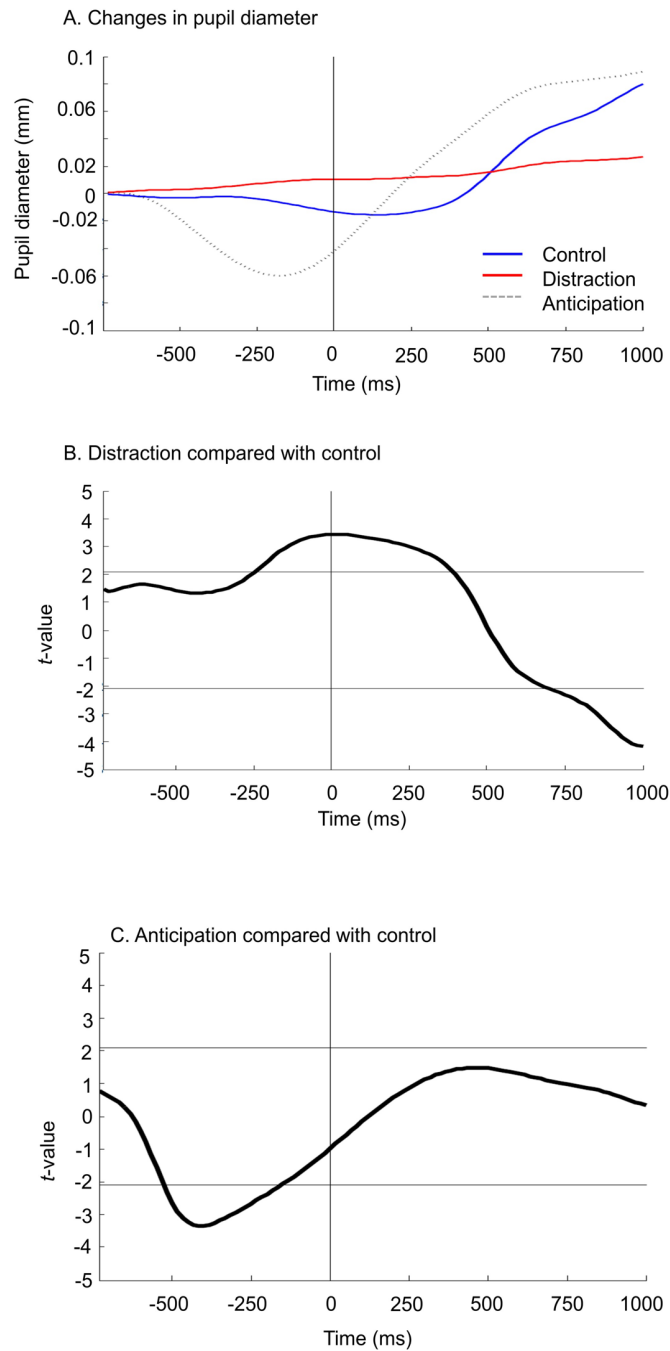
(A) Pain ratings were significantly different between conditions ($p < 0.001$). The Fisher post hoc test revealed that distraction decreased pain compared with the control condition ($p < 0.001$) while anticipation produced no significant effect ($p = 0.6$). (B) Pain-related anxiety ratings were not significantly different between conditions ($p = 0.3$). Individual data are shown as open circles. *** $p < 0.001$ compared with the control condition.

Figure 10 – Nociceptive flexion reflex.



(A) Individual example of the NFR in the three conditions. (B) NFR amplitude was not significantly different between conditions ($p = 0.5$). Individual data are shown as open circles.

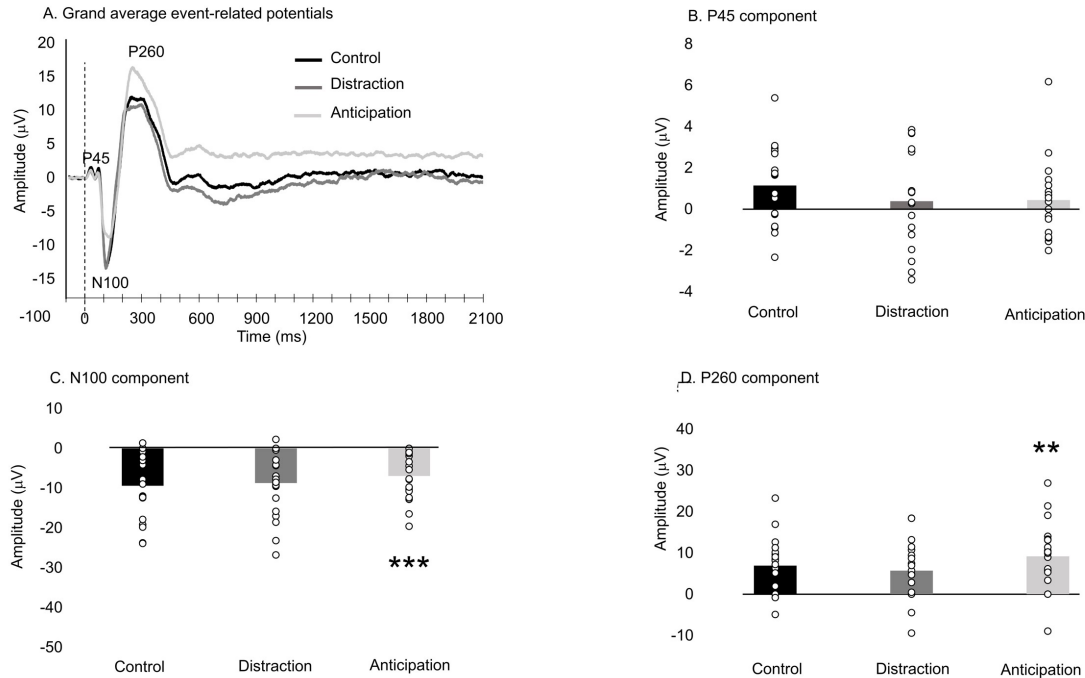
Figure 11 – Pupillometry.



(A) Changes in pupil diameter for the three conditions. The vertical gray line indicated the onset of the painful electrical stimulus. (B and C). Functional t-test between pairs of conditions. Horizontal lines represent the two-tailed critical t -value ($p \leq 0.05$). Verticals gray lines represent the onset of painful electrical stimulus. Pain stimuli produced an increase in pupil diameter between 500 ms and 1000 ms post-stimulus in the control condition, but this response was

abolished by distraction (see Figures 12A-B). Moreover, anticipation produced by the visual cue decreased the pupil diameter and this effect was significantly different compared with the control condition between 500 ms and 200 ms pre-stimulus (Figures 12A and 12C).

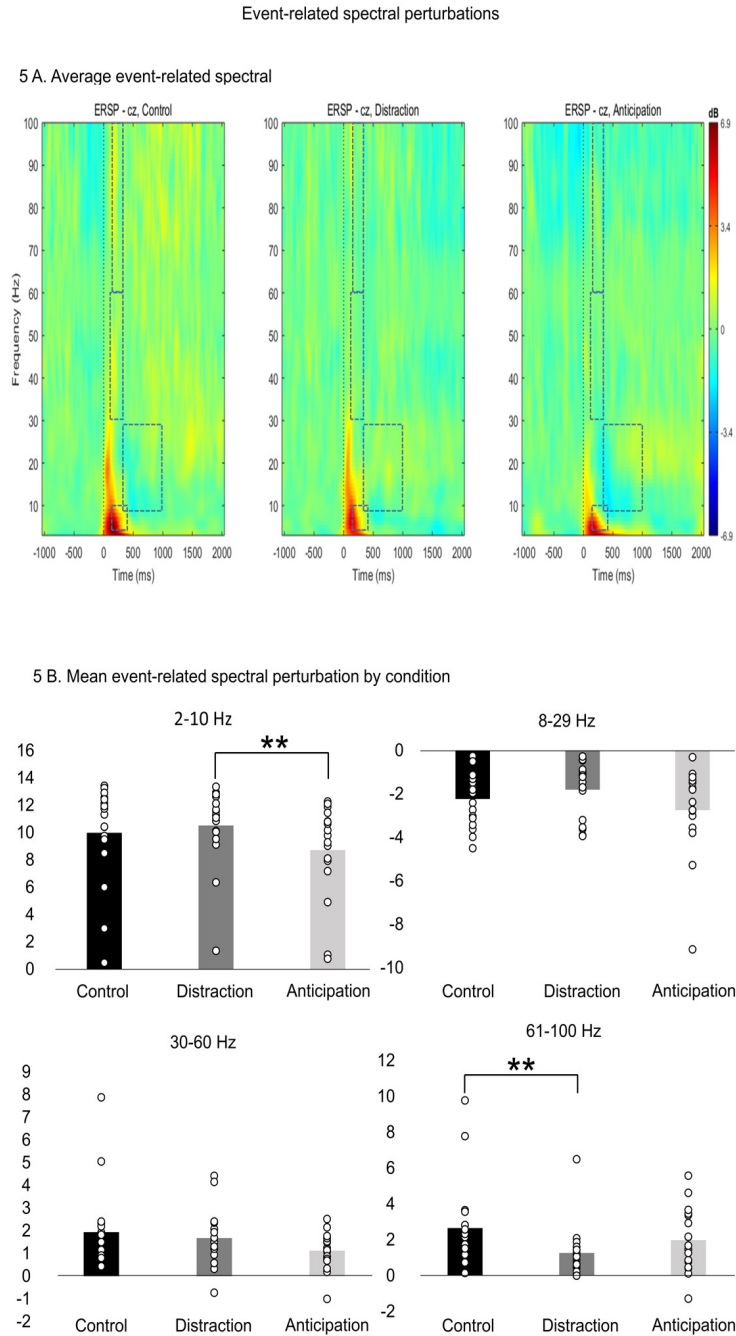
Figure 12 – Event-related potentials.



(A) Grand average event-related potentials time-locked to electrical stimulation, recorded at Cz, for the three conditions. The vertical dashed line represents the onset of painful electrical stimulation. (B) P45 mean amplitude (45-55 ms). The P45 amplitude was not significantly different between conditions ($p = 0.4$). (C) N100 mean amplitude (90-120 ms). The N100 amplitude was significantly different between conditions ($p < 0.001$). The Fisher post hoc test revealed that anticipation decreased the N100 amplitude compared with the control condition ($p < 0.001$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.8$). (D) P260 mean amplitude (280-350 ms). The P260 amplitude was significantly different between conditions ($p < 0.001$). The Fisher post hoc test revealed that anticipation increased the P260 amplitude compared with the control condition ($p = 0.002$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.2$).

Individual data are shown as open circles. ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ compared with the control condition.

Figure 13 – Event-related spectral perturbations.



(A) Time-frequency maps at Cz for the three conditions. The regions of interest for each frequency band are represented by the dashed rectangles: 2-10Hz (150-400ms), 8-29 Hz (300-1000ms), 3060 Hz (100-350ms), and 61-100Hz (150-350ms). (B) Comparison of mean power between conditions for each frequency band. For 2-10 Hz oscillations, power was significantly

different between conditions ($p = 0.02$) and the Fisher post hoc test revealed that anticipation decreased the 2-10 Hz oscillation power compared with the control condition ($p = 0.03$), but no significant difference was observed between distraction and the control condition ($p = 0.3$). For 8-29 Hz and 30-60 Hz oscillations, power was not significantly different between conditions ($p = 0.12$ and $p = 0.14$, respectively). For the 61-90 Hz oscillations, power was significantly different between conditions ($p = 0.02$) and the Fisher post hoc test revealed that distraction decreased the 61-90 Hz oscillation power compared with the control condition ($p = 0.004$), but no significant difference was observed between anticipation and the control condition ($p = 0.14$).

	Control	Distraction	Anticipation
Stimulation intensity (mA)			
Pain ratings 0-100)	38.3±18.0	24.1±13.9	37.0±16.1
Pain-related anxiety (0-100)	25.1±23.9	33.3±27.5	25.8±22.6
NFR (t-score)	48.9±7.1	52.3±8.0	48.8±9.4
P45 (45-55 ms)			
Amplitude (µV)	0.7±1.8	0.2±1.9	0.5±1.7
Peak latency (ms)	49.7±7.6	50.7±9.4	48.1±7.3
N100 (90-120 ms)			
Amplitude (µV)	-12.4±6.2	-12.2±6.1	-8.5±4.2
Peak latency (ms)	93.7±11.9	93.1±11.2	98.9±17.4
P260 (280-350 ms)			
Amplitude (µV)	10.3±6.6	9.2±6.6	13.2±6.9
Peak latency (ms)	226.8±44.9	219.7±38.5	229.2±39.9
2-10Hz (dB)	10.0±3.7	10.5±2.9	8.7±3.5
8-29Hz (dB)	-2.2±1.2	-1.8±1.3	-2.7±2.1
30-60Hz (dB)	1.9±1.9	1.7±1.2	1.1±0.8
61-100Hz (dB)	2.7±2.5	1.3±1.5	2.0±1.8

Table 4. Descriptive data (mean ± SD)

This table presents descriptive data across three experimental conditions (Control, Distraction, Anticipation). Measurements include stimulation intensity (mA), subjective pain ratings (0-100), pain-related anxiety (0-100), and NFR (nociceptive flexion reflex) scores (t-scores).

Additionally, electrophysiological responses (P45, N100, and P260 components) are reported for amplitude (µV) and peak latency (ms), as well as spectral power across frequency bands (2-10Hz, 8-29Hz, 30-60Hz, and 61-100Hz) in decibels (dB). The mean and standard deviation (SD) values are provided for each condition.

Article 2 - Disruption of working memory and contralateral delay activity by nociceptive stimuli is modulated by task demands.

Pain 2022 Jul 1;163(7):1335-1345. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002517. Epub 2021 Oct 11.

Alice Wagenaar-Tison^{a,b}, Zoha Deldar^{a,b}, Stéphane Northon^{a,b}, Benoit Brisson^{b,c}, Isabelle Blanchette^{b,d} and Mathieu Piché^{a,b*}

^a Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7. ^b CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7. ^c Department of Psychology, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7. ^d School of Psychology, Université Laval, Québec, QC, Canada, G9A 5H7.

Keywords: Cognition; nociception; CDA; attention; laser evoked potentials.

Abstract

Top-down processes allow the selection and prioritization of information by limiting attentional capture by distractors, and these mechanisms depend on task demands such as working memory (WM) load. However, bottom-up processes give salient stimuli a stronger neuronal representation and provoke attentional capture. The aim of this study was to examine the effect of salient nociceptive stimuli on WM while manipulating task demands. Twenty-one healthy participants performed a change detection task during which they had to determine whether two successive visual arrays were different or the same. Task demands were modulated by manipulating WM load (set size included 2 or 4 objects to recall) and by the correspondence between the two successive visual arrays (change versus no change). Innocuous stimuli (control) or nociceptive stimuli (distractors) were delivered during the delay period between the two visual arrays. Contralateral delay activity (CDA) and laser-evoked potentials (LEP) were recorded to examine neural markers of visual WM and nociceptive processes. Nociceptive stimuli decreased WM performance depending on task demands (all $P < 0.05$). Moreover, compared with control stimuli, nociceptive stimuli abolished the increase in CDA amplitude for set size 4 versus set size

2 ($P=0.04$). Consistent with these results, LEP amplitude was not decreased when task demands were high ($P=0.5$). These findings indicate that WM may shield cognition from nociceptive stimuli, but nociceptive stimuli disrupt WM and alter task performance when cognitive resources become insufficient to process all task-relevant information.

1. Introduction

Nociceptive stimuli may evoke pain, an unpleasant sensory and emotional experience (Provencher et al., 2021). Previous studies have shown reciprocal interactions between pain and cognition (Legrain et al., 2011; Theeuwes, 2010; Van Damme et al., 2010; Van Ryckeghem, Crombez, 2018), which may lead to pain inhibition or altered cognitive performance depending on the relative signal strength of the competing nociceptive and task-related stimuli. Indeed, nociceptive and cognitive processes compete for shared resources (Deldar et al., 2021; Legrain et al., 2011; Spronk et al., 2012).

Nociceptive processes and pain can be inhibited by the execution of a cognitive task that is sufficiently demanding and that engages working memory (WM) (Deldar et al., 2021; Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2013; Legrain et al., 2011; Theeuwes, 2010; Van Ryckeghem, 2013).

Allocating cognitive resources to task-relevant information leaves less resources available to process nociceptive stimuli (Deldar et al., 2021; Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2013; Legrain et al., 2011; Theeuwes, 2010; Van Ryckeghem, 2013). Conversely, increased allocation of resources to process nociceptive stimuli, when pain-related goals are prioritized (Perchet et al., 2008; Unsworth et al., 2015), leaves less resources available for the cognitive tasks (Crombez et al., 2013; Eccleston & Crombez, 2007; Van Damme et al., 2010; Van Ryckeghem & Crombez 2018; Van Ryckeghem et al., 2012).

The competition between nociceptive and task-related stimuli can be viewed from the perspective of limited attentional capacity theories, which posit that conscious processing of all information would overload the cognitive system (Awh et al., 2012; Broadbent, 1958; Duncan & Humphreys 1989; Egeth & Yantis, 1997; Hakim et al., 2012; Kahneman, 1973; Kahneman,

Treismanm 1984; Peters et al., 2000; Van Ryckeghem & Crombez 2018). Task demands may modulate this effect (Deldar et al., 2021; Legrain et al., 2005; Legrain et al.,2011). More demanding tasks leave less resources available for nociceptive processes (Gisele et al., 2015; Legrain et al., 2005; Legrain et al.,2011; Rajaet al., 2020; Theeuwes, 2010). However, a recent study indicates that pain is inhibited by WM engagement only to a certain point, after which additional WM load does not increase pain inhibition (Deldar et al., 2021). According to an alternative account, cognitive resources are allocated to stimuli that are relevant to current goals, for instance on ongoing cognitive task (Van Damme et al., 2010). Because nociceptive stimuli are relevant to general motives, they may interrupt allocation of resources to current goals, despite goal shielding mechanisms that promote current goals (Van Damme et al., 2010). This goalshielding mechanism may be less efficient when task demands are high.

Both the limited capacity and the motivational account suggests that the interaction between nociception and cognition is modulated by task demands. When task demands are high, the allocation of cognitive resources to process salient nociceptive stimuli may alter the performance of a cognitive task, despite prioritization of the task. However, the mechanism by which this may occur remains unclear.

WM is a component of cognition that involves temporary, active maintenance of information (Baddeley, 2012; Baddeley & Hitch 1974; Engle et al., 1999; Eriksson et al., 2015). In addition to response time and accuracy, visual WM performance can be examined with electroencephalography (EEG) (Adam et al., 2018; Feldmann-Wüstefeld et al., 2018; Fukuda et al., 2015; Hakim, et al. 2021; Ikkai et al., 2010; Lorenz & Garcia-Larrea, 2003; Tsukahara et al., 2020). The contralateral delay activity (CDA) is a negative slow wave which increases with the number of objects maintained in visual WM (Lorenz & Garcia-Larrea, 2003; Luria et al. 2016; Vogel & Machizawa, 2004). This increase may be used to index the alteration of WM by nociceptive stimuli.

The aim of this study was to examine the effect of nociceptive stimuli on a visual WM task (change detection). We hypothesized that the load-dependent increase in CDA amplitude would be decreased by nociceptive stimuli. Accordingly, we also hypothesized that the allocation of cognitive resources to nociceptive stimuli would decrease visual WM performance when task demands are high.

2. Methods

2.1 Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of the Université du Québec à Trois-Rivières. All participants gave written informed consent acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received a compensation of \$25 for their travel expenses, time, and commitment.

2.2 Participants

Thirty participants were recruited by advertisements on the campus of the Université du Québec à Trois-Rivières. Participants were included if they were between 18 and 35 years old with normal or corrected-to-normal vision. They were excluded if they reported acute or chronic pain, acute or chronic illness, psychiatric disorders, or had taken any medication or recreational drugs during the two weeks prior to the experiment. Five participants could not complete experimental procedures: three participants showed signs of skin irritation in response to laser stimuli, one participant reported tiredness, and one reported anxiety. Four additional participants were excluded due to technical failures during the EEG recordings. The resulting sample included 21 participants (13 women and 8 men; range 20–33 years old; mean \pm SD: 24 \pm 2.3).

2.3 Experimental protocol

This study relied on a within-subject design. Participants completed a change detection task while receiving innocuous electrical stimuli (control) or nociceptive laser stimuli (distractors) to examine the effects of nociceptive inputs on visual WM performance and brain activity, as recorded with EEG. Participants and experimenters wore safety glasses designed for a 1340 nm wave-length laser for the duration of the experiment. Participants sat comfortably in a chair with both arms on an armrest and their hands in a comfortable and stable pronated position.

Laser pain and tactile detection thresholds were determined using stimuli applied to the right hand. The cognitive task was then explained to participants, and they performed 12 practice trials to become familiar with the task, using the left hand to press keys on a computer keyboard. Participants were instructed to avoid excessive head, body, and eye movements during EEG recordings. The task was then performed and lasted approximately 75 minutes.

2.4 Change detection task

The change detection task was adapted from a previous study (Vogel et al., 2005) and consisted of 960 trials. A nociceptive or control stimulus was applied during each trial. In a randomized order, nociceptive stimuli were applied for 240 trials and control stimuli were applied for 720 trials. Trials with a nociceptive stimulus were always separated by at least one trial with a control stimulus. The task is illustrated in Figure 14. Each trial of 3.2 s began when the participant pressed the space bar. A cue arrow was presented for 200 ms to indicate to which hemifield participants should pay attention, while keeping their gaze on a central fixation cross. Left and right hemifields were equally cued. Subsequently, the memory array containing either 2 or 4 blue rectangles of varying orientations to recall (set size 2 - low WM load; set size 4 - high WM load) was presented for 100 ms (in each hemifield).

Participants were instructed to remember the items in the cued hemifield while ignoring the items in the other hemifield. The minimum distance was 1.7° between the objects and 2.4° between the objects and the fixation cross. The memory array was followed by a retention interval of 900 ms during which participants were instructed to keep their gaze on the central fixation cross and avoid blinking. The nociceptive and control stimuli were delivered at 120 and 200 ms after the retention interval onset (220 and 300 ms after the memory array onset), based on the conduction velocity of nociceptive A-delta fibers and nonnociceptive A- β fibers, respectively. This allowed for the somatosensory/nociceptive to interact with visual processes during the retention interval, around 500 ms after the memory array onset. The test array (with change or no change) was then presented for a 2000 ms period during which participants provided their answer (change or no change) as quickly and as accurately as possible by pressing a key with the left index finger to respond “change” and a key with the middle finger to respond

“no change”. The inter-trial interval was selfpaced, allowing participants to blink, move their eyes, and take pauses as needed.

When the test array differed from the memory array, one of the rectangles had a different orientation. Processing these change trials involves additional cognitive processes and increases task demands compared with no change (Hyun et al., 2009). Although attention is directed automatically and quickly to a changed item, this initial change detection is followed by a second comparison process necessary to confirm that the change indeed occurred (Hyun et al., 2009). During this limited-capacity process, the test array is compared with the representation of the initial array in VWM and this leads to longer response time. Moreover, change trials are associated with decreased accuracy (Hyun et al., 2009). Thus, both RT and accuracy effects increase with load (set size).

2.5 Nociceptive laser stimulation

Nociceptive stimuli were produced by laser heat pulses using an infrared neodymium yttrium aluminum perovskite laser (Nd:YAP, DEKA 1340; Electronical Engineering, Florence, Italy). The laser beam was transmitted through a 10 m fiber-optic cable. Laser pulse duration was set at 4 ms and the diameter at 5 mm (15.7 mm² area). Based on safety recommendations for repeated laser stimuli (Luria et al., 2016), the maximum fluence limit should be set at 20 J/cm², which corresponds to a 3.9 J upper limit for a 5 mm laser beam diameter. The laser was triggered externally using a stimulus presentation software (E-Prime2; Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA). The in-built helium–neon laser was used for aiming purposes. Stimuli were applied in the territory of the superficial right dorsal ulnar nerve. To avoid stimulating the same area more than once per block, tiny ink marks were drawn on the dorsum of the hand as a guide.

Laser stimulation intensity was adjusted to evoke pain perception. To determine the pain threshold, participants were instructed to focus on the pinprick sensation and to report pain intensity verbally, using a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 100 (worst pain imaginable) (Mertes et al., 2016; Northon et al., 2021; Posner & Petersen, 1990). Energy output started at the lowest possible level (0.5 J) and increased sequentially by 0.25 J increments until pain was reported, up to the 3.9 J upper limit. The energy at which pain was first reported was

repeated 3 times to obtain a reliable pain threshold. To induce a clearly painful pinprick sensation, the energy was then adjusted to 2 increments (0.5 J) over the pain threshold (mean \pm SD: 1.92 J \pm 0.60 J). The upper limit was not reached for any participant, and the maximum energy delivered was 2.75 J. The participant was then familiarized with the selected stimulus intensity using a sequence of 3 consecutive stimuli with an interstimulus interval of 5 seconds, and was asked to confirm that nociceptive laser stimuli evoked pain (mean \pm SD: 40.2 \pm 18.2). All participants reported pain in response to nociceptive laser stimuli throughout the entirety of the experiment.

2.6 Innocuous stimuli (control)

Transcutaneous electrical stimulation was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) and was applied in the innervation territory of the right dorsal ulnar nerve using a pair of custom-made surface electrodes (1 cm²) separated by 2 cm. The stimulation consisted of a 1 ms pulse at 1.5 times the detection threshold (mean \pm SD: 1.7 mA \pm 0.6 mA), which evoked a light tactile sensation. The device was triggered externally using a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA).

2.7 Electroencephalographic recordings

EEG was recorded using a 64-channel TruScan RE system (Deymed Diagnostic, Hronov, Czech Republic) with 64 electrodes mounted according to the International 10-20 system. Electrodes were nose-referenced, and the ground was set at FPz. Signals were band-pass filtered (0.1 to 100 Hz) and sampled at 1000 Hz. Eye movements and blinks were recorded using electrooculography (EOG) with electrodes placed at the suborbital ridge and lateral to the external ocular canthus. Electrode impedance was kept below 10 k Ω .

2.8 Contralateral delay activity

EEG signals were analyzed offline using EEGLAB v.13.5.4b (Delorme & Makeig, 2004). After applying a 0.16–35 Hz finite impulse response (FIR) band-pass filter and re-referencing the signal to the common average, data were segmented into epochs extending from -200 ms to +1100 ms relative to the memory array onset. It should be noted that high-pass cut-off frequencies used in CDA studies vary from DC to 0.5 Hz (Adam et al., 2018; Feldmann-Wüstefeld, 2018; McDonald, 2014). In the present study, we used the lowest available cut-off frequency on the acquisition system (0.16 Hz), within this range of frequencies. Epochs were baseline corrected using the -200 ms to 0 ms window. Each trial was inspected visually to reject trials during which the task could not be performed, including trials with excessive eye movements (HEOG signal exceeding 50 μ V or -50 μ V), eye blinks, or in which the participant attended the wrong hemifield during the time window from the cue to the memory array presentation. This led to the rejection of a mean \pm SD of 69.5 ± 42.6 trials out of 960 trials. An Infomax independent component analysis (ICA) was then applied using the in-built EEGLAB function Runica to identify and remove components associated with noise (e.g., eye movements and blinks, and cardiac and muscle artifacts). The CDA amplitude was calculated for trials with a correct response as the difference between the mean amplitude for the contralateral and ipsilateral cued side activity from the PO7 and PO8 electrodes in a 500-800 ms time window following the onset of the memory array, similarly to previous studies (Berggren & Eimer, 2016; Hakim et al., 2019; Ikkai et al., 2010; McDonald, 2014; Vogel et al., 2005). Although the CDA onset was around 300 ms, the CDA analysis time window was determined to account for the A- β and A- δ fibers' conduction velocity and the latency of their corresponding event-related cortical responses, in order to maximize the detection of an interaction between somatosensory/nociceptive stimuli and visual WM (Deldar et al., 2021; Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018; Legrain et al., 2013).

The number of trials with a control stimulus was three times greater than that of trials with a nociceptive stimulus. This was necessary to keep nociceptive stimuli unpredictable and salient and to prevent habituation. To avoid the bias of trial number difference when comparing CDA amplitude between conditions, the number of trials with a control stimulus was matched to the number of trials with a nociceptive stimulus. To avoid a selection bias, trials with a control

stimulus were randomly selected for analysis, using EEGLAB. Two sets of random control stimuli were used to repeat the analysis and confirm the stability of the results. Thus, any difference between conditions cannot be explained by a difference in the number of trials.

2.9 Laser-evoked potentials

Laser-evoked potentials (LEPs) were analyzed offline using EEGLAB v.13.5.4b (Delorme & Makeig 2004). After applying a 0.5–30 Hz finite impulse response (FIR) band-pass filter and rereferencing to the common average, data were segmented into epochs extending from -400 ms to +800 ms relative to stimulus onset. Epochs were baseline corrected using the -400 to -200 ms window and then visually inspected to reject those most likely to contain artifacts (amplitude value exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$). The -400 to -200 ms baseline window was selected instead of the -200 to 0 ms window, which was contaminated by visual evoked potentials. Next, an Infomax independent component analysis (ICA) was applied using the in-built EEGLAB function Runica to identify and remove components associated with noise (e.g., eye movements and blinks, and cardiac and muscle artifacts). Finally, average waveforms were computed for each participant in order to obtain the N2 and P2 components (Hu et al., 2014; Jankovski et al., 2013; Northon et al., 2019; Romero et al., 2013). The N2 was defined as the first major negative deflection occurring between 170 and 350 ms with a maximum amplitude at the vertex (Cz), and the P2 was defined as the first major positive deflection occurring between 280 and 500 ms with a maximum amplitude at the vertex (Cz). The N2 and P2 components evoked by nociceptive laser stimuli are sensitive to cognitive processes. Pain-related goals result in increased N2 and P2 amplitude, while WM engagement into a cognitive task results in reduced N2 and P2 amplitude (Legrain et al., 2005; 2009). In the present study, N2 and P2 amplitudes were used as secondary variables to confirm the lack of inhibition (reduced amplitude) when nociceptive stimuli disrupted WM.

2.10 Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using Statistica v13.1 (Dell Inc., Tulsa, OK, USA). All results are expressed as mean \pm SD. Statistical threshold was set at $P \leq 0.05$. Data distribution was assessed for normality with the Kolmogorov-Smirnov test, and the data were transformed if the normality assumption was not met, in order to obtain normal distributions. Accuracy values were transformed with the $2 \cdot \text{ArcSin}(\sqrt{x})$ function (McCollough et al., 2007). Accuracy and response times were compared between conditions using repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with 3 within-subject factors: change (change versus no change), load (set size 2 versus set size 4), and stimulus type (nociceptive vs innocuous control). Mean CDA amplitude was compared between conditions using a repeated measures ANOVA with 2 within-subject factors: load (set size 2 versus set size 4) and stimulus type (nociceptive vs innocuous control). N2 and P2 peak amplitude were compared between set sizes 2 and 4 with paired t-tests. For ANOVAs, effect sizes are reported based on partial eta-squared (η^2_p). The standardized effect size (d_z) and the minimal detectable effect (MDE) are also reported for the planned contrasts.

3. Results

3.1 Working memory performance

Response times and accuracy values are reported in Table 4 and presented in Figures 15 and 3. Response time was significantly increased by load (main effect: $F_{1,20} = 164.7$, $P < 0.001$, $\eta^2_p = 0.89$), by the change between the two visual arrays (main effect: $F_{1,20} = 18.9$, $P < 0.001$, $\eta^2_p = 0.49$), and by nociceptive stimuli (main effect: $F_{1,20} = 10.5$, $P = 0.004$, $\eta^2_p = 0.34$). Moreover, compared with control stimuli, nociceptive stimuli increased response time in the low load condition (set size 2) when a change occurred between the two visual arrays compared with no change, and this effect was significantly different compared with the corresponding changes in the high load condition (set size 4) (interaction: $F_{1,20} = 9.3$, $P = 0.006$, $\eta^2_p = 0.32$). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that nociceptive stimuli increased the response time compared with the control stimuli in the low load condition (set size 2) when a change occurred between the two visual arrays ($MD \pm SD$: 43.8 ± 47.9 , $P = 0.002$, d_z : 0.87; MDE: 0.77).

Nociceptive stimuli also increased the response time compared with control stimuli in the high load condition (set size 4) when no change occurred between the two visual arrays ($MD \pm SD$: 70.1 ± 55.2 , $P < 0.001$; dz : 1.29; MDE : 0.17). In the least demanding task (i.e., in the low load condition (set size 2) when no change occurred between the two visual arrays), nociceptive stimuli did not increase response time ($MD \pm SD$: 29.2 ± 66.5 , $P = .2$; dz : 0.44; MDE : 0.19). In the most demanding task (i.e., in the high load condition (set size 4) when a change occurred between the two visual arrays), nociceptive stimuli did not increase response time ($MD \pm SD$: 1.1 ± 92.9 , $P = 1.0$; dz : 0.01; MDE : 0.53).

Response accuracy was significantly decreased by load (main effect: $F_{1,20} = 98.6$, $P < 0.001$, $\eta^2p = 0.83$) and by the change between the two visual arrays (main effect: $F_{1,20} = 128.6$, $P < 0.001$, $\eta^2p = 0.87$) but not by nociceptive stimuli (main effects: $F_{1,20} = 2.0$, $P = 0.17$, $\eta^2p = 0.09$). However, similarly to response time, nociceptive stimuli decreased response accuracy in the low load condition (set size 2) when a change occurred between the two visual arrays compared with no change, and this effect was significantly different compared with the corresponding changes in the high load condition (set size 4) (interaction: $F_{1,20} = 4.4$, $P = 0.048$, $\eta^2p = 0.18$; dz : 0.54; MDE : 0.53). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed no other effect (all $P > 0.1$).

In summary, based on response time and accuracy, task demands increased between tasks in the following order: set size 2 with no change between the two visual arrays, set size 4 with no change between the two visual arrays, set size 2 with a change between the two visual arrays, and set size 4 with a change between visual arrays. The results indicate that nociceptive stimuli disrupted WM depending on task demands, with more impact at intermediate levels.

3.2 Contralateral delay activity

Grand average waveforms for the CDA are presented in Figure 17. CDA amplitude is reported in Table 5 and presented in Figure 18. To avoid the bias of trial number difference when comparing CDA amplitude between conditions, the number of trials with a control stimulus was matched to the number of trials with a nociceptive stimulus. To avoid a selection bias, trials with a control stimulus were randomly selected for analysis. To confirm the stability of the results,

two sets of random stimuli were used in separate analyses. Overall, the mean amplitude of the CDA was not significantly modulated by load (set size 2 versus 4) (main effect: $F_{1,20} = 0.5$, $P = 0.48$, $\eta^2p = 0.03$) or by nociceptive stimuli (main effect: $F_{1,20} = 0.1$, $P = 0.8$, $\eta^2p < 0.01$) for the first set of random stimuli. However, the CDA amplitude was affected differently by load for nociceptive versus control stimuli (interaction: $F_{1,20} = 5.5$, $P = 0.03$, $\eta^2p = 0.22$). Bonferroni corrected planned contrasts revealed that, as expected, the CDA amplitude was increased by load when a control stimulus was delivered ($MD \pm SD$: 0.5 ± 1 , $P = 0.04$; dz : 0.43; MDE : 0.32), but this effect was abolished by nociceptive stimuli ($MD \pm SD$: 0.4 ± 1.3 , $P = .4$; dz : 0.34; MDE : 0.56).

Similar effects were observed for the second analysis with another random set of control stimuli, where the mean amplitude of the CDA was not significantly modulated by load (set size 2 versus 4) (main effect: $F_{1,20} = 0.8$, $P = 0.38$, $\eta^2p = 0.04$) or by nociceptive stimuli (main effect: $F_{1,20} = 0.01$, $P = 0.9$, $\eta^2p < 0.01$). Again, the CDA amplitude was affected differently by load for nociceptive versus control stimuli (interaction: $F_{1,20} = 8.1$, $P = 0.01$, $\eta^2p = 0.29$). Bonferroni corrected planned contrasts also revealed that the CDA amplitude was increased by load when a control stimulus was delivered ($MD \pm SD$: 0.7 ± 1.3 , $P = 0.03$; dz : 0.59; MDE : 0.53), but this effect was abolished by nociceptive stimuli ($MD \pm SD$: 0.4 ± 1.3 , $P = 0.4$; dz : 0.28; MDE : 0.56).

To explore other effects with no a priori hypothesis, including the apparent increase in CDA amplitude as a result of the nociceptive stimulation compared with the control stimulation in set size 2, the Tukey honestly significant difference test was used. The results revealed no other significant effect for either analysis (either sets of randomly selected control stimuli).

In a secondary analysis, we examined the interaction of load and pain while considering the change between visual arrays, with the idea that the load x pain interaction should not be affected by change since the CDA is measured before the presentation of the second visual array. Indeed, the CDA amplitude was affected differently by load for nociceptive versus control stimuli (interaction: $F_{1,20} = 4.9$, $P = 0.04$, $\eta^2p = 0.20$), but this effect was not affected by the change between visual arrays (interaction: $F_{1,20} = 0.7$, $P = 0.4$, $\eta^2p = 0.03$).

3.3 Laser-evoked potentials

Grand average waveforms for the N2 and P2 at Cz are presented in Figure 19. N2 and P2 peak amplitude and latency are reported in Table 6 and presented in Figure 20. The N2 and P2 peak amplitude was not significantly modulated by load ($MD \pm SD$: 0.1 ± 0.9 , $t(20) = 0.7$, $P = 0.5$; dz : 0.17; MDE: 0.68 and $MD \pm SD$: 0.2 ± 1 , $t(20) = 0.8$, $P = 0.5$; dz : 0.16; MDE: 0.68, respectively). Likewise, N2 and P2 peak latency was not significantly modulated by load ($MD \pm SD$: 0.2 ± 49.6 , $t(20) = 0.02$, $P = 0.99$; dz : 0.01; MDE: 1.1 and $MD \pm SD$: 8.1 ± 38.8 , $t(20) = 0.95$, $P = 0.35$; dz : 0.21; MDE: 0.60, respectively). This indicates that the balance between bottom-up and top-down processing of nociceptive stimuli led to comparable LEP amplitude between low and high WM load conditions. It also suggests that nociceptive stimuli captured attention equally in low and high WM load conditions.

4. Discussion

4.1 Reduction of working memory performance by nociceptive stimuli

In the present study, task demands were varied by manipulating WM load (set size 2 versus set size 4) and the content of visual arrays (change versus no change between the two visual arrays). The effect of nociceptive stimuli on WM performance seems to follow an inverted function with maximal effect when cognitive requirements are at intermediate levels (low load, change trial; high load, no change), and no effect when cognitive requirements are very low (low load, no change) or very high (high load, change).

The results at the intermediate levels are consistent with previous studies in which participants directed attention towards nociceptive stimuli even when nociceptive stimuli were irrelevant to the task-related goal (Legrain et al., 2009; Legrain et al., 2002; Perchet et al., 2008; Ronga et al., 2013; Van Damme et al., 2015; 2002). The results are also consistent with the motivational account model of attention to pain, which predicts that pain, as a general motive, captures attention during the pursuit of a current goal unrelated to pain (Crombez et al., 2013;

Eccleston & Crombez, 2007; Van Damme et al., 2010; Van Ryckeghem & Crombez, 2018; Van Ryckeghem et al., 2012).

By contrast, nociceptive stimuli did not disrupt WM in the least demanding condition, consistent with previous studies showing that attention and WM are not affected by painful stimuli when task demands are low (Deldar et al., 2021; Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018). In the most demanding conditions, nociceptive stimuli also did not disrupt WM. Based on the limited-capacity account, this likely occurred because task demands were already too high (response accuracy of 49.8%, slightly below chance level), and cognitive resources were insufficient to process task-relevant information. A related explanation, based on the motivational account, would suggest that goal-shielding mechanisms, necessary to maintain attention towards current goals, were less efficient under these conditions. Indeed, allocating attention to task relevant information depends on task demands (Deldar et al., 2021; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2011). Moreover, cognitive resources are limited when attention is captured by nociceptive stimuli (Gisele, et al., 2015; Legrain et al., 2005; Legrain et al., 2011; Raja et al., 2020; Theeuwes, 2010). A recent study has shown that pain as a distractor can be inhibited by WM engagement and that increasing WM load increases this effect, although only to a certain threshold (Deldar et al., 2021). Thus, we propose that in the present study, in conditions where task demands were above a certain threshold, cognitive resources became insufficient to process all information (nociceptive and task-related stimuli) and WM performance decreased. Below that threshold, cognitive resources were sufficient to process information from both the nociceptive stimulus and the task, and WM performance was unaffected. Altogether, these behavioral results explain differences between studies concerning the interaction between pain and cognition.

4.2 Disruption of brain activity related to working memory by nociceptive stimuli

The CDA amplitude was increased by WM load (set size 4 versus set size 2) when control stimuli were delivered. This is consistent with the specific increase in CDA amplitude with the number of objects encoded and maintained in visual WM (Ikkai et al., 2010; Jost et al., 2011; Lee et al., 2010; Lorenz & Garcia-Larrea, 2003; Luck & Vogel, 2013; Madden et al.,

2016; Vogel & Machizawa, 2004). By contrast, the increase in CDA amplitude from set size 2 to set size 4 did not occur when nociceptive stimuli were delivered. This suggests that nociceptive stimuli occurring during the delay period disrupted the maintenance of information in WM when 4 objects were presented. Previous studies have shown that a sudden onset of task irrelevant but salient information captures attention (Feldmann-Wüstefeld et al., 2015; Franconeri & Simons, 2003; Tabry et al., 2020; Yantis & Jonides, 1984) and negatively impacts ongoing WM representations (Bisley & Goldberg, 2010; Hakim et al., 2019; 2021; van Moorselaar et al., 2015). The present results suggest that attentional capture by nociceptive stimuli disrupts WM and that this disruption is reflected in decreased CDA amplitude. Consistent with this interpretation, LEP amplitude was not decreased for set size 4 versus set size 2, in contrast to what is expected during engagement of WM in a task unrelated to pain, especially with higher WM load (Deldar et al., 2021). It should be noted that the effect of nociceptive stimuli on WM and the CDA may be produced by other intense or salient stimuli (e.g. intense auditory stimulus) and may not be specific to pain. It has been reported that both painful and nonpainful stimuli may interrupt cognitive activity (Gatzounis et al., 2018).

Another interpretation is that attentional capture by nociceptive stimuli was equivalent between set size 4 and set size 2 (no difference in LEP amplitude) and that a similar amount of cognitive resources was allocated to process nociceptive stimuli in both conditions. However, because WM load was higher in the set size 4, cognitive resources became insufficient to process all task-relevant information and WM performance decreased.

Notably, the CDA and its amplitude are calculated for trials with correct responses. The present results therefore suggest that despite the decrease in CDA amplitude, participants could still provide correct responses. The decreased CDA amplitude may reflect the maintenance of partial information, especially in the condition with set size 4 and no change between the two visual arrays, where response accuracy was 83.7%. Based on the comparable CDA amplitude between set size 2 and set size 4 with nociceptive stimuli, we could speculate that 2 of the 4 objects may have been maintained in WM and that this was sufficient to provide a correct response in most trials. However, providing a correct response with the same partial information may be more difficult when a change occurs between the two visual arrays. This is consistent with the lack of a significant difference in CDA amplitude between trials with a change and trials with no change, and with the lower response accuracy of 49.8 % for the set size 4 with

nociceptive stimuli condition. Thus, we propose that some of the correct responses may have been correct only by chance or due to a response bias, especially in the condition with set size 4 and a change between the visual array, in which response accuracy was just below chance level.

Another possibility to consider is that attentional control may modulate the CDA (Spence et al., 2004). Attentional control plays a crucial role in selecting and maintaining information in WM (Hakim et al., 2021), akin with the idea of goal shielding promoted by motivational theories (Van Damme et al., 2010). Thus, the CDA may reflect more than just the number of objects maintained in WM, and a decrease in CDA amplitude may result from decreased attentional control. Attentional control is also affected by task demands and stimulus saliency during active maintenance of information in WM (Burgoyne & Engle, 2020; Draheim et al., 2021; Spence et al., 2004; Torta et al., 2017). The specific relative effects of the amount of information and attentional control remain to be investigated in future studies.

4.3 Limitations and future directions

In the present study, the effects of painful laser stimuli were compared with the effects of nonpainful electrical stimuli (control) as in previous studies (Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018; Legrain et al., 2005). Although the nonpainful electrical stimulus controls for somatosensory activation, it could be argued that some aspects of the painful stimulus were not matched. For instance, the intensity of nociceptive stimuli must be high enough to activate high-threshold receptors (nociceptors) and to evoke pain. Moreover, painful stimuli are intrinsically salient and capture attention (Legrain et al., 2005; Van Damme et al., 2010), which is not the case of nonpainful stimuli. Furthermore, novelty was different between the painful and nonpainful stimuli; to prevent habituation, more nonpainful than painful stimuli were delivered (Deldar et al., 2019; Deldar et al., 2018; Legrain et al., 2005). Although this was necessary for the purpose of the experiment, the impact of these different factors should be addressed in future studies. In addition, although the slight difference in stimulus duration (2 ms vs 4 ms) is unlikely to explain the present results, it would be possible to match duration for all stimuli. Painful stimuli could be compared with intense auditory stimuli matched for salience and novelty. Indeed, the effects of painful stimuli on WM and the CDA may be produced by other intense,

salient and novel stimuli and may not be specific to pain. This is consistent with a previous report showing that painful and intense nonpainful stimuli that interrupt a cognitive task both alter the resumption of the task (Gatzounis et al., 2018). In that study, the goal was to examine the effect of task interruptions resulting from painful and nonpainful stimuli, and not of the stimuli themselves. Hence, more research is necessary to determine whether the impact of pain on WM is specific or shared with other intense sensory stimuli.

Another potential limitation is that response bias may contribute to observed differences in behavioural response to change and no change conditions for the behavioral results. However, this cannot explain the difference between nociceptive and tactile stimuli (Hyun et al., 2009). Another factor that may have affected RT is that the response keys were not counterbalanced for change and no change conditions, implicating possible motor effects. However, the main comparisons and the most relevant effects are between nociceptive and tactile stimuli in the different conditions, for which the motor responses were consistently produced with the index and middle fingers. Moreover, the electrophysiological data reflect processing that occurs before the motor response. Lastly, the sample size was limited to 21 participants so the present results should be reproduced in future studies.

5. Conclusion

In summary, the present study shows that WM may shield cognition from nociception, but nociception disrupts WM when cognitive resources become insufficient to process information from nociception and the task. This warrants future studies to examine the modulation of the interaction between pain and cognition by WM and attentional control capacity, as well as cognitive effort.

Availability of data and materials

The dataset supporting the conclusions of this article is available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

This project was funded by the Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologie, the Canadian Foundation for Innovation (#33731), and the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (#06659). The contribution of Stéphane Northon was supported by the FRQNT. The contribution of Mathieu Piché was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS).

Author contributions

AWT and MP contributed to all aspects of the study. ZD contributed to data collection, analyses, and interpretation, as well as manuscript writing. SN contributed to data analyses and interpretation. IB and BB contributed to the experimental design, data interpretation, and manuscript writing. IB, BB, and MP obtained funding for the study. All authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors report no financial or other relationships that may lead to a conflict of interest. This study was not preregistered. The analyses presented in this manuscript were based on a priori hypotheses. Exploratory analyses are indicated as such.

References

- Adam KC, Robison MK, Vogel EK. (2018). Contralateral delay activity tracks fluctuations in working memory performance. *Journal of Cognitive Neuroscience* 30(9):1229-1240.
- Awh ES, Belopolsky AV, Theeuwes J. (2012). Top-down versus bottom-up attentional control: A failed theoretical dichotomy. *Trends in Cognitive Sciences* 16(8):437-443.
- Baddeley A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies, Vol. 63. *palo alto: annual reviews*, pp. 1-29.
- Baddeley A, Hitch G. (1974). Working memory. In: GH Bower, editor. *Psychology of Learning and Motivation*, Vol. 8: Academic Press. pp. 47-89.
- Berggren N, Eimer M. (2016). Does contralateral delay activity reflect working memory storage or the current focus of spatial attention within visual working memory? *Journal of cognitive neuroscience* 28(12):2003-2020.
- Bisley JW, Goldberg ME. (2010). Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual review of neuroscience* 33:1-21.
- Broadbent DE. (1958). Perception and communication. New York: Pergamon.
- Burgoyne AP, Engle RW. (2020) Attention control: A cornerstone of higher-order cognition. *Current Directions in Psychological Science* 0963721420969371.
- Crombez G, Van Ryckeghem DM, Eccleston C, Van Damme S. (2013). Attentional bias to pain related information: a meta-analysis. *Pain* 154(4):497-510.
- Deldar Z, Blanchette I, Piche M. (2021) Reduction of pain and spinal nociceptive transmission by working memory is load dependant. *The journal of pain*. 22(7):797-805.
- Deldar Z, Rustamov N, Blanchette I, Piche M. (2019). Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience research* 148:19-27.
- Deldar Z, Rustamov N, Bois S, Blanchette I, Piche M. (2018). Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The journal of physiological sciences* 68(6):825-836.
- Delorme A, Makeig S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 134:9-21.

- Draheim C, Tsukahara JS, Martin JD, Mashburn CA, Engle RW. (2021). A toolbox approach to improving the measurement of attention control. *Journal of experimental psychology General* 150(2):242-275.
- Duncan J, Humphreys GW. (1989). Visual search and stimulus similarity. *Psychological review* 96(3):433.
- Eccleston C, Crombez G. (2007). Worry and chronic pain: a misdirected problem solving model. *Pain* 132(3):233-236.
- Egeth HE, Yantis S. (1997). Visual attention: control, representation, and time course. *Annual review of psychology* 48(1):269-297.
- Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *Journal of experimental psychology General* 128(3):309-331.
- Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergström F, Nyberg L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron* 88(1):33-46.
- Feldmann-Wüstefeld T, Uengoer M, Schubö A. (2015). You see what you have learned. Evidence for an interrelation of associative learning and visual selective attention. *Psychophysiology* 52(11):1483-1497.
- Feldmann-Wüstefeld T, Vogel EK, Awh E. (2018). Contralateral delay activity indexes working memory storage, not the current focus of spatial attention. *Journal of cognitive neuroscience* 30(8):1185-1196.
- Franconeri SL, Simons DJ. (2003). Moving and looming stimuli capture attention. *Perception & psychophysics* 65(7):999-1010.
- Fukuda K, Woodman GF, Vogel EK. (2015). Individual differences in visual working memory capacity: Contributions of attentional control to storage. *Mechanisms of sensory working memory: Attention and performance XXV* 105.
- Gatzounis R, Schrooten MGS, Crombez G, Vlaeyen JWS. (2018). Activity interruptions by pain impair activity resumption, but not more than activity interruptions by other stimuli: an experimental investigation. *Pain* 159(2):351-358.
- Pickering G., Gibson, S. (2015). Pain, emotion and cognition: A Complex Nexus. Springer:3-16.

- Hakim N, Adam KCS, Gunseli E, Awh E, Vogel EK. (2019). Dissecting the neural focus of attention reveals distinct processes for spatial attention and object-based storage in visual working memory. *Psychological science* 30(4):526-540.
- Hakim N, Feldmann-Wustefeld T, Awh E, Vogel EK. (2021). Controlling the flow of distracting information in working memory. *Cerebral cortex* 31(7):3323-3337.
- Hu L, Cai MM, Xiao P, Luo F, Iannetti GD. (2014). Human brain responses to concomitant stimulation of A-delta and C nociceptors. *The Journal of neuroscience*, 34(34):11439-11451.
- Hyun JS, Woodman GF, Vogel EK, Hollingworth A, Luck SJ. (2009). The comparison of visual working memory representations with perceptual inputs. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance* 35(4):1140-1160.
- Ikkai A, McCollough AW, Vogel EK. (2010). Contralateral delay activity provides a neural measure of the number of representations in visual working memory. *Journal of neurophysiology* 103(4):1963-1968.
- Jankovski A, Plaghki L, Mouraux A. (2013). Reliable EEG responses to the selective activation of C-fibre afferents using a temperature-controlled infrared laser stimulator in conjunction with an adaptive staircase algorithm. *Pain*, 154(9):1578-1587.
- Jost K, Bryck RL, Vogel EK, Mayr U. (2011). Are old adults just like low working memory young adults? Filtering efficiency and age differences in visual working memory. *Cereb Cortex* 21(5):1147-1154.
- Kahneman D. (1973). Attention and effort. *The American Journal of Psychology* 88.
- Kahneman D, Treisman A. (1984). Changing views of attention and automaticity. In R. Parasuraman & D.R. Davis (Eds.), *Varieties of attention* (pp. 29-61). Orlando: Academic Press
- Lee EY, Cowan N, Vogel EK, Rolan T, Valle-Inclán F, Hackley SA. (2010). Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain* 133(9):2677-2689.
- Legrain V, Bruyer R, Guerit JM, Plaghki L. (2005). Involuntary orientation of attention to unattended deviant nociceptive stimuli is modulated by concomitant visual task difficulty. Evidence from laser evoked potentials. *Clinical neurophysiology* 116(9):2165-2174.

- Legrain V, Crombez G, Plaghki L, Mouraux A. (2013). Shielding cognition from nociception with working memory. *Cortex* 49(7):1922-1934.
- Legrain V, Crombez G, Verhoeven K, Mouraux A. (2011). The role of working memory in the attentional control of pain. *Pain* 152(2):453-459.
- Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A. (2009). neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 144(3):230-232.
- Legrain V, Guérit, J., Bruyer, R., Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* 99(1):21-39.
- Lorenz J, Garcia-Larrea L. (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Clinical neurophysiology* 33(6):293-301.
- Luck SJ, Vogel EK. (2013). Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends in cognitive sciences* 17(8):391-400.
- Luria R, Balaban H, Awh E, Vogel EK. (2016). The contralateral delay activity as a neural measure of visual working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 62:100-108.
- Madden VJ, Catley MJ, Grabherr L, Mazzola F, Shohag M, Moseley GL. (2016). The effect of repeated laser stimuli to ink-marked skin on skin temperature recommendations for a safe experimental protocol in humans. *PeerJ* 4:e1577.
- McCollough AW, Machizawa MG, Vogel EK. (2007). Electrophysiological measures of maintaining representations in visual working memory. *Cortex* 43(1):77-94.
- McDonald JH. (2014) *Handbook of biological statistics*. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing.
- Mertes C, Wascher E, Schneider D. (2016). From Capture to inhibition: How does irrelevant information influence visual search? Evidence from a spatial cuing paradigm. *Frontiers in human neuroscience* 10:232.
- Northon S, Deldar Z, Piche M. (2021). Cortical interaction of bilateral inputs is similar for noxious and innocuous stimuli but leads to different perceptual effects. *Experimental brain research* 239(9):2803-2819.
- Northon S, Deldar Z, Piché M. (2012) Spinal and cerebral integration of noxious inputs in lefthanded individuals. *Brain topography* 34(5):568-586.

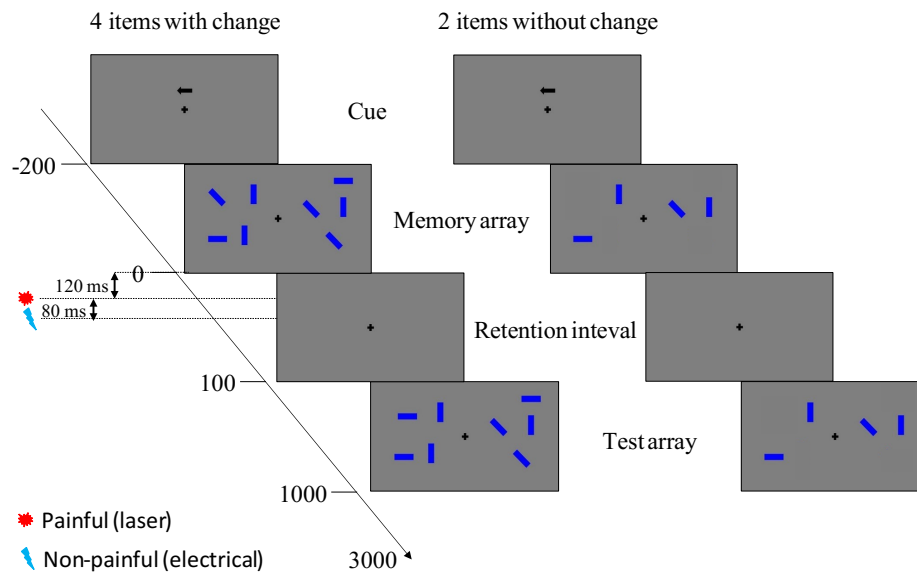
- Northon S, Rustamov N, Piché M. (2019). Cortical integration of bilateral nociceptive signals: when more is less. *Pain* 160(3):724-733.
- Perchet C, Godinho F, Mazza S, Frot M, Legrain V, Magnin M, Garcia-Larrea L. (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO2 or Nd:YAP lasers. *Clinical neurophysiology* 2008;119(11):2615-2622.
- Peters ML, Vlaeyen JW, van Drunen C. (2000). Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain* 86(3):283-292.
- Posner MI, Petersen SE. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience* 13(1):25-42.
- Provencher B, Northon S, Gevers Montoro C, O'Shaughnessy J, Piché M. (2021). Effects of chiropractic spinal manipulation on laser-evoked pain and brain activity. *The journal of physiological sciences* 71(1):20.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Romero YR, Straube T, Nitsch A, Miltner WHR, Weiss T. (2013). Interaction between stimulus intensity and perceptual load in the attentional control of pain. *Pain* 154(1):135-140.
- Ronga I, Valentini E, Mouraux A, Iannetti GD. (2013). Novelty is not enough: laser-evoked potentials are determined by stimulus saliency, not absolute novelty. *Journal of neurophysiology* 109(3):692-701.
- Spence C, McDonald, J., Driver, J. (2004). Exogenous spatial cuing studies of human crossmodal attention and multisensory integration. In: Spence, C., Driver, J. (Eds.), *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford University Press, Oxford, UK 277–320.
- Spornk M, Vogel EK, Jonkman LM. (2012). Electrophysiological evidence for immature processing capacity and filtering in visuospatial working memory in adolescents. *PloS one* 7(8):e42262.

- Tabry V, Vogel TA, Lussier M, Brouillard P, Buhle J, Rainville P, Bherer L, Roy M. (2020). Interindividual predictors of pain inhibition during performance of a competing cognitive task. *Scientific reports* 10(1):21785.
- Theeuwes J. (2010). Top–down and bottom–up control of visual selection. *Acta Psychologica* 135(2):77-99.
- Torta DM, Legrain V, Mouraux A, Valentini E. (2017). Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. *Cortex* 89:120-134.
- Tsukahara JS, Harrison TL, Draheim C, Martin JD, Engle RW. (2020). Attention control: The missing link between sensory discrimination and intelligence. *Attention, Perception, & Psychophysics* 82:3445-3478.
- Unsworth N, Fukuda K, Awh E, Vogel EK. (2015). Working memory delay activity predicts individual differences in cognitive abilities. *Journal of Cognitive Neuroscience* 27(5):853-865.
- Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. (2002). Retarded disengagement from pain cues: the effects of pain catastrophizing and pain expectancy. *Pain* 100(1-2):111-118.
- Van Damme S, Crombez G, Eccleston C, Goubert L. (2004). Impaired disengagement from threatening cues of impending pain in a crossmodal cueing paradigm. *European journal of pain* 8(3):227-236.
- Van Damme S, Legrain V, Vogt J, Crombez G. (2010). Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34(2):204-213.
- van Moorselaar D, Gunseli E, Theeuwes J, N. L. Olivers C. (2015). The time course of protecting a visual memory representation from perceptual interference. *Frontiers in Human Neuroscience* 8(1053).
- Van Ryckeghem D, Crombez G. (2018). Pain and attention: Towards a motivational account. *Oxford University Press*.
- Van Ryckeghem DM, Crombez G, Eccleston C, Liefvooghe B, Van Damme S. (2012). The interruptive effect of pain in a multitask environment: an experimental investigation. *The journal of pain* 13(2):131-138.
- Van Ryckeghem DML, Crombez G, Eccleston C, Legrain V, Van Damme S. (2013). Keeping pain out of your mind: The role of attentional set in pain. *European Journal of Pain* 17(3):402-411.

- Vogel EK, Machizawa MG. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature* 428(6984):748-751.
- Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. (2005) Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature* 438(7067):500-503.
- Yantis S, Jonides J. (1984). Abrupt visual onsets and selective attention: evidence from visual search. *Journal of experimental psychology human perception and performance* 10(5):601-621.

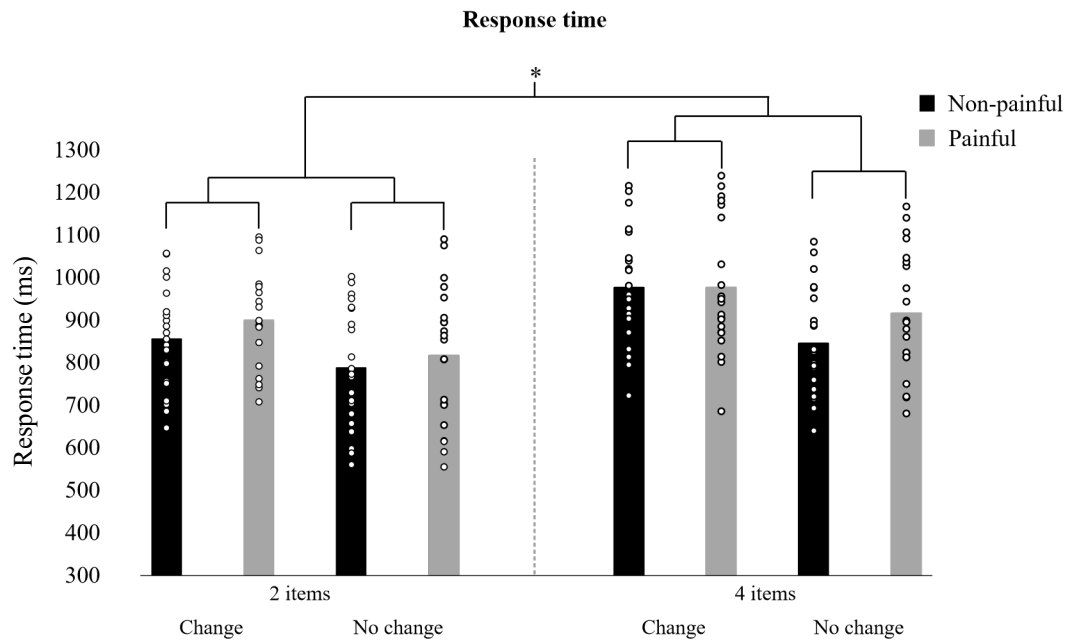
Figure legends

Figure 14 – Change detection task. Experimental design – trial examples



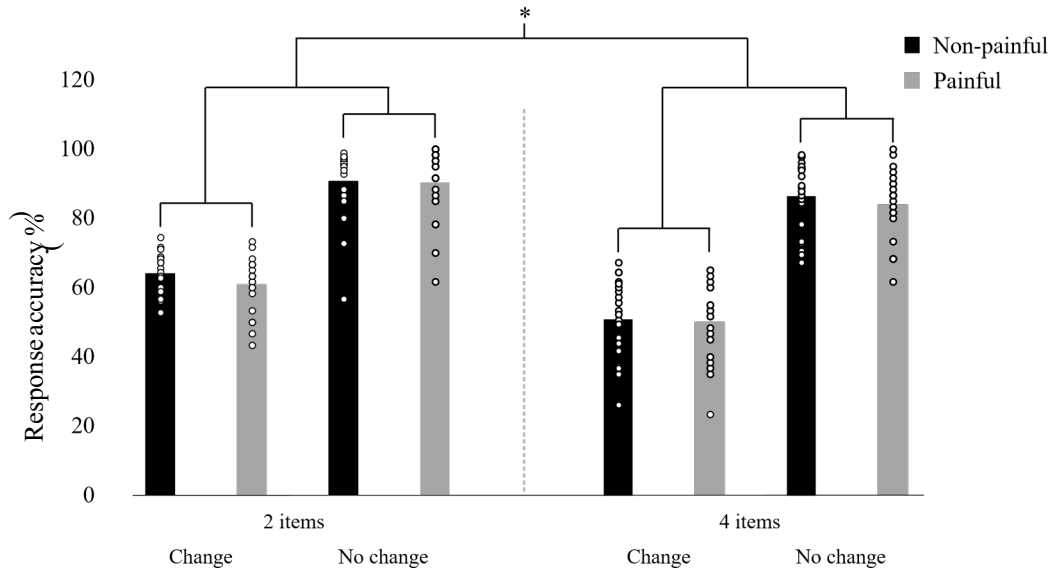
The task comprised 8 conditions, including set size 2 with change or no change and set size 4 with change or no change, with an innocuous electrical stimulus (control) or a nociceptive laser stimulus delivered during the retention period. Each trial lasted 3.2 s with a self-paced inter-trial interval. The nociceptive and control stimuli were delivered at 120 and 200 ms after the retention interval onset, based on the conduction velocity of nociceptive A- δ fibers and non-nociceptive A β fibers. This allowed the interaction between somatosensory and visual processes during the retention interval, around 500 ms after the onset of the memory array. Two representative trials are shown: set size 4 with a change between visual arrays (left) to be recalled, and set size 2 with no change between visual arrays (right) to be recalled. The first display contained a fixation cross with an arrow indicating to which hemifield the participant was to attend. The next display contained the memory array, followed by a retention interval of 900 ms, and then the test array was presented. The visual arrays were both presented for 100 ms. A maximum of 2 s was allowed for the participant response. When a change occurred between the two visual arrays to be recalled, one of the four attended objects had a different orientation, as highlighted by the red circles in the example on the left.

Figure 15 – Response time.



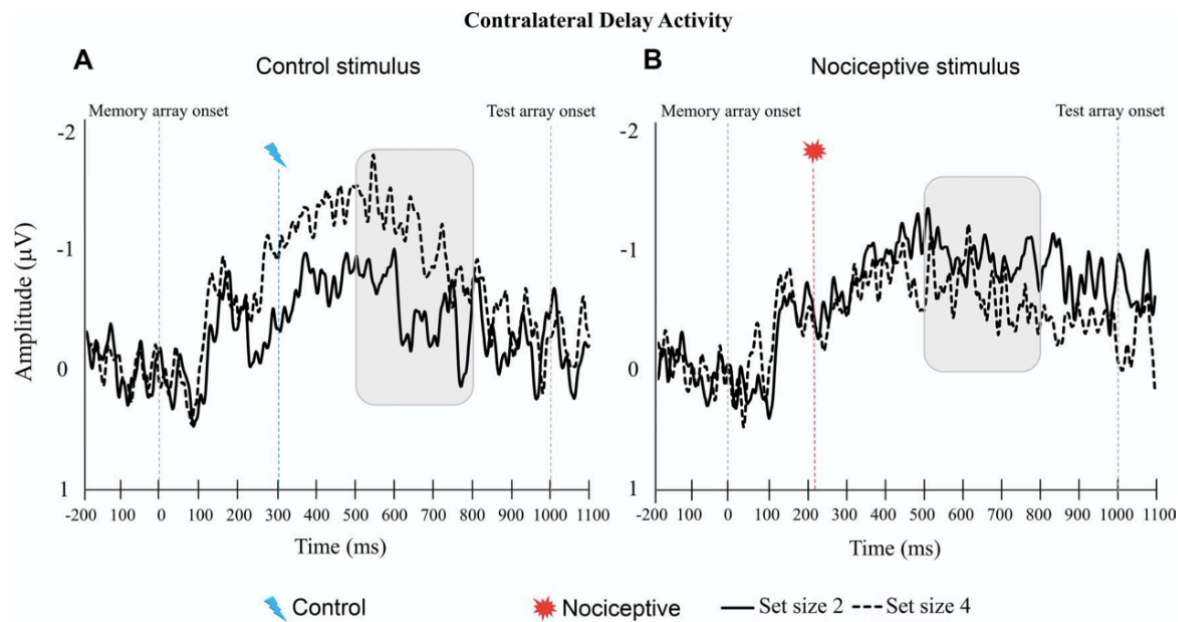
Mean response time for each of the 8 conditions. Control conditions are depicted with black bars, and nociceptive conditions are depicted with gray bars. Individual data are shown with white circles. Response time was significantly increased by load (set size 4 versus set size 2) (main effect: $P < 0.001$), by the change between the two visual arrays (main effect: $P < 0.001$), and by nociceptive stimuli (main effect: $P = 0.004$). Moreover, compared with control stimuli, nociceptive stimuli increased response time in the low load condition (set size 2) when a change occurred between the two visual arrays compared with no change, and this effect was significantly different compared with the corresponding changes in the high load condition (set size 4) (interaction: $P = 0.006$). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that nociceptive stimuli increased the response time compared with the control stimuli in the low load condition (set size 4) when a change occurred between the two visual arrays ($P = 0.002$). Moreover, nociceptive stimuli increased the response time compared with control stimuli in the high load condition (set size 4) when no change occurred between the two visual arrays ($P < 0.001$). ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Figure 16 – Response accuracy.



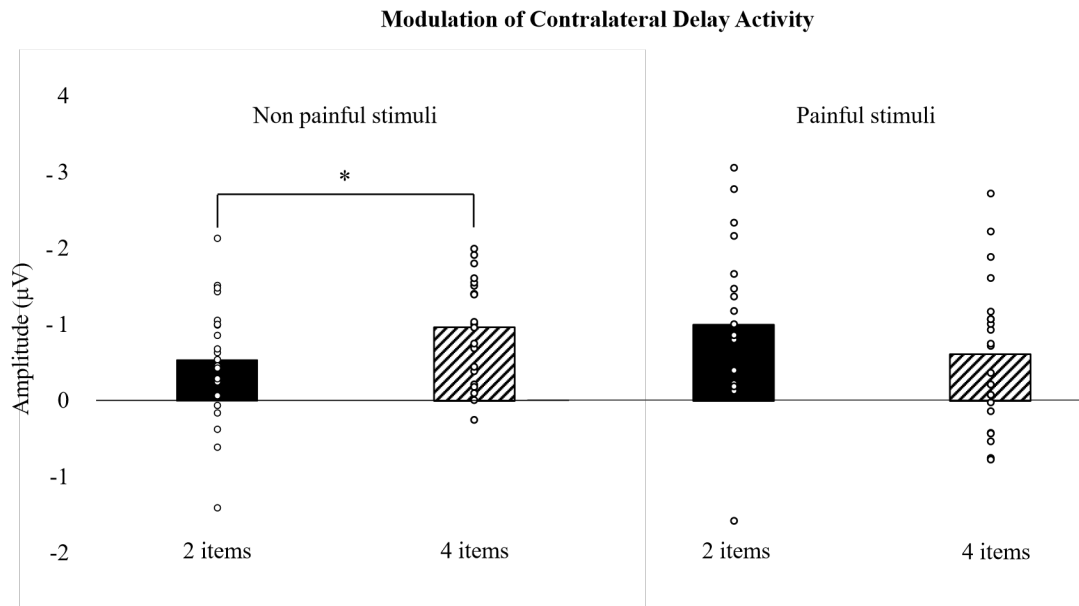
Mean response accuracy for the conditions. Control conditions are depicted with black bars, and nociceptive conditions are depicted with gray bars. Individual data are shown with white circles. Raw data are used for illustration purposes. Statistical analyses were conducted with transformed data using the $2 \times \text{ArcSin}(\sqrt{x})$ function. Response accuracy was significantly decreased by load (main effect: $P < 0.001$) and by the change between the two visual arrays (main effect: $P < 0.001$), but not by nociceptive stimuli (main effects: $P = 0.17$). However, similarly to response time, nociceptive stimuli decreased response accuracy in the low load condition (set size 2) when a change occurred between the two visual arrays compared with no change, and this effect was significantly different compared with the corresponding changes in the high load condition (set size 4) (interaction: $P = 0.048$). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed no other effect (all $P > 0.1$). * $P < 0.05$

Figure 17 – Contralateral Delay Activity.



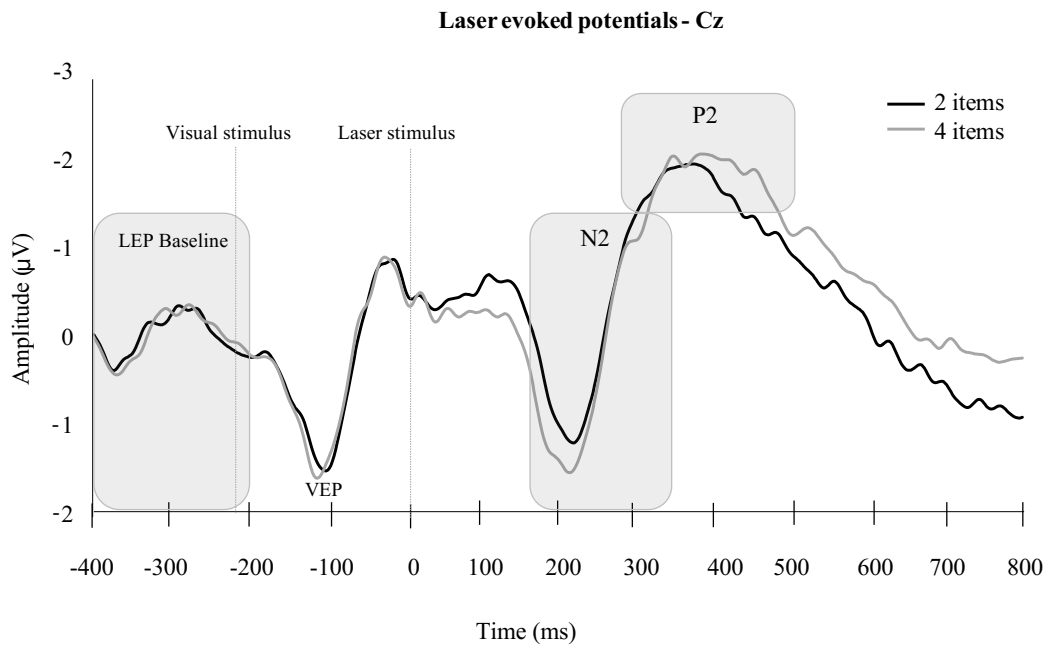
Grand average of contralateral delay activity (CDA) time-locked to the onset of the memory array. Trials with control stimuli are presented in A, and trials with nociceptive stimuli are presented in B. CDA for set size 2 conditions are shown as full black lines. CDA for set size 4 conditions are shown as dashed black lines. Note that the conditions with a change and those with no change between the two visual arrays are combined because the CDA occurs before the presentation of the second visual array, creating 4 conditions for this analysis. The nociceptive and control stimuli were delivered 220 and 300 ms after the memory array onset, based on the conduction velocity of nociceptive A- δ fibers and non nociceptive A- β fibres. This allowed recording of the CDA when the interaction between somatosensory and visual processes occurred, during the retention interval, around 500 ms after the memory array onset. Baseline was calculated as the mean signal value between -200 and 0 ms. The CDA is observed as a slow wave between 300 and 900 ms. CDA mean amplitude was measured between 500 and 800 ms, as indicated by the gray window.

Figure 18 – Modulation of Contralateral Delay Activity.



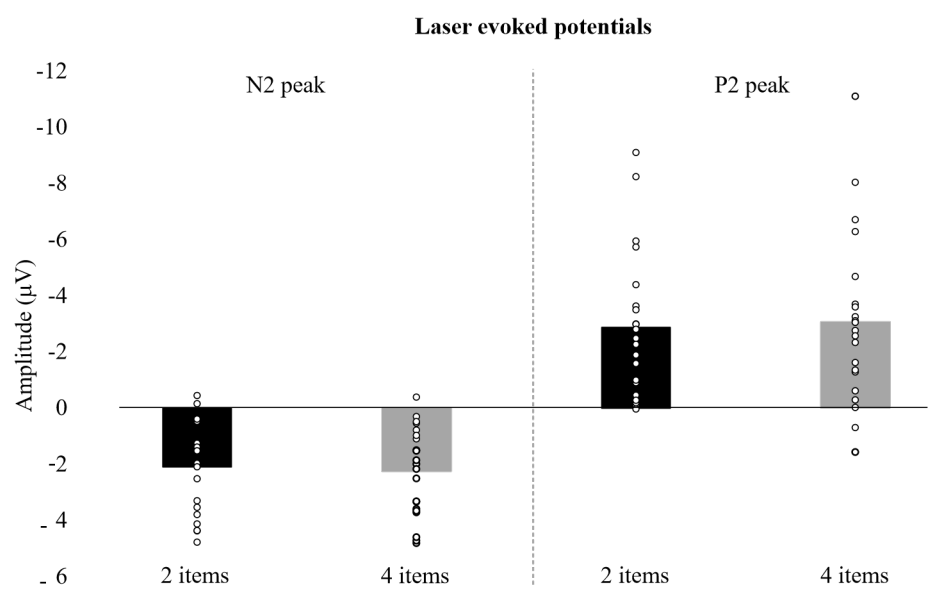
Mean CDA amplitude with individual data represented as white circles. Note that the conditions with a change and those with no change between the two visual arrays are combined because the CDA occurs before the presentation of the second visual arrays, creating 4 conditions for this analysis. The CDA amplitude was affected differently by load (set size 2 versus set size 4) for nociceptive versus control stimuli (interaction: $P = 0.03$). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that, as expected, the CDA amplitude was increased by load when a control stimulus was delivered ($P = .04$), but this effect was abolished by nociceptive stimuli ($P = 0.4$). * $P < 0.05$.

Figure 19 – Laser-evoked potentials at Cz.



Grand average laser-evoked potentials timelocked to laser stimulation, recorded at Cz, for the 2 conditions with nociceptive stimuli (set sizes 2 and set size 4). Note that the conditions with a change and those with no change between the two visual arrays are combined because laserevoked potentials occur before the presentation of the second visual arrays, creating 2 conditions for this analysis. The set size 2 condition is depicted as a black line and the set size 4 condition is depicted as a gray line. The dashed gray and red vertical lines represent the onset of the visual memory array (-220 ms) and the laser stimulus (0 ms), respectively. Baseline was calculated as the mean value between -400 and -200 ms to avoid including the visual evoked potential produced by the memory array presentation. A 180 ms window from 170 ms to 350 ms was used to calculate the N2 peak amplitude and latency. A 220 ms window from 280 ms to 500 ms was used to calculate the P2 peak amplitude and latency.

Figure 20 – N2 and P2 peak amplitude.



Mean N2 and P2 peak amplitude is shown for the 2 conditions. The N2 and P2 peak amplitude was not significantly modulated by load (set size 2 versus set size 4) both $P = 0.5$).

Table 5 : Response time and accuracy values

Response time and accuracy (mean \pm SD).

Stimulus	Set size 2		Set size 4	
	Change	No change	Change	No change
Response time (ms)				
Control	855.7 \pm 121.3	787.9 \pm 141.0	975.8 \pm 137.1	845.3 \pm 129.3
Nociceptive	899.4 \pm 109.6	817.1 \pm 159.9	976.8 \pm 155.9	915.4 \pm 147.1
Accuracy (%)				
Control	64.0 \pm 5.6	90.6 \pm 10.4	50.8 \pm 11.3	86.4 \pm 10.3
Nociceptive	60.8 \pm 8.0	90.2 \pm 10.6	49.8 \pm 11.4	83.7 \pm 10.5

Table 6 : CDA amplitude

Contralateral delay activity (mean \pm SD).

Stimulus	Set size 2	Set size 4
CDA amplitude		
Control	0.51 \pm 0.80	0.95 \pm 0.74
Nociceptive	0.96 \pm 1.23	0.60 \pm 0.96

Table 7 : N2 and P2 peak amplitude and latency

Laser-evoked potential amplitude and latency (mean \pm SD).

	Set size 2	Set size 4
N2		
Amplitude	-2.1 \pm 1.6	-2.2 \pm 1.6
Latency	247.0 \pm 38.3	246.9 \pm 35.8
P2		
Amplitude	2.9 \pm 2.6	3.1 \pm 3
Latency	402.8 \pm 56.3	410.9 \pm 62.3

Chapitre 5 – Discussion générale

5.1 Résultats principaux

Cette thèse avait pour objectif d’explorer les interactions bidirectionnelles entre la douleur et la cognition. D’une part, elle visait à examiner comment les processus cognitifs peuvent influencer l’expérience de la douleur et les réponses physiologiques associées. D’autre part, cette thèse cherchait à comprendre comment la douleur peut perturber les processus cognitifs tels que la mémoire de travail (MT) et l’attention.

5.1.1 Résultats de l’étude 1, modulation de la douleur par la cognition.

Les résultats de l’étude 1 montrent que l’orientation de l’attention et l’engagement dans une tâche cognitive modulent l’expérience de la douleur et les réponses physiologiques associées aux processus nociceptifs. Plus précisément, l’anticipation de la douleur module l’amplitude des composantes N100 et P260 des potentiels évoqués, ainsi que le diamètre pupillaire. La distraction par une tâche d’arithmétique réduit la douleur, diminue l’activité dans la bande de fréquence haut-gamma et abolit l’augmentation du diamètre pupillaire causée par la douleur, sans altérer de manière significative l’amplitude du réflexe nociceptif de flexion (RIII). Cette absence de modulation du RIII indique une dissociation sensorimotrice, répliquant ainsi les résultats de Houzé et collaborateurs (2021). Cette dissociation sensorimotrice suggère que la distraction dans le cadre de cette expérience modulait principalement les processus supraspinaux sans affecter les mécanismes spinaux impliqués dans le RIII.

Un résultat nouveau de cette étude est l’abolition de la dilatation pupillaire en réponse à la douleur lors de la distraction. L’augmentation du diamètre pupillaire est généralement corrélée à l’intensité de douleur perçue et est considérée comme un indicateur de l’activité du système nerveux autonome en réponse aux stimuli nociceptifs (Chapman et al., 1999). De plus, la dilatation pupillaire est associée à l’activation du réseau cérébral de la saillance (Schneider et al., 2020). Ainsi nos résultats suggèrent que la saillance des stimuli douloureux est diminuée pendant

la distraction par une tâche d'arithmétique ou du moins que l'intensité de douleur est diminuée par la distraction.

Ces observations s'inscrivent dans le cadre de la théorie de la capacité attentionnelle limitée de Kahneman (1973), qui postule que les ressources attentionnelles dont disposent les individus sont finies. Lorsque l'attention est pleinement engagée dans une tâche cognitive, moins de ressources sont disponibles pour traiter l'information nociceptive, ce qui peut diminuer la douleur (Bantick et al., 2002) et moduler les processus nociceptifs au niveau cortical (Legrain et al., 2009a). Notre étude renforce cette théorie en montrant que la distraction cognitive peut entraîner des modifications neurophysiologiques mesurables, telles que la diminution de l'activité gamma, reflétant une réduction du traitement cortical de la douleur (Gross et al., 2007).

Cependant, dans le cas de l'anticipation, l'attention est volontairement dirigée vers le stimulus nociceptif à venir, ce qui peut augmenter le traitement cortical de la douleur sans nécessairement modifier la perception subjective de celle-ci (Carlsson et al., 2006; Wiech et al., 2008). Dans notre étude, l'anticipation a entraîné une modulation des composantes N100 et P260, suggérant une préparation du système nerveux à l'arrivée du stimulus nociceptif.

En somme, nos résultats montrent que la distraction réduit la perception de la douleur et diminue l'activité neuronale associée, tandis que l'anticipation modifie les réponses neurophysiologiques sans affecter la perception.

Au terme de l'étude 1, bien que nous ayons démontré la capacité de processus cognitifs (tels que la distraction) à moduler l'expérience douloureuse, nos résultats soulevaient de nouvelles questions quant aux mécanismes sous-jacents à cette modulation. En particulier, l'absence d'inhibition du réflexe nociceptif de flexion (RIII), malgré la réduction de la douleur, suggérait une modulation essentiellement supraspinale, sans préciser à quel point la douleur pouvait, en retour, altérer le fonctionnement cognitif. Ainsi, l'idée d'entreprendre l'étude 2 s'est présentée pour explorer la relation inverse : plutôt que de se limiter à l'influence de la cognition sur la douleur, il s'agissait d'examiner comment la douleur perturbe la performance cognitive, notamment en contexte de mémoire de travail visuelle. Cette seconde étude permettait non seulement d'obtenir une vision plus complète de l'interaction bidirectionnelle entre douleur et

cognition, mais aussi de tester le rôle de la charge cognitive sur la vulnérabilité du système à l'interférence nociceptive.

5.1.2 Résultats de l'étude 2 : impact de la douleur sur la cognition

Les résultats de l'étude 2 indiquent que la présence de stimuli nociceptifs interfère avec les processus cognitifs, notamment en diminuant l'amplitude de la CDA lorsque la charge cognitive est élevée. La diminution de l'amplitude de la CDA en présence de stimuli nociceptifs suggère que la douleur perturbe le maintien d'informations en MTV, un constat qui n'avait pas été clairement établi dans les recherches antérieures à notre connaissance. Cette perturbation peut refléter une réallocation des ressources attentionnelles vers le traitement de la douleur, affectant ainsi le traitement des stimuli visuels (Legrain et al., 2011b).

De plus, dans les conditions de difficulté intermédiaire, la présence de stimuli nociceptifs entraîne un ralentissement des temps de réponse, indiquant une interférence de la douleur avec la capacité de traitement cognitif. Ces résultats illustrent la manière dont la douleur, en captant les ressources attentionnelles, peut perturber la capacité à maintenir des informations en mémoire de travail et impacter la réalisation de tâches cognitives. Ceci est en accord avec la théorie de la capacité attentionnelle limitée et les travaux de Lavie (2005), qui suggèrent que sous une charge cognitive élevée, les stimuli saillants comme la douleur peuvent encore interférer avec la tâche principale.

Cette étude apporte une contribution significative en démontrant que la douleur peut affecter la mémoire de travail visuelle, et souligne l'importance de la charge cognitive dans les interactions entre la douleur et la cognition.

5.1.3 Synthèse des résultats.

Les deux études présentées offrent des résultats complémentaires. L'étude 1 démontre que la cognition peut moduler l'expérience de douleur en la diminuant et en influençant certains processus nociceptifs, notamment au niveau cortical. L'étude 2 révèle que la douleur peut

interférer avec la cognition, perturbant la mémoire de travail visuelle et les performances cognitives, surtout lorsque la charge cognitive est élevée.

Ces observations renforcent l'idée qu'il existe des interactions bidirectionnelles entre la douleur et la cognition, médiées par des mécanismes attentionnels. Elles soulignent l'importance de la capacité de mémoire de travail et des fonctions exécutives dans la modulation de la douleur et de ses effets sur la cognition.

En situant nos résultats dans le contexte de la littérature existante, nous apportons des contributions originales, telles que l'abolition de la dilatation pupillaire lors de la distraction (étude 1) et la démonstration de la diminution de l'amplitude de la CDA sous l'effet de stimuli nociceptifs en fonction de la charge cognitive (étude 2). Ces résultats enrichissent la compréhension des mécanismes neurophysiologiques et cognitifs impliqués dans les interactions entre la douleur et la cognition.

Dans les sections suivantes, différents facteurs seront explorés pour tenter d'expliquer au-delà de la théorie de la capacité attentionnelle limitée, les effets des deux études présentées.

5.2 Discussion

5.2.1 Rôle de l'attention dans l'expérience douloureuse

L'attention est un facteur important dans la modulation de la douleur (Eccleston & Crombez, 1999) et dans les réponses associées à la douleur (Vlaeyen et al., 2016). Selon Allport (1989), l'attention remplit deux fonctions en apparence contradictoires, mais indispensables à nos interactions avec l'environnement. Premièrement, l'attention protège la poursuite de nos objectifs en cours, en amplifiant le traitement des informations liées à ces objectifs, tout en inhibant les informations non pertinentes. Deuxièmement, l'attention permet une interruption des actions en cours, lorsque des stimuli plus importants ou menaçants, tels que la douleur, émergent dans notre environnement. Cette dualité est reflétée dans le modèle cognitivo-affectif de la douleur, proposé par Eccleston et Crombez (1999), qui explique comment la douleur peut soit interférer avec la cognition, soit être modulée par celle-ci.

Selon ce modèle, l'attention n'est pas simplement détournée de la douleur ou orientée vers cette dernière de manière binaire; elle est plutôt influencée par un ensemble de facteurs affectifs et cognitifs, tels que la menace perçue, l'intensité du stimulus, sa prédictibilité, l'importance de la tâche en cours ou encore l'état émotionnel de l'individu.

D'une part, lorsqu'un individu est engagé dans une tâche cognitive, l'attention peut être orientée de manière à prioriser le traitement des informations liées à la tâche, ce qui peut conduire à une inhibition des distracteurs, y compris la douleur. Dans l'étude 1, nous avons observé que la réalisation de la tâche cognitive était associée à une diminution de la douleur. Ce résultat suggère que la capacité de l'attention à protéger la poursuite des objectifs en cours pourrait être un mécanisme clé derrière l'effet de distraction observé. Bien que nous n'ayons pas mesuré directement l'orientation de l'attention vers la tâche, la diminution de la douleur lors de la distraction indique que l'engagement cognitif a pu réduire l'impact des stimuli nociceptifs, ce qui a conduit à une diminution de la douleur.

D'autre part, le modèle cognitivo-affectif souligne que l'attention peut être captée de manière involontaire par des stimuli signalant une menace importante, comme la douleur. Cette capacité d'interruption des actions en cours reflète une réponse adaptative à des demandes environnementales urgentes. Dans l'étude 2, la douleur a interféré avec la tâche cognitive, en ralentissant les temps de réponse, illustrant la capacité des stimuli nociceptifs à détourner les ressources attentionnelles des tâches en cours. Ce résultat correspond à la fonction d'interruption décrite dans le modèle cognitivo-affectif, où la douleur, en tant que stimulus menaçant, perturbe les processus cognitifs en captant involontairement l'attention.

Ainsi, le modèle cognitivo-affectif enrichit notre compréhension de la dualité de l'attention dans le contexte de la douleur, en soulignant que les mécanismes attentionnels peuvent à la fois protéger et interrompre les processus cognitifs en fonction des priorités et des demandes de l'environnement. La capacité d'un stimulus nociceptif à capter l'attention peut être modulée par des facteurs ascendants (*bottom-up*), tels que ses caractéristiques intrinsèques et le contexte dans lequel les stimuli nociceptifs sont reçus, ainsi que par des facteurs descendants (*top-down*), tels que le contrôle inhibiteur et le niveau d'engagement dans la tâche, qui peuvent servir de bouclier protecteur face à la douleur.

5.2.2 Influence de la saillance sur la capture attentionnelle

La capacité d'un stimulus nociceptif à capter l'attention dépend non seulement de mécanismes spécifiques à la nociception, mais aussi de mécanismes non spécifiques tels que la saillance (Legrain et al., 2011c). La saillance d'un stimulus, c'est-à-dire sa capacité à se distinguer de son environnement et à capter l'attention de manière involontaire (Downar et al., 2000; Itti & Koch, 2001), joue un rôle clé dans la façon dont nous réagissons à la douleur. En raison de leur caractère aversif et de leur intensité, les stimuli douloureux sont intrinsèquement saillants (Legrain et al., 2011c).

Les caractéristiques intrinsèques d'un stimulus, telles que son intensité et sa nouveauté par rapport aux autres stimuli présents, contribuent à sa saillance. Des stimuli douloureux de haute intensité ou inhabituels par rapport à l'environnement immédiat tendent à être particulièrement saillants et captent l'attention (Legrain et al., 2011c; Treue, 2003; Verhoeven et al., 2011). Dans le cadre de la recherche sur les processus nociceptifs, ajuster l'intensité des stimuli et leur imprévisibilité est une stratégie clé pour assurer leur saillance (Legrain et al., 2003).

Dans l'étude 2 de cette thèse, nous avons conçu un paradigme où les stimuli nociceptifs étaient imprévisibles, peu fréquents, d'intensité modérée, adaptée à chaque participant et se distinguaient d'autres types de stimuli présentés, afin d'assurer leur saillance (Ronga et al., 2013). Bien que l'intensité moyenne de la douleur rapportée était de 40.2 ± 18.2 sur une échelle de 0 à 100, cette intensité modérée, combinée à l'imprévisibilité et à la rareté des stimuli, a été suffisante pour capter l'attention des participants et interférer avec la mémoire de travail visuelle. Les résultats ont montré que ces stimuli diminuaient l'amplitude de la CDA, ce qui suggère une perturbation du maintien des informations en mémoire de travail.

En revanche, dans l'étude 1, l'engagement dans la tâche d'arithmétique a non seulement réduit la douleur rapportée, mais aussi aboli la dilatation pupillaire en réponse aux stimuli douloureux. Ce résultat novateur suggère que l'engagement cognitif pourrait diminuer la saillance des stimuli douloureux, réduisant leur capacité à capter l'attention.

Ces observations apportent une perspective sur la manière dont les facteurs descendants, tels que l'attention peuvent moduler la saillance des stimuli. Ainsi, l'engagement attentionnel peut

moduler la saillance des stimuli nociceptifs, influençant à son tour les interactions entre la douleur et la cognition. Par conséquent, l'impact de la douleur sur la cognition dépend non seulement des caractéristiques intrinsèques des stimuli, mais aussi de facteurs descendants tels que l'orientation de l'attention, l'engagement cognitif, les attentes et les objectifs de l'individu (Treue, 2003).

5.2.3 Influence de facteurs descendants sur la modulation de la douleur.

Le modèle neurocognitif de l'attention à la douleur (Legrain et al., 2009b) ajoute au modèle cognitivo-affectif décrivant la manière dont l'attention à la douleur dépend de la dynamique entre des facteurs ascendants et descendants. La capture ascendante de l'attention par la douleur est involontaire, tandis que les facteurs descendants peuvent moduler la douleur et reposent sur des facteurs cognitifs. Selon le modèle neurocognitif, l'expérience de douleur est modulée par l'équilibre entre les processus ascendants et descendants. Lorsque les stimuli sont saillants ou inattendus, ils ont tendance à capturer automatiquement l'attention. Cependant, un engagement cognitif peut atténuer cette capture, réduisant ainsi l'impact de la douleur sur la performance cognitive.

5.2.3.1 Capacité d'inhibition

Le modèle neurocognitif offre une perspective sur la manière dont les fonctions exécutives, notamment la capacité d'inhibition, jouent un rôle déterminant dans la modulation de la douleur. La capacité d'inhibition permet à un individu de filtrer activement les distracteurs, y compris la douleur, afin de maintenir l'attention sur la tâche en cours (Verhoeven et al., 2014).

Ce modèle suggère que la modulation descendante de l'attention sur la douleur est plus efficace chez les individus ayant de meilleures fonctions exécutives, telles que la capacité d'inhibition ou encore la capacité de mémoire de travail (Verhoeven et al., 2014). Car celles-ci contribuent à poursuivre des buts en présence de douleur en maintenant l'attention sur des

informations non liées à la douleur (Legrain et al., 2009b), ce qui permet de contrôler la capture attentionnelle par la douleur et l'interférence que celle-ci peut créer.

Dans l'étude 1, bien que nous n'ayons pas directement mesuré la capacité d'inhibition des participants, la réduction significative de la douleur et des réponses neurophysiologiques lors de la distraction suggère que les participants ont pu inhiber efficacement les informations nociceptives non pertinentes. Ces résultats sont cohérents avec le modèle neurocognitif de l'attention à la douleur (Legrain et al., 2009b). L'orientation de l'attention et la réalisation de la tâche cognitive influencent l'expérience de douleur et les réponses physiologiques associées. Selon ce modèle, ces résultats peuvent être interprétés comme une manifestation de la modulation attentionnelle de la douleur, où l'engagement dans la tâche cognitive réduit l'impact de la douleur en limitant les ressources disponibles pour le traitement des informations nociceptives.

Dans l'étude 2, l'interférence de la douleur avec la cognition lors de charges cognitives élevées peut indiquer que la capacité de mémoire de travail visuelle a été dépassée en raison de la demande supplémentaire liée au traitement des stimuli douloureux. La diminution de l'amplitude de la CDA indique que les participants avaient des difficultés à maintenir l'information en mémoire de travail face à l'interférence nociceptive.

5.2.3.2 Impact de l'anticipation

L'anticipation d'un stimulus nociceptif prépare l'organisme à ajuster ses systèmes sensoriels, moteurs et cognitifs permettant ainsi une réponse appropriée à la situation (Wiech et al., 2008). Lorsqu'un stimulus nociceptif est annoncé par un indice, les attentes générées permettent une comparaison entre les informations reçues et les prédictions, influençant ainsi l'expérience de douleur (Moseley & Arntz, 2007; Vlaeyen et al., 2016; Wiech et al., 2008). Cette comparaison peut soit réduire, soit amplifier la perception des stimuli nociceptifs, en modifiant leur impact sur l'allocation des ressources attentionnelles.

Dans l'étude 1, l'anticipation des stimuli nociceptifs a modifié certaines composantes neurophysiologiques (N100, P260, diamètre pupillaire pré-stimulus), sans moduler la douleur ni le RIII. Ces résultats suggèrent que l'anticipation a orienté l'attention vers les stimuli nociceptifs

à venir, augmentant leur traitement cortical (Kenntner-Mabiala et al., 2008), sans pour autant intensifier l'expérience de douleur. Cela peut être dû au fait que la prédictibilité des stimuli a réduit l'anxiété anticipatoire (Carlsson et al., 2006), limitant l'impact émotionnel sur l'expérience de douleur.

Dans notre paradigme, les stimuli nociceptifs pouvaient être anticipés avec certitude. Le délai entre l'indice visuel et le stimulus était fixe, l'intensité du stimulus était connue des participants, ainsi que la zone stimulée. La capacité à prédire l'arrivée d'un stimulus permet de réduire l'effet de surprise, ainsi que la menace associée à la stimulation, ce qui contribue à réduire l'anxiété anticipatoire (Carlsson et al., 2006; Miller, 1981; Seidel et al., 2015). L'anticipation permet une focalisation de l'attention sélective sur le stimulus à venir, entraînant une augmentation du traitement sensori-discriminatif, reflétée par une augmentation de l'activité de l'insula et du cortex somesthésique (Carlsson et al., 2006). L'orientation volontaire de l'attention vers un stimulus nociceptif augmente l'amplitude de la P260, générée entre autres par SI et SII, et reliée au traitement de l'information nociceptive (Kenntner-Mabiala et al., 2008). C'est également ce que nous avons observé dans la condition d'anticipation, appuyant la possibilité que l'attention fût orientée vers les stimuli nociceptifs. De plus, la modulation descendante peut être activée par l'anticipation de la douleur, diminuant ou maintenant la douleur et les réponses spinales (Willer et al., 1981). D'autres recherches soulignent l'impact de l'anticipation sur des marqueurs physiologiques, tels que le diamètre pupillaire. Il a été montré que l'anticipation d'un stimulus aversif, tel une décharge électrique, mène à une diminution de l'amplitude de la réponse au réflexe pupillaire à la lumière (Bitsios et al., 2004). Lors de ce réflexe, il est habituellement observé une forte constriction de la pupille, dans le cas de l'anticipation, cette constriction est moins importante. Dans notre étude 1, lors de l'anticipation de la douleur, le diamètre pupillaire augmente en réponse à la stimulation nociceptive par rapport à la condition contrôle. Ce changement de diamètre pupillaire peut être attribué aux réponses d'adaptation et d'anticipation face à la menace d'événements aversifs. L'augmentation de l'amplitude de la P260 et la modulation du diamètre pupillaire dans notre condition d'anticipation suggèrent l'allocation d'attention vers les stimuli nociceptifs, sans pour autant causer une augmentation de la douleur et du RIII qui peut être due à la diminution de la saillance et à l'activation de la modulation descendante.

Les facteurs descendants, tels que l'anticipation, jouent un rôle dans la modulation attentionnelle de la douleur. L'anticipation d'un stimulus nociceptif module l'expérience de douleur sans nécessairement en augmenter l'intensité, grâce à une organisation de l'allocation des ressources cognitives qui atténue les réponses physiologiques aux processus nociceptifs. Ces mécanismes suggèrent que l'anticipation permet une allocation plus ciblée des ressources attentionnelles, réduisant ainsi l'expérience de douleur en préparant l'organisme à répondre de manière adaptée.

5.2.4 Capacité MT

L'effet inhibiteur de l'attention sur la douleur n'est pas uniquement une question de distraction, mais provient aussi de la capacité à maintenir l'attention sur des éléments spécifiques et à les manipuler, malgré la présence de stimuli nociceptifs. C'est pourquoi les tâches impliquant la mémoire de travail contribuent à réguler l'allocation de l'attention vers des informations liées à la tâche en cours et à les manipuler, et contribuent à l'inhibition de la douleur.

Des études ont mis en évidence que lorsque le contrôle descendant (*top-down*) doit surpasser des processus ascendants (*bottom-up*), tels que bloquer des distracteurs, les individus dotés d'une capacité élevée de mémoire de travail sont plus performants et présentent une meilleure inhibition cognitive de la douleur (Legrain et al., 2011a; Meier & Kane, 2017; Sobel et al., 2007). La capacité de mémoire de travail peut être mesurée à l'aide de tâches standardisées comme les *Complex span task*, *n-back task* qui évaluent le nombre d'éléments qu'un individu peut maintenir et manipuler (Conway et al., 2005; Unsworth et al., 2005; Wilhem et al., 2013). Ces résultats suggèrent que la capacité d'inhibition cognitive de la douleur est liée aux différences de capacités de la MT.

Dans des tâches cognitives, comme une tâche d'interférence de type *Stroop* ou *Flanker*, les différences interindividuelles de capacité de MT engendrent des différences dans les temps de réponse (Engle & Kane, 2004; Kane et al., 2007). Les individus avec une capacité de MT plus faible, mesurée par des scores inférieurs dans ces tâches, tendent à avoir des temps de réponse plus longs, ce qui reflète une moindre capacité à filtrer les distracteurs et à maintenir l'attention

sur les stimuli pertinents. Un temps de réponse augmenté peut traduire une capacité de MT basse conduisant à un ralentissement du temps de récupération face à des distracteurs, causé par un désengagement tardif des stimuli distracteurs (Fukuda & Vogel, 2011), ou une difficulté à résoudre la compétition dans le choix de réponse en présence d'interférence (Kane & Engle, 2003). Ces résultats suggèrent que la douleur peut être considérée comme une charge de traitement additionnelle pour le système cognitif (Sanchez, 2011).

De manière intéressante, les participants de l'étude 2 de cette thèse présentent un ralentissement des temps de réponse à la tâche cognitive en présence de douleur, sans impact sur l'exactitude des réponses. Ainsi il est possible d'envisager que l'attention ait été captée transitoirement par la douleur, mais que les participants disposaient de suffisamment de ressources pour rediriger leur attention vers la tâche et répondre correctement.

Cependant, une étude récente a montré qu'une performance cognitive plus faible, évaluée lors d'une tâche à trois niveaux de difficulté, est associée à une plus grande réduction de la douleur lors d'une tâche cognitive (Lier et al., 2022). Ceci suggère que les participants ayant une capacité de MT moins élevée sollicitent probablement plus de ressources attentionnelles pour effectuer la tâche, et ainsi ont moins de ressources disponibles pour traiter les informations liées à la douleur, jusqu'à un certain point de bascule où la relation s'inverse et la douleur perturbe la performance cognitive.

De plus, Buhle et Wager (2010) ont montré qu'une tâche de mémoire de travail diminue les évaluations de douleur, et simultanément, la douleur réduit la performance cognitive, indiquant la relation bidirectionnelle entre la douleur et la cognition. Pour obtenir ces résultats, les chercheurs ont ajusté individuellement la difficulté de la tâche cognitive et l'intensité de la stimulation douloureuse. L'ajustement individuel permet de contrôler pour les différences de capacité cognitive entre les participants, en utilisant des pré-tests pour déterminer le niveau de difficulté optimale pour chaque individu (Buhle & Wager, 2010). C'est peut-être ainsi en ajustant la difficulté de la tâche cognitive aux capacités de chaque individu et en testant différentes intensités douloureuses qu'il est possible d'observer le point de bascule de cette relation bidirectionnelle.

La mémoire de travail semble influencer significativement la capacité d'un individu à moduler l'attention et inhiber la douleur. Une capacité de MT élevée facilite la régulation de l'attention en

présence de stimuli nociceptifs permettant une meilleure inhibition de la douleur. En effet, la MT contribue à surpasser les distractions et à maintenir l'attention sur les informations pertinentes à la tâche, minimisant ainsi l'impact de la douleur.

Au-delà des concepts et théories abordés dans cette thèse, les sections suivantes visent à explorer des facteurs qui n'ont pas été mesurés dans le cadre de mes travaux doctoraux, mais qui pourraient contribuer à expliquer l'hétérogénéité des résultats dans la littérature concernant les interactions entre la douleur et la cognition.

5.2.5 Influence de l'engagement cognitif sur l'allocation de l'attention à la douleur.

L'engagement cognitif est un concept multidimensionnel, défini par un état d'attention et d'implication volontaire accrues vers une tâche ou une activité donnée (Fredricks et al., 2004; Philp & Duchesne, 2016). Il se distingue de la charge cognitive qui fait référence à la quantité de ressources cognitives nécessaires pour accomplir une tâche, sans garantir leur allocation. L'engagement dans une tâche cognitive influence significativement la manière dont l'attention est allouée, en particulier en présence de stimuli douloureux. Lorsqu'un individu est hautement engagé dans une tâche cognitive, davantage de ressources attentionnelles sont monopolisées et allouées vers la réalisation de la tâche, réduisant ainsi la quantité de ressources disponibles pour traiter les stimuli nociceptifs (Lavie, 2005; Seminowicz et al., 2004). Cet engagement se reflète également par une diminution de l'activité cérébrale évoquée par la douleur et une inhibition plus marquée de la douleur (Bantick et al., 2002; Bingel et al., 2007; Legrain et al., 2005; Seminowicz & Davis, 2007b; Zhang et al., 2012). De plus, l'augmentation du diamètre pupillaire peut refléter la quantité d'informations en cours de traitement et l'allocation de ressources cognitive vers la réalisation d'une tâche cognitive (Kahneman & Beatty, 1966; Krejtz et al., 2018).

L'étude 1 nous révèle que l'engagement dans la tâche de calcul mental qui sert de distraction entraîne une diminution de la douleur et de l'activité haut gamma liée à la nociception, suggérant que l'engagement dans la tâche mobilise les ressources attentionnelles, limitant ainsi l'allocation d'attention vers la douleur (Gross et al., 2007; Hauck et al., 2007). De plus, la modulation du

diamètre pupillaire lors de la distraction par la tâche d'arithmétique pourrait être interprétée comme un indicateur de la redistribution des ressources attentionnelles vers la tâche (Kahneman & Beatty, 1966; Krejtz et al., 2018), rendant la douleur moins saillante. Bien que l'engagement cognitif n'ait pas été mesuré dans les études de cette thèse, il pourrait être vu comme un facteur déterminant de l'inhibition cognitive de la douleur, en association avec une charge cognitive adéquate ne dépassant pas le seuil de saturation des ressources cognitives.

Tandis que l'engagement cognitif concerne la qualité et la quantité d'effort mental dirigé vers une activité, la motivation fournit les raisons et l'orientation de l'engagement dans une activité. Ainsi, des niveaux élevés de motivation conduisent à un engagement cognitif plus profond, ce qui contribue à améliorer la performance.

5.2.6 Motivation

L'efficacité des stratégies de distraction cognitive dans la modulation de la douleur ne se limite pas seulement à la réalisation d'une tâche cognitive; elle est également influencée par le degré de motivation et l'importance des buts poursuivis par l'individu. Le modèle motivationnel (Van Damme et al., 2010) fournit un cadre théorique pour comprendre comment ces facteurs peuvent moduler la douleur, soulignant que l'engagement dans une tâche cognitive n'est pas uniquement dû à la capacité attentionnelle, mais repose aussi sur les intentions des participants.

La motivation et l'engagement sont deux concepts distincts et interconnectés. La motivation fait référence à un ensemble de facteurs qui orientent l'action d'un individu vers un but donné. Elle est impliquée dans l'initiation, la persistance et le désengagement de certaines actions. La motivation inclut des facteurs comme l'auto-efficacité (croyance d'un individu en sa capacité à atteindre un but) ou encore la valeur donnée à une activité. La motivation pousse les individus à s'engager dans des tâches, fournir un effort et persister en présence de difficultés. La motivation peut renforcer l'engagement dans des tâches cognitives, en optimisant l'utilisation des ressources attentionnelles, améliorant ainsi l'efficacité avec laquelle elles sont allouées vers la réalisation de la tâche tout en diminuant l'impact des distracteurs (Ryan & Deci, 2000). Lorsqu'un individu est motivé à poursuivre un but, il y a alors plus de chances que la poursuite de ce but mène à une

réduction de l'interférence de stimuli non pertinents à la tâche (Vlaeyen et al., 2016), puisque l'attention est fortement mobilisée vers l'atteinte de ce but (Van Damme et al., 2010).

L'efficacité de la distraction comme stratégie de gestion de la douleur dépend de la motivation à poursuivre un but et de l'engagement cognitif dans la tâche. Dans cette thèse, la motivation n'a pas été mesurée, cependant l'augmentation précoce du diamètre pupillaire dans la condition de distraction cognitive de l'étude 1 pourrait également être liée à la motivation des participants à réaliser la tâche (Kraus et al., 2023). Pour mieux intégrer et mesurer l'impact de la motivation dans des études futures, il serait judicieux de mesurer celle-ci à travers des échelles de motivation pour la réalisation des tâches, des échelles d'auto-efficacité, la valeur accordée à la réussite des tâches, ou encore le niveau d'intérêt pour les tâches réalisées. Ces mesures permettraient d'identifier les variations individuelles dans la motivation affectant la modulation de la douleur pendant des tâches cognitives exigeantes.

La théorie motivationnelle de Van Damme et al (2010), construite sur le modèle cognitivo-affectif d'Eccleston et Crombez (1999), et le modèle neurocognitif de l'attention à la douleur de Legrain et al 2009b, suggère que l'attention portée à la douleur doit être examinée dans un contexte de poursuite d'objectifs. Cette perspective, axée sur les objectifs et l'autorégulation, met en avant que la douleur puisse devenir le focus d'attention de deux manières. La première, lorsque la douleur survient durant la poursuite d'un but non relié à la douleur, elle peut involontairement capter l'attention (capture ascendante). La deuxième, l'attention à la douleur peut aussi être guidée par l'activation d'un but relié à la douleur (ex. : contrôler sa douleur). Lorsque la douleur est un élément central d'un but, il est alors possible d'observer une facilitation du traitement des informations reliées à la douleur (Van Damme et al., 2010), ou encore une diminution de la douleur, car le fait de vouloir contrôler la douleur peut aussi contribuer à la diminuer (Leventhal et al., 1989). Cette double perspective met en lumière la complexité des mécanismes régissant l'attention en présence de douleur et souligne l'importance des buts personnels dans la modulation de cette interaction (Van Damme et al., 2010). De plus, la motivation peut jouer un rôle dans la performance cognitive. Des participants peu motivés pourraient présenter une performance cognitive inférieure à leurs capacités, laissant des ressources inutilisées disponibles pour le traitement concomitant de la douleur (Buhle & Wager, 2010), biaisant ainsi les résultats de recherche.

L'étude 1, en montrant une réduction notable de la douleur et de la dilatation pupillaire en réponse à une tâche de calcul mental, pourrait suggérer que les participants étaient non seulement engagés, mais aussi suffisamment motivés pour consacrer leurs ressources attentionnelles à la tâche. Cette motivation pourrait expliquer pourquoi la distraction a été efficace. À l'avenir, mesurer la motivation à l'aide d'échelles spécifiques permettrait de confirmer ce lien et d'expliquer plus finement la variabilité interindividuelle des réponses observées.

En résumé, pour que la distraction induite par une tâche cognitive soit efficace pour moduler la douleur, il est crucial que l'engagement dans cette tâche soit important, qu'il soit provoqué par le niveau de difficulté de la tâche ou la motivation. L'approche motivationnelle offre une perspective nuancée sur l'interaction entre la douleur et la cognition, invitant à une exploration plus approfondie des stratégies cognitives par lesquelles les individus régulent leur attention en présence de douleur dans le contexte de tâches cognitives.

5.2.7 Type A type P

Dans la continuité de l'exploration des facteurs individuels pouvant influencer la relation entre douleur et cognition, Seminowicz et al. (2004) ont proposé une catégorisation en deux profils distincts pour expliquer la variabilité des résultats des interactions entre douleur et cognition : les types A (attention) et P (douleur). Les individus de type A semblent utiliser la douleur comme un mécanisme pour renforcer l'attention sur la tâche à accomplir, ce qui se traduit par une réduction des temps de réponse et une diminution de l'activité dans les zones cérébrales associées à la douleur lors de l'engagement cognitif. À l'opposé, les individus de type P éprouvent une détérioration de leur capacité à accomplir des tâches cognitives en présence de douleur et présentent une augmentation des temps de réponse, indiquant que la douleur capte significativement leurs ressources attentionnelles, détournant ainsi l'attention de la tâche cognitive. Les modifications de l'activité cérébrale constatées chez les individus de type A ne sont pas présentes chez les individus de type P, suggérant des stratégies et mécanismes différents (Erpelding & Davis, 2013; Seminowicz et al., 2004).

Cette dichotomie entre types A et P fournit une explication possible à l'hétérogénéité des résultats observés dans la littérature sur la douleur et la cognition, mettant en évidence que la performance cognitive et la douleur partagent et compétitionnent pour des ressources attentionnelles communes. L'issue de cette compétition contribue à caractériser si un individu est de type A ou P, reflétant des stratégies d'adaptation variées face à la douleur, telles que l'adoption de stratégies de vigilance ou d'évitement (Ranjbar et al., 2020). D'autres études catégorisent les individus comme « répresseurs » ou « sensibilisateurs ». Les répresseurs préfèrent éviter les événements stressants et sont plus enclins à trouver la distraction efficace. Les sensibilisateurs se concentrent davantage sur les stressors et sont moins sensibles à la distraction (McCaul & Malott, 1984). L'efficacité des stratégies de distraction varie significativement entre les individus.

Dans nos travaux, la majorité des participants ont montré une modulation de la douleur sous l'effet de la distraction (étude 1) et une interférence de la douleur sur la performance cognitive (étude 2). Toutefois, il est plausible que des différences individuelles aient influencé ces effets. Par exemple, certains participants "type A" auraient pu mieux résister à l'interférence douloureuse, maintenant une performance cognitive stable dans l'étude 2, tandis que d'autres, plus sensibles ("type P"), auraient montré une perturbation plus marquée de la mémoire de travail visuelle sous l'effet de la douleur, se traduisant par une réduction plus prononcée de la CDA ou des ralentissements plus importants dans les temps de réponse. Bien que notre échantillon et notre protocole ne permettaient pas d'identifier ces profils, la présence d'une variabilité interindividuelle dans la magnitude des effets observés souligne la pertinence de tels modèles pour expliquer la diversité des réponses comportementales et physiologiques.

En résumé, il apparaît que les capacités cognitives, le niveau d'engagement dans une tâche cognitive, la motivation et le type de personnalité, influencent l'efficacité de la distraction vis-à-vis de la douleur, suggérant que les stratégies d'adaptation individuelles et la motivation jouent un rôle prépondérant dans la manière dont la douleur affecte la cognition.

5.2.8 Vers un modèle intégratif des interactions entre douleur et cognition.

Les résultats de cette thèse, conjugués à la littérature actuelle, permettent de proposer un modèle neurophysiologique intégratif mettant en relation les composantes attentionnelles, cognitives, motivationnelles et physiologiques de la modulation de la douleur. Ce modèle vise à représenter de manière dynamique les interactions entre douleur et cognition, en tenant compte des mécanismes ascendants (bottom-up) et descendants (top-down), des différences interindividuelles et des modulateurs contextuels.

Capture attentionnelle ascendante par la douleur

La douleur, en tant que stimulus intrinsèquement saillant, capte automatiquement l'attention par des voies ascendantes, en particulier lorsqu'elle est imprévisible, intense ou nouvelle. Cette capture repose sur des activations de réseaux cortico-sous-corticaux impliquant le cortex somatosensoriel, l'insula et le cortex cingulaire antérieur. La pupillométrie peut refléter cette capture via une dilatation pupillaire évoquée par la douleur (van den Broeke et al., 2019).

Modulation descendante par l'engagement cognitif

Lorsque les ressources attentionnelles sont mobilisées pour réaliser une tâche cognitive pertinente, la capture attentionnelle par la douleur peut être inhibée. Cette modulation descendante repose sur les fonctions exécutives, en particulier la capacité de mémoire de travail et d'inhibition. Elle se manifeste par une réduction de la perception douloureuse, une baisse de l'activité électrophysiologique nociceptive (P260, gamma), et une atténuation des réponses autonomes (dilatation pupillaire).

Rôle de la motivation et de l'engagement

L'efficacité de la modulation cognitive de la douleur n'est pas uniquement déterminée par la charge cognitive, mais aussi par le degré de motivation à réaliser la tâche. Une motivation élevée favorise l'engagement attentionnel et permet une allocation optimale des ressources vers les buts poursuivis, ce qui réduit la saillance du stimulus douloureux (Van Damme et al., 2010). La motivation module également les réponses physiologiques pré-stimulus, comme le montrent certaines variations pupillaires précoces (Kraus et al., 2023).

Anticipation et prédictibilité

L'anticipation d'un stimulus nociceptif prévisible permet une préparation adaptative et une modulation descendante efficace, même en l'absence de modification de l'expérience douloureuse. Cette anticipation modifie le traitement sensoriel (insula, S1/S2) et les réponses physiologiques (diamètre pupillaire, P260), tout en facilitant une allocation attentionnelle ciblée.

Un modèle dynamique et bidirectionnel

Le modèle proposé postule que les interactions douleur-cognition reposent sur un équilibre dynamique entre :

- la saillance des stimuli douloureux et leur capacité à capturer l'attention,
- les ressources attentionnelles disponibles (charge cognitive, capacité MT),
- la motivation à poursuivre un but non relié à la douleur,
- l'engagement attentionnel effectif dans la tâche,
- l'anticipation et la prédictibilité du stimulus douloureux.

Ce modèle explique pourquoi la douleur perturbe parfois la cognition (capture attentionnelle) et pourquoi, inversement, la cognition peut réduire la douleur (distraktion efficace). Il suggère que la modulation de la douleur par la cognition n'est pas automatique, mais dépend d'un ensemble de facteurs contextuels, individuels et motivationnels.

Une figure schématique pourrait illustrer ce modèle, avec une balance dynamique entre les influences ascendantes (saillance, imprévisibilité, type P) et descendantes (engagement, MT, motivation, anticipation, type A), modulant à la fois l'expérience douloureuse et la performance cognitive.

5.3 Limites

5.3.1 Limites communes

5.3.1.1 Caractéristiques des participants

Les participants des deux études étaient principalement des étudiants universitaires âgés en moyenne de 24 ans. Ces spécificités démographiques soulèvent des questions sur la

représentativité de l'échantillon et la généralisation des résultats à la population générale. Les étudiants universitaires et jeunes sont probablement cognitivement plus performants que la population générale (Ritchie et al., 2015). De plus, le fait que les participants soient volontaires pour prendre part à une étude sur la douleur peut suggérer qu'ils n'ont pas d'appréhension face à la douleur (Karos et al., 2018), ces caractéristiques pourraient influencer l'interaction entre la douleur et la cognition. Ainsi, les résultats présentés dans cette thèse, sont à considérer avec prudence, puisqu'ils s'appliquent uniquement à une partie de la population.

Toutefois, la mise en place d'un recrutement plus représentatif présente des défis notables. L'augmentation nécessaire de la taille de l'échantillon peut engendrer des coûts reliés à la compensation financière des participants. De plus, elle nécessite un déploiement de ressources humaines et matérielles pour la gestion logistique du projet, ainsi que d'allonger le temps total nécessaire à la réalisation du projet de recherche.

Une limite importante de nos études est l'absence d'évaluation des capacités cognitives des participants. Ces capacités sont variables entre les individus et influencent la manière dont ils interagissent avec les tâches cognitives et les stimuli douloureux (Nakae et al., 2013). Par exemple, des participants avec une capacité de mémoire de travail élevée pourraient être plus efficaces pour maintenir l'attention sur une tâche cognitive et inhiber la douleur (Sanchez, 2011).

Cette absence de données sur le profil cognitif des participants ne permet pas de déceler des effets des caractéristiques individuelles qui pourraient influencer la relation entre la douleur et la cognition. L'inclusion d'évaluations standardisées des capacités cognitives, comme des tests d'empan mnésique, des tâches attentionnelles, serait bénéfique pour mieux comprendre l'impact des différences individuelles sur l'interaction entre la douleur et la cognition.

5.3.1.2 Nature des stimuli

Les stimuli nociceptifs utilisés dans nos études étaient des stimuli phasiques, générés par un laser et un stimulateur électrique. Ces modalités permettent un contrôle précis de l'intensité, de la durée et de la fréquence de stimulation, ce qui est indispensable à nos objectifs de recherche. Les stimuli électriques sont efficaces pour induire des réponses réflexes nociceptives

comme le réflexe de flexion et permettent de caractériser les réponses neurophysiologiques aux stimuli nociceptifs. Les stimuli laser utilisés dans l'étude 2 ciblent spécifiquement les fibres nerveuses A-delta et C, spécifiques à la transmission nociceptive. De plus, le laser nous permet d'ajuster le diamètre du faisceau pour un meilleur contrôle de la fluence, minimisant le risque de brûlure tout en maintenant un niveau de douleur adéquat pour la réalisation de notre étude.

Ainsi, le choix de ces stimuli est approprié pour les recherches menées dans le cadre de cette thèse offrant une validité interne importante. Bien que ces stimuli diffèrent de la douleur tonique plus fréquemment rencontrée en contextes cliniques, leur utilisation est justifiée par le besoin de contrôler les variables expérimentales pour l'étude des mécanismes de l'interaction entre la douleur et la cognition.

5.3.2 Limites spécifiques à l'étude 1

5.3.2.1 Évaluation de la douleur

La douleur a été évaluée à la fin de chaque bloc expérimental, plutôt qu'après chaque stimulus nociceptif. Cette méthode d'évaluation post-bloc pourrait induire un biais, selon la règle pic-fin (*peak-end rule*), où l'évaluation de la douleur pourrait être influencée par la douleur la plus intense ressentie pendant le bloc ou par les dernières stimulations (Do et al., 2008; Kahneman et al., 1993). Un moyen d'éviter ce biais aurait été d'évaluer la douleur après chaque stimulation nociceptive; toutefois, cela interrompt la tâche cognitive en cours et rajoute un but relié à la douleur. En effet, l'évaluation de douleur après chaque stimulus augmente l'attention allouée aux stimuli nociceptifs (Torta et al., 2017), ce qui par conséquent peut augmenter la douleur et demande un effort cognitif pour évaluer cette dernière. Dans notre étude 1, évaluer la douleur après chaque stimulus, risquait d'ajouter une charge cognitive pendant l'exécution de la tâche de calcul mental, compromettant ainsi l'effet de distraction recherché. Par conséquent, nous avons choisi d'évaluer la douleur après chaque bloc, une décision motivée par la volonté d'examiner les effets de l'orientation de l'attention, sans perturbation due à l'évaluation répétée de la douleur.

5.3.2.2 Anticipation de la douleur

Le but d'avoir des conditions de distraction et d'anticipation était de voir l'effet de l'orientation de l'attention sur nos variables d'intérêt. Cependant, dans la condition d'anticipation, nous n'avons pas contrôlé si les participants dirigeaient l'attention vers les stimuli nociceptifs. Dans cette condition, la douleur était prévisible, permettant aux participants d'anticiper chaque stimulus avec certitude, car l'indice annonçait toujours la venue d'un stimulus nociceptif, il n'y avait aucune variation de l'intensité de la stimulation ni du délai entre l'apparition de l'indice et le stimulus nociceptif. La prévisibilité des stimuli nociceptifs n'augmente pas l'évaluation de douleur (Oka et al., 2010), diminue la saillance des stimuli et le niveau de menace associé (Seidel et al., 2015). Par conséquent, puisque les stimuli étaient prévisibles, il est probable que l'allocation des ressources attentionnelles aux informations nociceptives diminuait progressivement au cours des essais, l'attention pouvait alors être allouée à d'autres processus, tels que la divagation mentale.

Pour de futures études, il serait important de contrôler l'orientation et l'allocation de l'attention vers les stimuli nociceptifs. Cela peut être réalisé, en employant d'autres types de tâches cognitives, comme des paradigmes de double tâche, ou par l'analyse de potentiels évoqués influencés par l'allocation d'attention aux stimuli nociceptifs comme les composantes N2, P2 ou encore P3b (Legrain et al., 2002). L'ajout de mesures auto-rapportées via des questionnaires pourrait contribuer à évaluer l'expérience subjective et la perception d'allocation d'attention des participants vers les stimuli nociceptifs. Enfin, l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour mesurer l'activité cérébrale dans différentes conditions pourrait également nous renseigner sur les mécanismes liés à l'allocation d'attention.

5.3.2.3 Influence du stress

Les tâches de calcul mental peuvent générer un certain niveau de stress (Al'Absi et al., 1997; Dedovic et al., 2005), et la présence d'un observateur peut augmenter le stress relié à la réalisation d'une tâche (Cox, 1966; Horsley & Wambach, 2015). Dans notre étude 1, les participants réalisaient une tâche de calcul mental tout en donnant leurs réponses à voix haute à

l'expérimentateur présent dans la salle, ce qui a pu générer plus de stress. Or, la réponse au stress peut entraîner une amélioration de la performance cognitive, mais peut également porter atteinte à la performance cognitive (Sandi, 2013).

De plus, le stress a la capacité d'induire une analgésie (Butler & Finn, 2009). Cependant, le niveau de stress induit dans notre étude est probablement inférieur à celui rapporté dans la revue de Butler & Finn, où des stressseurs plus intenses ont été employés pour étudier l'analgésie induite par le stress. Il est possible que le stress potentiellement induit dans notre étude ne soit pas suffisant pour induire une analgésie notable chez tous les participants.

Bien que le stress puisse influencer la douleur, son impact potentiel dans notre étude semble limité. L'absence de mesures objectives du niveau de stress des participants constitue une limite, et des recherches futures pourraient bénéficier de l'inclusion d'évaluations du stress perçu ou de mesures physiologiques du stress pour mieux comprendre son rôle et distinguer celui de la distraction.

5.3.3 Limites spécifiques à l'étude 2

5.3.3.1 Impact de la tâche cognitive sur les PELs

Dans l'étude 2, nous n'avons pas mesuré les potentiels évoqués laser seuls, c'est-à-dire sans la présence concurrente de la tâche cognitive. De ce fait, nous ne pouvons pas affirmer que la réalisation d'une tâche de détection de changement module l'amplitude des potentiels évoqués laser. Toutefois, il est établi dans la littérature que l'engagement dans une tâche cognitive sollicitant la mémoire de travail diminue l'amplitude des potentiels évoqués par les stimulations nociceptives (Legrain et al., 2013). Notre étude visait à étudier les effets de stimuli nociceptifs sur la mémoire de travail visuelle et non l'impact de la tâche cognitive sur ces potentiels.

Pour pallier cette limite, il serait judicieux d'inclure une condition expérimentale où les stimulations nociceptives sont présentées sans tâche cognitive concomitante. Cette condition permettrait d'obtenir une mesure de référence des potentiels évoqués nociceptifs, qui selon les objectifs expérimentaux peut être nécessaire. Cependant, dans le cadre de notre étude, une telle

condition ne nous renseigne pas sur la manière dont les processus cognitifs interagissent avec la cognition.

5.3.3.2 Difficulté de la tâche de détection de changement

La tâche cognitive employée dans l'étude 2 comprenait 4 niveaux de difficulté. Dans la condition la plus exigeante (4 rectangles cibles avec un changement entre les tableaux), nos résultats indiquent que les taux de réussite se situaient juste en dessous de 50%. Cela suggère que les participants éprouvaient de la difficulté à détecter les changements, même en l'absence de stimulations nociceptives. Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer les effets de la nociception sur la performance comportementale dans cette condition.

Pour les recherches futures, il serait judicieux de considérer l'introduction de conditions de difficulté intermédiaire, ou d'ajuster la difficulté de la tâche en fonction des capacités cognitives des participants. Toutefois, il convient de noter que l'ajout de conditions intermédiaires, ainsi qu'adapter la difficulté de la tâche nécessite la réalisation préalable de tâches d'évaluation des capacités cognitives, ce qui prolonge la durée de l'expérience, entraînant potentiellement une fatigue cognitive ou une baisse de l'engagement des participants.

5.4 Perspectives et implications cliniques

Dans le prolongement des résultats obtenus dans cette thèse, la section suivante explore les perspectives de recherches futures dans le domaine de la douleur et la cognition. Les interactions bidirectionnelles entre les processus cognitifs et l'expérience de douleur, mises en évidence dans cette thèse et soutenues par la littérature, soulignent l'importance de l'attention, des fonctions exécutives, de la distraction et de facteurs psychologiques dans la modulation de la douleur. Bien que les expériences menées n'aient pas eu pour objectif de produire directement des retombées cliniques, elles établissent une base pour de futurs travaux qui pourraient viser cet

objectif. Nos résultats ouvrent des voies prometteuses pour l'élaboration de stratégies de gestion de la douleur personnalisées, tenant compte de la diversité des réponses individuelles.

La distraction cognitive s'avère plus efficace chez les personnes dotées de bonnes capacités d'inhibition (Verhoeven et al., 2011). Ainsi, évaluer les fonctions exécutives, permettrait dans un premier temps de classer les individus en sous-groupes selon leurs aptitudes cognitives et leur profil de réponse à la douleur (type A ou P), et d'examiner, dans un second temps, comment les différences individuelles affectent le contrôle de l'attention face à la douleur. L'accent sur l'individualisation de la recherche devrait également s'étendre aux variables expérimentales, telles que l'ajustement du niveau de difficulté des tâches cognitives et l'intensité de la douleur pour affiner notre compréhension des interactions entre la douleur et la cognition (Rischer et al., 2020). Après l'identification des profils cognitifs, des interventions ciblées pourraient être conçues pour améliorer la gestion de la douleur, en fournissant des outils pour moduler la réponse émotionnelle, cognitive et attentionnelle à la douleur, soulignant l'importance de développer des approches personnalisées. Étudier les différences interindividuelles liées à la motivation et aux objectifs pourrait contribuer à révéler la variabilité de l'efficacité des stratégies de distraction cognitive. Les recherches ont montré que la motivation extrinsèque, comme une récompense financière, augmente l'engagement dans les tâches de distraction, bien que son effet sur la douleur varie selon les profils. En effet, les individus ayant tendance à dramatiser la douleur bénéficient d'une meilleure analgésie induite par la distraction lorsqu'ils sont motivés, mettant en lumière le rôle modérateur de la motivation sur l'effet de la cognition sur la douleur (Verhoeven et al., 2010).

La distinction entre la motivation intrinsèque et extrinsèque et leur impact sur la gestion de la douleur et l'allocation d'attention nécessite une exploration plus approfondie. La motivation intrinsèque (poursuite d'un but pour le bien-être, la satisfaction personnelle) peut renforcer l'engagement cognitif, favoriser une distraction efficace et diminuer la douleur. La motivation extrinsèque, comme une récompense financière, peut également diminuer la douleur en augmentant l'effort consacré à une tâche de distraction, bien que son efficacité varie en fonction de facteurs individuels. Comprendre les effets du type de motivation et des facteurs l'influençant pourrait permettre de personnaliser davantage les interventions de gestion de la douleur en tenant compte des motivations individuelles.

La capacité des technologies à augmenter la motivation et l'engagement dans des tâches de distraction représente un aspect important de leur potentiel thérapeutique. L'utilisation de la réalité virtuelle (RV) et des technologies mobiles ouvre des perspectives innovantes pour la recherche sur la douleur et la cognition. Ces outils immersifs offrent un potentiel considérable pour moduler l'attention et réduire la douleur, en créant des environnements personnalisés et contrôlés, qui favorisent l'engagement cognitif, la motivation et la distraction. La RV permet de simuler des scénarios spécifiques pour la distraction dans des situations de douleur aiguë (Pourmand et al., 2018), proposant une approche dynamique et interactive.

Parallèlement, l'utilisation des technologies mobiles pour un suivi en temps réel de la douleur ouvre la voie à une évaluation plus précise et écologique des dynamiques quotidiennes liées à la douleur. Ces outils permettent de collecter des données sur les émotions, les pensées et le contexte, les interactions sociales, et les objectifs personnels, enrichissant notre compréhension de la manière dont la douleur influence et est influencée par les activités quotidiennes. L'analyse de ses données pourrait révéler des patrons de comportement face à la douleur, offrant de l'information précieuse pour le développement d'interventions personnalisées basées sur les préférences, les buts et les besoins spécifiques des individus.

Le développement de technologies mobiles et de réalité virtuelle pourrait offrir une expérience plus engageante et gratifiante, renforcer l'efficacité des stratégies de gestion de la douleur en encourageant une participation plus active et soutenue aux programmes d'entraînement cognitif ou de distraction.

5.5 Conclusion

Cette thèse apporte des contributions significatives quant aux différents processus cognitifs (distraction par une tâche d'arithmétique, anticipation, maintien d'objets en mémoire de travail) qui peuvent altérer l'expérience de douleur, l'activité cérébrale reliée aux processus nociceptifs et certains marqueurs physiologiques, tels que la dilatation pupillaire.

Les travaux présentés révèlent notamment que, bien que la douleur puisse être diminuée par la mobilisation soutenue des ressources attentionnelles lors de la distraction cognitive, cette

inhibition s'effectue essentiellement au niveau supraspinal, n'entraînant pas nécessairement de modulation du réflexe nociceptif de flexion. De plus, l'anticipation modifie la réponse cérébrale aux stimuli sans augmenter la douleur, tandis que la présence de stimuli nociceptifs, lorsqu'ils interviennent dans une tâche de mémoire de travail visuelle, perturbe le maintien de l'information.

Ces résultats affinent la théorie de la capacité attentionnelle limitée, en montrant qu'au-delà d'une certaine complexité cognitive, les ressources mobilisées influencent différemment la nociception et la performance cognitive. L'ajout de mesures telles que la pupillométrie et l'analyse des oscillations cérébrales a permis d'identifier des indices neurophysiologiques associés aux interactions entre la douleur et la cognition. En somme, cette thèse suggère que la compréhension du rôle de la charge cognitive et de l'engagement attentionnel ouvre la voie à de futures recherches adaptées aux caractéristiques individuelles, pour moduler la douleur et améliorer la tolérance et la performance en contexte de douleur.

Références bibliographiques

- Adam, K. C. S., & deBettencourt, M. T. (2019). Fluctuations of attention and working memory. *Journal of cognition*, 2(1). doi:10.5334/joc.70
- Adam, K. C. S., Robison, M. K., & Vogel, E. K. (2018). Contralateral delay activity tracks fluctuations in working memory performance. *Journal of cognitive neuroscience*, 30(9), 1229-1240. doi:10.1162/jocn_a_01233
- Adams, E. J., Nguyen, A. T., & Cowan, N. (2018). Theories of working memory: differences in definition, degree of modularity, role of attention, and purpose. *Language, speech, and hearing services in schools*, 49(3), 340-355. doi:10.1044/2018_LSHSS-17-0114
- Al'Absi, M., Bongard, S., Buchanan, T., Pincomb, G. A., Licinio, J., & Lovallo, W. R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology*, 34(3), 266-275. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02397.x
- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., & Spencer, D. D. (1996). Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 100, 126-140. doi:10.1016/0013-4694(95)00226-x
- Allport, A. (1989). Visual attention. In: Posner, M.I. (Ed.), *Foundation of cognitive science*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 631–682.
- Andersen, O. K., Sonnenborg, F. A., & Arendt-Nielsen, L. (2001). Reflex receptive fields for human withdrawal reflexes elicited by non-painful and painful electrical stimulation of the foot sole. *Clinical Neurophysiology*, 112, 641-649. doi:10.1016/S1388-2457(01)00485-0
- Apkarian, A. V. (2013). A brain signature for acute pain. *Trends in cognitive sciences*, 17(7), 309-310. doi:10.1016/j.tics.2013.05.001
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 9(4), 463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Arntz, A., & Hopmans, M. (1998). Underpredicted pain disrupts more than correctly predicted pain, but does not hurt more. *Behaviour Research and Therapy*, 36(12), 1121-1129. doi:10.1016/S0005-7967(98)00085-0

- Arntz, A., & Schmidt, A. J. M. (1989). Perceived control and the experience of pain. In A. Steptoe & A. Appels (Eds.), *Stress, personal control and health* (pp. 131–162). John Wiley & Sons.
- Attridge, N., Crombez, G., Van Ryckeghem, D., Keogh, E., & Eccleston, C. (2015). The experience of cognitive intrusion of pain: scale development and validation. *Pain, 156*(10), 1978-1990. doi:10.1097/j.pain.0000000000000257
- Awh, E., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Rehearsal in spatial working memory. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance, 24*(3), 780-790. doi:10.1037/0096-1523.24.3.780
- Awh, E. S., Belopolsky, A. V., & Theeuwes, J. (2012). Top-down versus bottom-up attentional control: A failed theoretical dichotomy. *Trends in cognitive sciences, 16*(8), 437-443. doi:10.1016/j.tics.2012.06.010
- Baddeley, A. D. (1983). Working Memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 302*(1110), 311–324.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology, 63*, 1-29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Ballantine, H. T., Cassidy, W. L., N.B., F., & Marino, R. (1967). Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *Journal of neurosurgery, 26*, 488-495. doi:10.3171/jns.1967.26.5.0488.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain, 125*, 310-319.
- Bascour-Sandoval, C., Salgado-Salgado, S., Gomez-Milan, E., Fernandez-Gomez, J., Michael, G. A., & Galvez-Garcia, G. (2019). Pain and distraction according to sensory modalities: Current findings and future directions. *Pain practice, 19*(7), 686-702. doi:10.1111/papr.12799
- Beatty, J. (1982). Task-evoked pupillary responses, processing load, and the structure of processing resources. *Psychological bulletin, 91*(2), 276-292. doi:10.1037/00332909.91.2.276
- Beck, V. M., Hollingworth, A., & Luck, S. J. (2012). Simultaneous control of attention by multiple working memory representations. *Psychological science, 23*(8), 887-898. doi:10.1177/0956797612439068

- Berryman, C., Stanton, T. R., Jane Bowering, K., Tabor, A., McFarlane, A., & Lorimer Moseley, G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(8), 1181-1196. doi:10.1016/j.pain.2013.03.002
- Bertrand, A. L., Santos Garcia, J. B., Viera, E. B., Santos, A. M., & Bertrand, R. H. (2013). Pupillometry: The influence of gender and anxiety on the pain response. *Pain physician*.
- Beydoun, A., Morrow, T. J., Shen, J. F., & Casey, K. L. (1993). Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalogr Clinical neurophysiology*, 88. doi:10.1016/0168-5597(93)90002-7
- Bingel, U., Rose, M., Glascher, J., & Buchel, C. (2007). fMRI reveals how pain modulates visual object processing in the ventral visual stream. *Neuron*, 55(1), 157-167. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.032
- Birnie, K. A., Chambers, C. T., & Spellman, C. M. (2017). Mechanisms of distraction in acute pain perception and modulation. *Pain*, 158(6), 1012-1013. doi:10.1097/j.pain.0000000000000913
- Bitsios, P., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2004). The fear-inhibited light reflex: importance of the anticipation of an aversive event. *International journal of psychophysiology*, 52(1), 87-95. doi:10.1016/j.ijpsycho.2003.12.006
- Blom, J. H. G., Wiering, C. H., & Van der Lubbe, R. H. J. (2012). Distraction reduces both early and late electrocutaneous stimulus evoked potentials. *Journal of psychophysiology*, 26(4), 168-177. doi:10.1027/0269-8803/a000079
- Bonnet, M., Bradley, M. M., Lang, P. J., & Requin, J. (1995). Modulation of spinal reflexes: Arousal, pleasure, action. *Psychophysiology*, 32(4), 367-372.
- Bonotis, P. A., Tsouros, D. C., Smyrlis, P. N., Tzallas, A. T., Giannakeas, N., Glavas, E., & Tsipouras, M. G. (2019). Automated assessment of pain intensity based on EEG signal analysis. Paper presented at the 2019 *IEEE 19th International conference on bioinformatics and bioengineering (BIBE)*.
- Boselie, J., Vancleef, L. M. G., & Peters, M. L. (2016). The effects of experimental pain and induced optimism on working memory task performance. *Scandinavian journal of pain*, 12, 25-32. doi:10.1016/j.sjpain.2016.03.001

- Boyle, Y., El-Deredy, W., Martinez Montes, E., Bentley, D. E., & Jones, A. K. (2008). Selective modulation of nociceptive processing due to noise distraction. *Pain*, 138. doi:10.1016/j.pain.2008.02.020
- Broadbent, D. E. (1958). Perception and communication. *New York: Pergamon*.
- Büchel, C. (2023). The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. *Elife*, 12. doi:10.7554/eLife.81795
- Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*, 81(6), 1223-1239. doi:10.1016/j.neuron.2014.02.042
- Buhle, J., & Wager, T. D. (2010). Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain*, 149(1), 19-26. doi:10.1016/j.pain.2009.10.027
- Buhle, J., Stevens, B. L., Friedman, J. J., & Wager, T. D. (2012). Distraction and Placebo: Two Separate Routes to Pain Control. *Psychological science*, 23(3), 246-253. <https://doi.org/10.1177/0956797611427919>
- Burgess, P. R., & Perl, E. R. (1973). Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In A. Iggo (Ed.), *Somatosensory system* (pp. 29-78). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Buschman, T. J., & Kastner, S. (2015). From behavior to neural dynamics: An integrated theory of attention. *Neuron*, 88(1), 127-144. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.017
- Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(7), 502-511. doi:10.1038/nrn3516
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Dubner, R., & He, L. F. (1984). Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. *Journal of neurophysiology*, 52(1). doi:10.1152/jn.1984.52.1.170
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 96(14), 7705-7709. doi:10.1073/pnas.96.14.7705.
- Butler, R. K., & Finn, D. P. (2009). Stress-induced analgesia. *Progress in neurobiology*, 88(3), 184-202. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.04.003
- Campbell, F., Hudspith, M., Choinière, M., El-Gabalawy, H., Laliberté, J., Sangster, M., Wilhem, L. (2021). *An action plan for pain in Canada*. Health Canada Retrieved from

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/corporate/about-healthcanada/public-engagement/external-advisory-bodies/canadian-pain-task-force/report2021-rapport/report-rapport-2021-eng.pdf>

- Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K. M., Ohman, A., & Ingvar, M. (2006). Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *Neuroimage*, 32(4), 1804-1814. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.027
- Chapman, C. R., Oka, S., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Donaldson, G. W. (1999). Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*, 36(1), 44-52.
- Chen, A., Chapman, C. R., & Harkins, S. W. (1979). Brain evoked potentials are functional correlates of induced pain in man. *Pain*, 6(3), 365-374. doi:10.1016/0304-3959(79)90054X
- Chen, A., Arendt-Nielsen, L., & Plaghki, L. (1998a). Laser-evoked potentials in human pain. *Pain forum*, 7(4), 201-211. doi:10.1016/s1082-3174(98)70002-9
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *Journal of neurophysiology*, 82(4), 1934-1943. doi:10.1152/jn.1999.82.4.1934
- Colflesh, G. H., & Conway, A. R. (2007). Individual differences in working memory capacity and divided attention in dichotic listening. *Psychonomic bulletin & review*, 14, 699-703. doi: 10.3758/BF03196824
- Connors, F. A. (2008). Attentional control and the simple view of reading. *Reading and writing*, 22(5), 591-613. doi:10.1007/s11145-008-9126-x
- Conway, A. R., Cowan, N., & Bunting, M. F. (2001). The cocktail party phenomenon revisited: The importance of working memory capacity. *Psychonomic bulletin & review*, 8, 331-335.
- Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence (2003). *Trends in cognitive sciences*. 7(12):547-52. doi: 10.1016/j.tics.2003.10.005. PMID: 14643371.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological bulletin*, 104, 163-191. doi: 10.1037/0033-2909.104.2.163

- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *The behavioral and brain sciences*, 24(1), 87-114; discussion 114-185. doi:10.1017/s0140525x01003922
- Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic bulletin & review*, 24(4), 1158-1170. doi:10.3758/s13423-016-1191-6
- Cowan, N., Elliott, E. M., Scott Saults, J., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R. (2005). On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive psychology*, 51(1), 42-100. doi:10.1016/j.cogpsych.2004.12.001
- Cox. (1966). Some effects of test anxiety and presence or absence of other persons on boys' performance on a repetitive motor task. *Journal of experimental child psychology*, 3(1), 100-112. doi:10.1016/0022-0965(66)90065-8
- Craig, A. D. (2003). A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in neurosciences*, 26(6), 303-307. doi:10.1016/s0166-2236(03)00123-1
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 372, 770-772. doi:10.1038/372770a0
- Craig, A. D., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (2002). Association of spinothalamic lamina I neurons and their ascending axons with calbindin-immunoreactivity in monkey and human. *Pain*, 97(1-2), 105-115. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00009-X
- Creach, C. (2014). Indications des potentiels lasers dans l'exploration de la douleur neuropathique. *Pratique neurologique - FMC*, 5(4), 287-293.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., & Eelen, P. (1996). The disruptive nature of pain: An experimental investigation. *Behaviour research and therapy*, 34(11-12), 911-918. doi:10.1016/S0005-7967(96)00058-7
- Crombez, G., Eccleston, C., van den Broeke, E. N., Van Houdenhove, B., & Goubert, L. (2002). The effects of catastrophic thinking about pain on attentional interference by pain: no mediation of negative affectivity in healthy volunteers and in patients with low back pain. *Pain research & management*, 7(1), 31-39. doi:10.1155/2002/576792
- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain*, 116(1-2), 4-7. doi:10.1016/j.pain.2005.03.035

- Cross, S. A. (1994). Pathophysiology of pain. *Mayo clinic proceedings*, 69(4), 375-383.
doi:10.1016/s0025-6196(12)62225-3
- Danziger, N., Fournier, E., Bouhassira, D., Michaud, D., De Broucker, T., Santarcangelo, E., Willer, J. C. (1998). Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain*, 75(1), 85-92.
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 30, 319-325.
- Defrin, R., Peleg, S., Weingarden, H., Heruti, R., & Urca, G. (2007). Differential effect of supraspinal modulation on the nociceptive withdrawal reflex and pain sensation. *Clinical neurophysiology*, 118(2), 427-437. doi:10.1016/j.clinph.2006.10.015
- Deldar, Z., Blanchette, I., & Piche, M. (2021). Reduction of pain and spinal nociceptive transmission by working memory is load dependant. *The journal of pain*, 22(7), 797-805. doi:10.1016/j.jpain.2021.02.001
- Deldar, Z., Rustamov, N., Blanchette, I., & Piche, M. (2019). Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience research*. doi:10.1016/j.neures.2018.12.007
- Deldar, Z., Rustamov, N., Bois, S., Blanchette, I., & Piche, M. (2018). Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of physiological sciences*. doi:10.1007/s12576-018-0598-4
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Lee, S., Posada-Villa, J., Kovess, V., Angermeyer, M. C., Von Korff, M. (2007). Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*, 129(3), 332-342. doi:10.1016/j.pain.2007.01.022
- Derbyshire, S. W. G. (2000). Exploring the pain neuromatrix. *Current review of pain*, 4, 467-477.
- Desmedt, J. E., & Robertson, D. (1977). Differential enhancement of early and late components of the cerebral somatosensory evoked potentials during forced-paced cognitive tasks in man. *The journal of physiology*, 761-782. doi:10.1113/jphysiol.1977.sp012025.

- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64(1), 135-168.
doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Dick, B. D., & Rashiq, S. (2007). Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesthesia and analgesia*, 104(5), 1223-1229, tables of contents. doi:10.1213/01.ane.0000263280.49786.f5
- Do, A. M., Rupert, A. V., & Wolford, G. (2008). Evaluations of pleasurable experiences: the peakend rule. *Psychonomic bulletin & review*, 15(1), 96-98. doi:10.3758/pbr.15.1.96
- Donaldson, G. W., Chapman, C. R., Nakamura, Y., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Chapman, C. N. (2003). Pain and the defense response: structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. *Pain*, 102(1), 97-108. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00351-2
- Dostrovsky, J. O. (2000). Role of thalamus in pain. *Progress in brain research*, 129, 245-257. doi:10.1016/S0079-6123(00)29018-3
- Dostrovsky, J. O., & Craig, A. D. (2013). Ascending projection systems. In S. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of pain*: Elsevier Health Sciences.
- Dowman, R. (1991). Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*, 45(3), 269-281. doi:10.1016/0304-3959(91)90051-X
- Dowman, R. (2001). Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology*, 38(3), 451-464. doi:10.1111/1469-8986.3830451
- Dowman, R. (2004a). Distraction produces an increase in pain-evoked anterior cingulate activity. *Psychophysiology*, 41(4), 613-624. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00186.x
- Dowman, R. (2004b). Electrophysiological indices of orienting attention toward pain. *Psychophysiology*, 41(5), 749-761. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00207.x
- Dowman, R., Darcey, T., Barkan, H., Thadani, V., & Roberts, D. (2007). Human intracranially recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *Neuroimage*, 34(2), 743-763. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.021
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature neuroscience*, 3 :277-83. doi : 10.1038/72991.

- Downing, P. (2000). Interactions between visual working memory and selective attention. *Psychological science, 11*(6).
- Draheim, C., Tshukara, J. S., & Engle, R. W. (2023). Replication and extension of the toolbox approach to measuring attention control. *Behavior research methods*, 1-23. doi:10.3758/s13428023-02140-2
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of clinical investigation, 120*(11), 3760-3772. doi:10.1172/JCI42843
- Duerden, A. (2013). Localization of pain-related brain activation A meta-analysis of neuroimaging data. *Human brain mapping, 34*, 109-149. doi:10.1002/hbm.21416
- Dunckley, P., Aziz, Q., Wise, R. G., Brooks, J., Tracey, I., & Chang, L. (2007). Attentional modulation of visceral and somatic pain. *Neurogastroenterology and motility, 19*(7), 569-577. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.00908.x
- Eccleston, C. (1994). Chronic pain and attention: A cognitive approach. *British journal of clinical psychology, 33*, 535-547.
- Eccleston, C. (1995a). The attentional control of pain: methodological and theoretical concerns. *Pain, 63*, 3-10.
- Eccleston, C. (1995b). Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behaviour research and therapy, 33*(4), 391-405.
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive–affective model of the interruptive function of pain. *Psychological bulletin, 125*(3), 356-366.
- Edwards, L., Ring, C., France, C. R., al'Absi, M., McIntyre, D., Carroll, D., & Martin, U. (2007). Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in patients with hypertension and individuals at risk for hypertension. *Biological psychology, 76*, 7282. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.06.005
- Edwards, L., Ring, C., McIntyre, D., Carroll, D., Clarke, R., Webb, O., & Martin, U. (2006). Increases in arousal are associated with reductions in the human nociceptive flexion reflex threshold and pain ratings. *Journal of psychophysiology, 20*(4), 259-266. doi:10.1027/0269-8803.20.4.259
- Egeth, H. E., & Yantis, S. (1997). Visual attention: control, representation, and time course. *Annual review of psychology, 48*(1), 269-297. doi:10.1146/annurev.psych.48.1.269

- Ellermeier, W., & Westphal, W. (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 61(3), 435-439.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current Directions in Psychological science*. doi: 10.1111/1467-8721.00160
- Engle, R. W. (2018). Working memory and executive attention: A Revisit. *Perspectives in psychological science*, 13(2), 190-193. doi:10.1177/1745691617720478
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. R. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent variable approach. *Journal of experimental psychology: general*, 128(3), 309-331.
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergstrom, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 88(1), 33-46. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.020
- Erpelding, N., & Davis, K. D. (2013). Neural underpinnings of behavioural strategies that prioritize either cognitive task performance or pain. *Pain*, 154(10), 2060-2071. doi:10.1016/j.pain.2013.06.030
- Feldmann-Wustefeld, T. (2021). Neural measures of working memory in a bilateral change detection task. *Psychophysiology*, 58(1), e13683. doi:10.1111/psyp.13683
- Feldmann-Wustefeld, T., Vogel, E. K., & Awh, E. (2018). Contralateral delay activity indexes working memory storage, not the current focus of spatial attention. *Journal of cognitive neuroscience*, 30(8), 1185-1196. doi:10.1162/jocn_a_01271
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain. *Pain*, 158, S11–S18. doi:10.1097/j.pain.0000000000000775
- France, C. R., France, J. L., al'Absi, M., Ring, C., & McIntyre, D. (2002). Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain*, 99, 459-463. doi:10.1016/S0304-3959(02)00235-X
- Franz, M., Nickel, M. M., Ritter, A., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2015). Somatosensory spatial attention modulates amplitudes, latencies, and latency jitter of laser-evoked brain potentials. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2760-2768. doi:10.1152/jn.00070.2015
- Fredricks, J. A., Blumenfeld, P. C., & Paris, A. H. (2004). School engagement: Potential of the concept, state of the evidence. *Review of educational research*, 74, 59-109.
- Friederich, M., Trippe, R. H., Ozcan, M., Weiss, T., Hecht, H., & Miltner, W. H. (2001). Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of

- attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*, 38.
doi:10.1111/1469-8986.3850768
- Fries, P., Nikolić, D., & Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends in neurosciences*, 30(7), 309-316. doi:10.1016/j.tins.2007.05.005
- Frot, M., & Mauguiere, F. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*, 126(Pt 2), 438-450. doi:10.1093/brain/awg032
- Fukuda, K., & Vogel, E. K. (2011). Individual differences in recovery time from attentional capture. *Psychological science*, 22(3), 361-368. doi:10.1177/0956797611398493
- Gao, Z., Ding, X., Yang, T., Liang, J., & Shui, R. (2013). Coarse-to-fine construction for high-resolution representation in visual working memory. *PLoS one*, 8(2), e57913. doi:10.1371/journal.pone.0057913
- Gao, Z., Li, J., Liang, J., Chen, H., Yin, J., & Shen, M. (2009). Storing fine detailed information in visual working memory--evidence from event-related potentials. *Journal of vision*, 9(7), 17. doi:10.1167/9.7.17
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie clinique/Clinical neurophysiology*, 33(6), 279-292. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.008
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguiere, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*, 8, 3785-3789. doi:10.1097/00001756-199712010-00026
- Garland, E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary care*, 39(3), 561-571. doi:10.1016/j.pop.2012.06.013
- Garza Villarreal, E. A., Brattico, E., Vase, L., Ostergaard, L., & Vuust, P. (2012). Superior analgesic effect of an active distraction versus pleasant unfamiliar sounds and music: the influence of emotion and cognitive style. *PLoS one*, 7(1), e29397. doi:10.1371/journal.pone.0029397
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(2), 129-135. doi:10.1016/j.tics.2011.11.014

- Gerrans, P. (2020). Pain asymbolia as depersonalization for pain experience. An interoceptive active inference account. *Frontiers in psychology*, *11*, 523710. doi:10.3389/fpsyg.2020.523710
- Geuter, S., Gamer, M., Onat, S., & Büchel, C. (2014). Parametric trial-by-trial prediction of pain by easily available physiological measures. *Pain*, *155*(5), 994-1001. doi: 10.1016/j.pain.2014.02.005
- Glatte, P., Buchmann, S. J., Hijazi, M. M., Illigens, B. M., & Siepmann, T. (2019). Architecture of the cutaneous autonomic nervous system. *Frontiers in neurology*, *10*, 970. doi:10.3389/fneur.2019.00970
- Goubert, L., Crombez, G., Eccleston, C., & Devulder, J. (2004). Distraction from chronic pain during a pain-inducing activity is associated with greater post-activity pain. *Pain*, *110*(1-2), 220227. doi:10.1016/j.pain.2004.03.034
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology*, *5*(5), e133. doi:10.1371/journal.pbio.0050133
- Hagiwara, K., Perchet, C., Frot, M., Bastuji, H., & Garcia-Larrea, L. (2018). Insular-limbic dissociation to intra-epidermal electrical Adelta activation: A comparative study with thermo-nociceptive laser stimulation. *European journal of neuroscience*, *48*(10), 3186-3198. doi:10.1111/ejn.14146
- Hakim, N., Adam, K. C. S., Gunseli, E., Awh, E., & Vogel, E. K. (2019). Dissecting the neural focus of attention reveals distinct processes for spatial attention and object-based storage in visual working memory. *Psychological science*. doi: 10.1177/0956797619830384
- Hakim, N., Feldmann-Wustefeld, T., Awh, E., & Vogel, E. K. (2020). Perturbing neural representations of working memory with task-irrelevant interruption. *Journal of cognitive neuroscience*, *32*(3), 558-569. doi:10.1162/jocn_a_01481
- Hart, R. P., Martelli, M. F., & Zasler, N. D. (2000). Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychology review*, *10*(3).
- Hauck, M., Lorenz, J., & Engel, A. K. (2007). Attention to painful stimulation enhances gammaband activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of neuroscience*, *27*(35), 92709277. doi:10.1523/JNEUROSCI.2283-07.2007

- Hauck, M., Metzner, S., Rohlfs, F., Lorenz, J., Engel, A. K. (2013). The influence of music and music therapy on pain-induced neuronal oscillations measures by magnetoencephalography. *Pain*, 154(4) :p 539-547, April 2013. 10.1016/j.pain.2012.12.016
- Heinricher, M. M., & Fields, H. L. (2013). Central nervous system mechanisms of pain modulation. In S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of Pain* (sixth ed.): Elsevier.
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain research reviews*, 60(1), 214-225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Heitz, R. P., Schrock, J. C., Payne, T. W., & Engle, R. W. (2008). Effects of incentive on working memory capacity: behavioral and pupillometric data. *Psychophysiology*, 45(1), 119-129. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.00605.x
- Heuer, A., & Schubö, A. (2016). The focus of attention in visual working memory: Protection of focused representations and its individual variation. *PLoS one*, 11(4), e0154228. doi:10.1371/journal.pone.0154228
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) (2011). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management*. 41(6):1073-93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016. PMID: 21621130.
- Höfle, M., Kenntner-Mabiala, R., Pauli, P., & Alpers, G. W. (2008). You can see pain in the eye: Pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions. *International journal of psychophysiology*, 70(3), 171-175. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.06.008
- Horsley, T. L., & Wambach, K. (2015). Effect of nursing faculty presence on students' anxiety, self-confidence, and clinical performance during a clinical simulation experience. *Clinical simulation in nursing*, 11(1), 4-10. doi:10.1016/j.ecns.2014.09.012
- Houlihan, M. E., McGrath, P. J., Connolly, J. F., Stroink, G., Allen Finley, G., Dick, B., & Phi, T. T. (2004). Assessing the effect of pain on demands for attentional resources using ERPs.

International journal of psychophysiology, 51(2), 181-187.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2003.08.001

Houzé, B., Streff, A., Piché, M., & Rainville, P. (2021). Spinal and supraspinal modulation of pain responses by hypnosis, suggestions, and distraction. *American journal of clinical hypnosis*, 63(4), 329-354. doi:10.1080/00029157.2020.1863184

Hugon, M. (1973). Proprioceptive reflexes and the H-reflex. *New Developments in Electromyography and Chimical Neurophysiology*, 3, 277-293.

Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *Journal of neurophysiology*, 100(2), 815-828. doi:10.1152/jn.00097.2008

Iannetti, G. D., Leandri, M., Truini, A., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2004). A-delta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. *Clinical neurophysiology*, 115(11), 2629-2637. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.023

Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research*, 205(1), 1-12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1

Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature reviews neuroscience*, 2, 194-203.

Jackson, I., & Sirois, S. (2009). Infant cognition: going full factorial with pupil dilation. *Developmental science*, 12(4), 670-679. doi:10.1111/j.1467-7687.2008.00805.x

Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 186.

Johansen, J. P., & Fields, H. L. (2004). Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. *Nature neuroscience*, 7(4), 398-403. doi:10.1038/nn1207

Johnson, M. H. (2005). How does distraction work in the management of pain? *Current pain and headache reports*, 9(2), 90-95.

Kahneman, D. (1973). Attention and effort. *The american journal of psychology*, 88.

Kahneman, D., & Beatty, J. (1966). Pupil Diameter and Load on Memory. *Science*, 154, 1583-1585.

- Kahneman, D., Fredrickson, B. L., Schreiber, K., & Redelmeier, D. A. (1993). When more pain is preferred to less: Adding a better end. *Psychological science*, 4, 401-405.
- Kahneman, D., & Treisman, A. (1984). Changing views of attention and automaticity. In R. Parasuraman & D.R. Davis (Eds.), *Varieties of attention* (pp. 29-61). *Orlando: Academic press*.
- Kakigi, R., Endo, C., Neshige, R., Kuroda, Y., & Shibasaki, H. (1991). Estimation of conduction velocity of A-delta fibers in humans. *Muscle & nerve*, 14, 1193-1196.
- Kanda, M., Fujiwara, N., Xu, X., Shindo, K., Nagamine, T., Ikeda, A., & Shibasaki, H. (1996). Pain related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 100. doi:10.1016/00134694(95)00190-5
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of experimental psychology. General*, 132(1), 47-70. doi:10.1037/0096-3445.132.1.47
- Karos, K., Alleva, J. M., & Peters, M. L. (2018). Pain, please: An investigation of sampling bias in pain research. *The journal of pain*, 19(7), 787-796. doi:10.1016/j.jpain.2018.02.011
- Kayalioglu, G. (2009). Projections from the spinal cord to the brain. In G. P. Charles Watson, Gulgun Kayalioglu (Ed.), *The spinal cord* (pp. 148-167): Academic Press.
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M. J., Muhlberger, A., & Pauli, P. (2008). Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biological psychology*, 78(1), 114-122. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.01.007
- Kenntner-Mabiala, R., Weyers, P., & Pauli, P. (2007). Independent effects of emotion and attention on sensory and affective pain perception. *Cognition & emotion*, 21(8), 1615-1629. doi:10.1080/02699930701252249
- Keogh, E., Cavill, R., Moore, D. J., & Eccleston, C. (2014). The effects of menstrual-related pain on attentional interference. *Pain*, 155(4), 821-827. doi:10.1016/j.pain.2014.01.021
- Kim, J. A., & Davis, K. D. (2021). Neural oscillations: understanding a neural code of pain. *The neuroscientist*, 27(5), 544-570.
- Klein, C. (2015). What pain asymbolia really shows. *Mind*, 124(494), 493-516. doi:10.1093/mind/fzu185

- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Knudsen, L., Petersen, G. L., Nørskov, K. N., Vase, L., Finnerup, N., Jensen, T. S., & Svensson, P. (2011). Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scandinavian Journal of pain*, 2(3), 108-120.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38(3), 557-577.
- Koninck, Y.D. (1997). Transmission nerveuse de la douleur : mécanismes endogènes de contrôle au niveau spinal. *Medecine sciences*, 13, 542-548.
- Kormylo, J., & Jain, V. (1974). Two-pass recursive digital filter with zero phase shift. *IEEE Transactions on acoustics, speech, and signal processing*, 22(5), 374-387.
doi:10.1109/TASSP.1974.1162602
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 102(36), 12950-12955.
doi:10.1073/pnas.0408576102
- Kraus, F., Obleser, J., & Herrmann, B. (2023). Pupil size sensitivity to listening demand depends on motivational state. *eNeuro*, 10(12). doi:10.1523/ENEURO.0288-23.2023
- Krejtz, K., Duchowski, A. T., Niedzielska, A., Biele, C., & Krejtz, I. (2018). Eye tracking cognitive load using pupil diameter and microsaccades with fixed gaze. *PLoS one*, 13(9), e0203629. doi:10.1371/journal.pone.0203629
- Kugelberg, E., Eklund, K., & Grimby, L. (1960). An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain*, 83, 394-410.
doi:10.1093/brain/83.3.394.
- Kulkarni, B., Bentley, D. E., Elliott, R., Youell, P., Watson, A., Derbyshire, S. W., Jones, A. K. (2005). Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *European journal of neuroscience*, 21(11), 3133-3142.
doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04098.x
- Kuo, B. C., Stokes, M. G., & Nobre, A. C. (2012). Attention modulates maintenance of representations in visual short-term memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(1), 51-60. doi:10.1162/jocn_a_00087

- Kursawe, M. A., & Zimmer, H. D. (2015). Costs of storing colour and complex shape in visual working memory: Insights from pupil size and slow waves. *Acta psychologica (Amst)*, 158, 6777. doi:10.1016/j.actpsy.2015.04.004
- Kyle, B. N., & McNeil, D. W. (2014). Autonomic arousal and experimentally induced pain: a critical review of the literature. *Pain research & management*, 19(3), 159-167. doi:10.1155/2014/536859
- Labrakakis, C. (2023). The role of the insular cortex in pain. *International journal of molecular sciences*, 24(6). doi:10.3390/ijms24065736
- Ladouceur, A., Rustamov, N., Dubois, J. D., Tessier, J., Lehmann, A., Descarreaux, M., Piche, M. (2018). Inhibition of pain and pain-related brain activity by heterotopic noxious counter stimulation and selective attention in chronic non-specific low back pain. *Neuroscience*, 387, 201-213. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.054
- Ladouceur, A., Tessier, J., Provencher, B., Rainville, P., & Piche, M. (2012). Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counter stimulation. *Pain*, 153(8), 1755-1762. doi:10.1016/j.pain.2012.05.019
- Lavie, N. (1995). Perceptual load as a necessary condition for selective attention. *Journal of Experimental psychology : Human perception and performance*, 21(3), 451-468. doi:10.1037/0096-1523.21.3.451
- Lavie, N. (2005). Distracted and confused? : selective attention under load. *Trends in cognitive sciences*, 9(2), 75-82. doi:10.1016/j.tics.2004.12.004
- Lavie, N., & De Fockert, J. W. (2005). The role of working memory in attentional capture. *Psychonomic bulletin & review*, 12, 669-674.
- Lavie N, Hirst A, de Fockert JW, Viding E. Load theory of selective attention and cognitive control (2004). *Journal of experimental psychology : General*. 133(3):339-54. doi: 10.1037/0096-3445.133.3.339. PMID: 15355143.
- Lavie, N., & Tsal, Y. (1994). Perceptual load as a major determinant of the locus of selection in visual attention. *Perception and psychophysics*, 56, 183-197.
- Legrain, V. (2008). La modulation de la douleur par l'attention. Les apports de la neurophysiologie. *Douleur et analgésie*, 21(2), 99-107. doi:10.1007/s11724-008-0089-0
- Legrain, V., Bruyer, R., Guérit, J., & Plaghki, L. (2005). Involuntary orientation of attention to unattended deviant nociceptive stimuli is modulated by concomitant visual task difficulty.

- Evidence from laser evoked potentials. *Clinical neurophysiology*, 116(9), 2165-2174. doi: 10.1016/j.clinph.2005.05.019
- Legrain, V., Crombez, G., & Mouraux, A. (2011a). Controlling attention to nociceptive stimuli with working memory. *PLoS one*, 6(6), e20926. doi:10.1371/journal.pone.0020926
- Legrain, V., Crombez, G., Verhoeven, K., & Mouraux, A. (2011b). The role of working memory in the attentional control of pain. *Pain*, 152(2), 453-459. doi:10.1016/j.pain.2010.11.024
- Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. (2011c). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Progress in neurobiology*. Jan;93(1):111-24. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.005. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040755.
- Legrain, V., Crombez, G., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2013). Shielding cognition from nociception with working memory. *Cortex*, 49(7), 1922-1934. doi:10.1016/j.cortex.2012.08.014
- Legrain, V., Guérit, J.-M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2003). Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. *Neuroscience letters*, 339(2), 107-110. doi:10.1016/s0304-3940(02)01485-4
- Legrain, V., Guérit, J. M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain*, 99(1), 21-39. doi:10.1016/S0304-3959(02)00051-9
- Legrain, V., Mancini, F., Sambo, C. F., Torta, D. M., Ronga, I., & Valentini, E. (2012). Cognitive aspects of nociception and pain: bridging neurophysiology with cognitive psychology. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 42(5), 325-336. doi:10.1016/j.neucli.2012.06.003
- Legrain, V., Perchet, C., & Garcia-Larrea, L. (2009a). Involuntary orienting of attention to nociceptive events: neural and behavioral signatures. *Journal of neurophysiology*, 102(4), 2423-2434. doi:10.1152/jn.00372.2009
- Legrain, V., Van Damme, S., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., & Crombez, G. (2009b). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 144(3), 230-232. doi:10.1016/j.pain.2009.03.020

- Lenz FA, Weiss N, Ohara S, Lawson C, Greenspan JD. (2004). The role of the thalamus in pain. *Supplement to clinical neurophysiology*, 57:50-61. doi: 10.1016/s1567-424x(09)70342-3. PMID: 16106605.
- Lepsien, J., Griffin, I. C., Devlin, J. T., & Nobre, A. C. (2005). Directing spatial attention in mental representations: Interactions between attentional orienting and working-memory load. *Neuroimage*, 26(3), 733-743. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.026
- Lepsien, J., Thornton, I., & Nobre, A. C. (2011). Modulation of working-memory maintenance by directed attention. *Neuropsychologia*, 49(6), 1569-1577. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.011
- Leventhal, E. A., Leventhal, H., Shacham, S., & Easterling, D. V. (1989). Active coping reduces reports of pain from childbirth. *Journal of consulting and clinical psychology*, 57.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Smith, R., & Fields, H. L. (1982). Post-operative pain: effect of extent of injury and attention. *Brain research*, 234(2), 500-504. doi:10.1016/0006-8993(82)90894-0
- Levinthal, D. J., & Bielefeldt, K. (2012). Pain without nociception? *European journal of gastroenterology & hepatology*, 24(3), 336-339. doi:10.1097/MEG.0b013e32834fbf5b
- Lier, E. J., van Rijn, C. M., de Vries, M., van Goor, H., & Oosterman, J. M. (2022). The interaction between pain and cognition: on the roles of task complexity and pain intensity. *Scandinavian journal of pain*, 22(2), 385-395. doi:10.1515/sjpain-2021-0119
- Lisman, J., & Buzsáki, G. (2008). A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophrenia bulletin*, 34(5), 974-980.
- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The theta-gamma neural code. *Neuron*, 77(6), 1002-1016.
- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The lancet*, 353(9164), 1607-1609. doi:10.1016/s0140-6736(99)01311-2
- Loizon, M., Boulogne, S., Meyronet, D., Rheims, S., & André-Obadia, N. (2017). L'apport des potentiels évoqués laser pour le diagnostic de la neuropathie des petites fibres. *Neurophysiologie clinique/Clinical neurophysiology*, 47(3), 208-209. doi:10.1016/j.neucli.2017.05.060
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390.

- Luo, T. Z., & Maunsell, J. H. R. (2019). Attention can be subdivided into neurobiological components corresponding to distinct behavioral effects. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*. doi:10.1073/pnas.1902286116
- Luria R, Balaban H, Awh E, Vogel EK, (2016). The contralateral delay activity as a neural measure of visual working memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 62:100-8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.003. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802451; PMCID: PMC4869985.
- Ma, W. J., Husain, M., & Bays, P. M. (2014). Changing concepts of working memory. *Nature neuroscience*, 17(3), 347-356. doi:10.1038/nn.3655
- Macintyre, P. E., Scott, D. A., Shug, S. A., Visser, E. J., & Walker, S. M. (2010). *Acute pain management - scientific evidence - third edition*: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine.
- Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*, 89(2-3), 175-180. doi:10.1016/S0304-3959(00)00361-4
- Martin, J. D., Tsukahara, J. S., Draheim, C., Shipstead, Z., Mashburn, C. A., Vogel, E. K., & Engle, R. W. (2021). The visual arrays task: Visual storage capacity or attention control? *Journal of experimental psychology. General*. doi:10.1037/xge0001048
- May, E. S., Butz, M., Kahlbrock, N., Hoogenboom, N., Brenner, M., & Schnitzler, A. (2012). Pre- and post-stimulus alpha activity shows differential modulation with spatial attention during the processing of pain. *Neuroimage*, 62(3), 1965-1974. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.071
- Mazza, S., Frot, M., & Rey, A. E. (2018). A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 87(Pt B), 183-192. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.08.006
- McCaul, K. D., & Malott, J. M. (1985). Distraction and coping with pain. *Pain*, 23(3), 315-315. doi:10.1016/0304-3959(85)90138-1
- McCollough, A. W., Machizawa, M. G., & Vogel, E. K. (2007). Electrophysiological measures of maintaining representations in visual working memory. *Cortex*, 43(1), 77-94. doi:10.1016/s0010-9452(08)70447-7

- McIntyre, D., Ring, C., & Carroll, D. (2004). Effects of arousal and natural baroreceptor activation on the human muscle stretch reflex. *Psychophysiology*, 41(6), 954-960. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00235.x
- McMahon, S., Koltzenburg, M., Tracey, I., & Turk, D. C. (2013). *Wall & Melzack's textbook of pain* e-book: Elsevier Health Sciences.
- Meier, M. E., & Kane, M. J. (2017). Attentional control and working memory capacity. In *The wiley handbook of cognitive control* (pp. 50-63).
- Meinck, H. M., Piesiur-Strehlow, B., & Koehler, W. (1981). Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 52(2), 140-150.
- Melzack R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. Sep;1(3):277-299. doi: 10.1016/0304-3959(75)90044-5. PMID: 1235985.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150.
- Middleton, S. J., Barry, A. M., Comini, M., Li, Y., Ray, P. R., Shiers, S., Bennett, D. L. (2021). Studying human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain*, 144(5), 1312-1335. doi:10.1093/brain/awab048
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*, 57, 1-164.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological review* (63), 81-97.
- Miller, J. C., Boureau, F., & Albe-Fessard, D. (1979). Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain research*, 179(1), 61-68.
- Miller, S. M. (1981). Predictability and human stress: Toward a clarification of evidence and theory. In *Advances in experimental social psychology*. 14, 203-256.
- Miron, D., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (1989). Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*, 39(3), 345-352. doi:10.1016/0304-3959(89)900481
- Mischkowski, D., Palacios-Barrios, E. E., Banker, L., Dildine, T. C., & Atlas, L. Y. (2018). Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain*, 159(4), 699-711. doi:10.1097/j.pain.0000000000001132

- Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2012). The interruptive effect of pain on attention. *Quarterly journal of experimental psychology*, 65(3), 565-586.
doi:10.1080/17470218.2011.626865
- Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2013). Headache impairs attentional performance. *Pain*, 154(9), 1840-1845. doi:10.1016/j.pain.2013.06.006
- Morales, S., & Bowers, M. E. (2022). Time-frequency analysis methods and their application in developmental EEG data. *Developmental cognitive neuroscience*, 54, 101067.
doi:10.1016/j.dcn.2022.101067
- Morey, C. C., & Cowan, N. (2005). When do visual and verbal memories conflict? The importance of working-memory load and retrieval. *Journal of experimental psychology. learning, memory, and cognition*, 31(4), 703-713. doi:10.1037/0278-7393.31.4.703
- Moriarty, O., & Finn, D. P. (2014). Cognition and pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 130136. doi:10.1097/SPC.0000000000000054
- Moseley, G. L., & Arntz, A. (2007). The context of a noxious stimulus affects the pain it evokes. *Pain*, 133(1-3), 64-71. doi:10.1016/j.pain.2007.03.002
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of neurophysiology*, 101(6), 3258-3269.
doi:10.1152/jn.91181.2008
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2007). Cortical interactions and integration of nociceptive and non nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience*, 150(1), 72-81.
doi:10.1016/j.neuroscience.2007.08.035
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24(4), 375-425. doi:10.1111/j.1469-8986.1987.tb00311.x
- Nakae A, Endo K, Adachi T, Ikeda T, Hagihira S, Mashimo T, Osaka M. The influence of working memory capacity on experimental heat pain (2013). *The journal of pain*. 14(10):1088-96. doi: 10.1016/j.jpain.2013.04.005. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23773342.
- Nickel, M. M., May, E. S., Tiemann, L., Schmidt, P., Postorino, M., Ta Dinh, S., Ploner, M. (2017). Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. *Neuroimage*, 148, 141-147. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.01.011

- Nielsen, J., Crone, C., Sinkjær, T., Toft, E., & Hultborn, H. (1995). Central control of reciprocal inhibition during fictive dorsiflexion in man. *Experimental brain research*, 104, 99-106.
- Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J., & Ruggiero, D. A. (2005). *The human nervous system, structure and function* (Sixth edition ed.): Humana Press.
- Norman, D. A., & Bobrow, D. G. (1975). On data-limited and resource-limited processes. *Cognitive psychology*, 7(1), 44-64. doi:10.1016/0010-0285(75)90004-3
- Northon, S., Deldar, Z., & Piche, M. (2021). Spinal and cerebral integration of noxious inputs in left-handed individuals. *Brain topography*, 34(5), 568-586. doi:10.1007/s10548-021-00864y
- Northon, S., Rustamov, N., & Piche, M. (2019). Cortical integration of bilateral nociceptive signals: when more is less. *Pain*, 160(3), 724-733. doi:10.1097/j.pain.0000000000001451
- Oberauer, K. (2019). Working memory and attention - A conceptual analysis and review. *Journal of cognition*, 2(1), 36. doi:10.5334/joc.58
- Oberauer, K., Lewandowsky, S., Farrell, S., Jarrold, C., & Greaves, M. (2012). Modeling working memory: an interference model of complex span. *Psychonomic bulletin & review*, 19(5), 779-819. doi:10.3758/s13423-012-0272-4
- Obi, T., Takatsu, M., Yamazaki, K., Kuroda, R., Terada, T., & Mizoguchi, K. (2007). Conduction velocities of A -fibers and C-fibers in human peripheral nerves and spinal cord after CO2 laser stimulation. *Journal of clinical neurophysiology* (24), 294-297.
- Ohara, S., Crone, N. E., Weiss, N., & Lenz, F. A. (2004). Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical neurophysiology*, 115. doi:10.1016/j.clinph.2004.02.023
- Oka, S., Chapman, C. R., Kim, B., Nakajima, I., Shimizu, O., & Oi, Y. (2007). Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration. *Clinical neurophysiology*, 118(9), 2016-2024.
- Oka, S., Chapman, C. R., Kim, B., Shimizu, O., Noma, N., Takeichi, O., Oi, Y. (2010). Predictability of painful stimulation modulates subjective and physiological responses. *The journal of pain*, 11(3), 239-246. doi:10.1016/j.jpain.2009.07.009
- Olivers, C. N., Peters, J., Houtkamp, R., & Roelfsema, P. R. (2011). Different states in visual working memory: when it guides attention and when it does not. *Trends in cognitive sciences*, 15(7), 327-334. doi:10.1016/j.tics.2011.05.004

- Oosterman, J. M., Derksen, L. C., van Wijck, A. J. M., Veldhuijzen, D. S., & Kessels, R. P. (2011). Memory functions in chronic pain examining contributions of attention and age to test performance. *The clinical journal of pain*, 27.
- Opsommer, E., Weiss, T., Plaghki, L., & Miltner, W. H. R. (2001). Dipole analysis of ultralate (Cfibres) evoked potentials after laserstimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neuroscience letters*, 298, 41-44.
- Peng, J., Chan, S. C. C., Chau, B. K. H., Yu, Q., & Chan, C. C. H. (2017). Salience of somatosensory stimulus modulating external-to-internal orienting attention. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 428-428. doi:10.3389/fnhum.2017.00428
- Pereira, E. A., Paranathala, M., Hyam, J. A., Green, A. L., & Aziz, T. Z. (2014). Anterior cingulotomy improves malignant mesothelioma pain and dyspnoea. *British journal of neurosurgery*, 28(4), 471-474. doi:10.3109/02688697.2013.857006
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, 35, 73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Ghatan, P. H., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (2000b). Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*, 85(1), 19-30. doi : 10.1016/S0304-3959(99)00232-8
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 30.
- Pfurtscheller, G., Stancak Jr, A., & Neuper, C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International journal of psychophysiology*, 24(1-2), 39-46.
- Philp, J., & Duchesne, S. (2016). Exploring engagement in tasks in the language classroom. *Annual review of applied linguistics*, 36, 50-72. doi:10.1017/s0267190515000094
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D. (2012). The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement. *Cambridge University press : New York*. ISBN: (Hardcover) 978-0521192583.
- Plaghki, L., Bragard, D., Le Bars, D., Willer, J. C., & Godfraind, J.-M. (1998). Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by non noxious radiant heat produced by a laser. *Journal of neurophysiology*, 79(5), 2557-2567.

- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2005). EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Current opinion in investigational drugs*, 6, 58-64.
- Ploner, M., Freund, H.-F., & Schnitzler, A. (1999). Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain*, 81, 211-214.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Porreca, F., & Navratilova, E. (2017). Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*, 158 Suppl 1, S43-s49. doi:10.1097/j.pain.0000000000000798
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P, (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *Journal of neuroscience*. 22(8):3206-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03206.2002. PMID: 11943821
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The quarterly journal of experimental psychology*, 32(1), 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Posner, M. I. (2016). Orienting of attention: Then and now. *The quarterly journal of experimental psychology*, 69(10), 1864-1812. doi:10.1080/17470218.2014.937446
- Posner, M. I., & Boies, S. (1971). Components of attention. *Psychological review*, 78(5), 391-408.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13, 25-42. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Pourmand, A., Davis, S., Marchak, A., Whiteside, T., & Sikka, N. (2018). Virtual reality as a clinical tool for pain management. *Current pain and headache reports*, 22(8), 53. doi:10.1007/s11916-0180708-2
- Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales (1994). *Pain*. 56(2):217-226. doi: 10.1016/0304-3959(94)90097-3. PMID: 8008411.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-1772.
- Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T. D., & Kakigi, R. (2002). Effects of attention, distraction and sleep on CO2 laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clinical neurophysiology*, 113, 1579-1585.

- Quevedo, A. S., & Coghill, R. C. (2007). Attentional modulation of spatial integration of pain: evidence for dynamic spatial tuning. *The Journal of neuroscience*, 27(43), 11635-11640. doi:10.1523/JNEUROSCI.3356-07.2007
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Buschnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Rajic, J., Burton, J. A., & Woodman, G. F. (2019). Contralateral delay activity tracks the storage of visually presented letters and words. *Psychophysiology*, 56(1), e13282. doi:10.1111/psyp.13282
- Ranjbar, S., Mazidi, M., Sharpe, L., Dehghani, M., & Khatibi, A. (2020). Attentional control moderates the relationship between pain catastrophizing and selective attention to pain faces on the antisaccade task. *Scientific reports*, 10(1), 12885. doi:10.1038/s41598-020-69910-2
- Rea, P. (2015). Spinal Tracts – ascending/sensory pathways. In *Essential clinical anatomy of the nervous system* (pp. 133-160).
- Reed, S. K. (2011). *Cognition : Théories et applications* (D. Boeck Ed.).
- Rémy, F., Frankenstein, U. N., Mincic, A., Tomanek, B., & Stroman, P. W. (2003). Pain modulates cerebral activity during cognitive performance. *Neuroimage*, 19(3), 655-664. doi:10.1016/s1053-8119(03)00146-0
- Rensink, R. A. (2002). Change detection. *Annual review of psychology*, 53, 245-277.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Nguyen, M. A., & Rambo, P. (2005). Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*, 42(5), 579-587. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00313.x
- Rischer, K. M., Gonzalez-Roldan, A. M., Montoya, P., Gigl, S., Anton, F., & van der Meulen, M. (2020). Distraction from pain: The role of selective attention and pain catastrophizing. *European journal of pain*, 24(10), 1880-1891. doi:10.1002/ejp.1634
- Ritchie, S. J., Bates, T. C., & Deary, I. J. (2015). Is education associated with improvements in general cognitive ability, or in specific skills? *Developmental psychology*, 51(5), 573-582. doi:10.1037/a0038981
- Robison, M. K., & Unsworth, N. (2019). Pupillometry tracks fluctuations in working memory performance. *Attention, perception & psychophysics*, 81(2), 407-419. doi:10.3758/s13414-018-1618-4

- Rode, S., Salkovskis, P. M., & Jack, T. (2001). An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain. *Pain*, 94(2), 193-203.
doi:10.1016/S03043959(01)00356-6
- Romero, Y. R., Straube, T., Nitsch, A., Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (2013). Interaction between stimulus intensity and perceptual load in the attentional control of pain. *Pain*, 154(1), 135140. doi:10.1016/j.pain.2012.10.003
- Ronga, I., Valentini, E., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2013). Novelty is not enough: laser-evoked potentials are determined by stimulus saliency, not absolute novelty. *Journal of neurophysiology*, 109(3), 692-701. doi:10.1152/jn.00464.2012
- Roy, M., Lebus, A., Peretz, I., & Rainville, P. (2011). The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *European journal of pain*, 15(6), 641.e641-610. doi:10.1016/j.ejpain.2010.11.013
- Rubin, L. S., Graham, D., Pasker, R., & Calhoun, W. (1985). Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. *Headache: The journal of head and face pain*, 25(1), 40-48.
- Ruscheweyh, R., Kreusch, A., Albers, C., Sommer, J., & Marziniak, M. (2011). The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain*, 152(11), 2662-2671. doi:10.1016/j.pain.2011.08.016
- Ruscheweyh, R., Weinges, F., Schiffer, M., Baumler, M., Feller, M., Krafft, S., Marziniak, M. (2015). Control over spinal nociception as quantified by the nociceptive flexor reflex (RIIIreflex) can be achieved under feedback of the RIII reflex. *European journal of pain*, 19(4), 480-489. doi:10.1002/ejp.570
- Rustamov, N., Northon, S., Tessier, J., Leblond, H., & Piche, M. (2019). Integration of bilateral nociceptive inputs tunes spinal and cerebral responses. *Scientific reports*, 9(1), 7143. doi:10.1038/s41598-019-43567-y
- Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2000). Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American psychologist*, 55, 68-78.
- Sanchez, C. A. (2011). Working through the pain: working memory capacity and differences in processing and storage under pain. *Memory*, 19(2), 226-232.
doi:10.1080/09658211.2010.547861

- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 4 3, 245-261. <https://doi.org/10.1002/wcs.1222>.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology*, 77(6), 353-395. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.003
- Sang, C. N., Max, M. B., & Gracely, R. H. (2003). Stability and reliability of detection thresholds for human A-beta and A-delta sensory afferents determined by cutaneous electrical stimulation. *Journal of pain and symptom management*, 25(1), 64-73. doi:10.1016/S08853924(02)00541-9
- Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., Stoeter, P., & Treede, R.-D. (2003). Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyylvian cortex. *Neuroimage*, 20(1), 441-454. doi:10.1016/s1053-8119(03)00345-8
- Schneider, M., Elbau, I. G., Nantawisarakul, T., Pöhlchen, D., Brückl, T., Be, C. W. G., Spoormaker, V. I. (2020). Pupil dilation during reward anticipation is correlated to depressive symptom load in patients with major depressive disorder. *Brain sciences*, 10(12), 906. doi:10.3390/brainsci10120906
- Schnitzler, A., & Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of clinical neurophysiology*, 17(6), 592-603.
- Schopflocher, D., Taenzer, P., & Jovey, R. (2011). The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain research and management*, 16(6), 445-450.
- Schoth, D. E., Georgallis, T., & Liossi, C. (2013). Attentional bias modification in people with chronic pain: a proof of concept study. *Cognitive behaviour therapy*, 42(3), 233-243. doi:10.1080/16506073.2013.777105
- Schulz, E., May, E. S., Postorino, M., Tiemann, L., Nickel, M. M., Witkovsky, V., Ploner, M. (2015). Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cerebral cortex*, 25(11), 4407-4414. doi:10.1093/cercor/bhv043
- Schulz, E., Tiemann, L., Schuster, T., Gross, J., & Ploner, M. (2011). Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cerebral cortex*, 21(10), 2408-2414. doi:10.1093/cercor/bhr027

- Seidel, E. M., Pfabigan, D. M., Hahn, A., Sladky, R., Grahl, A., Paul, K., Lamm, C. (2015). Uncertainty during pain anticipation: the adaptive value of preparatory processes. *Human brain mapping*, 36(2), 744-755. doi:10.1002/hbm.22661
- Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2007a). Interactions of pain intensity and cognitive load: The brain stays on task. *Cerebral cortex*, 17(6), 1412-1422. doi:10.1093/cercor/bhl052
- Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2007b). Pain enhances functional connectivity of a brain network evoked by performance of a cognitive task. *The journal of neurophysiology*, 97(5), 3651-3659. doi:10.1152/jn.01210.2006
- Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2007c). A re-examination of pain-cognition interactions: implications for neuroimaging. *Pain*, 130(1-2), 8-13. doi:10.1016/j.pain.2007.03.036
- Seminowicz, D. A., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2004). Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. *Pain*, 112(1-2), 48-58. doi:10.1016/j.pain.2004.07.027
- Sewards, T. V., & Sewards, M. A. (2002). The medial pain system: Neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain research bulletin*, 59(3), 163-180. doi:10.1016/S03619230(02)00864-X
- Seymour, B. (2019). Pain: A precision signal for reinforcement learning and control. *Neuron*, 101(6), 1029-1041. doi:10.1016/j.neuron.2019.01.055
- Sherrington, C. S. (1906). The integrative action of the nervous system.: C. Scribner's sons.
- Shimoji, K., & Kurokawa, S. (2021). Anatomical physiology of pain. In K. Shimoji, A. Nader, & W. Hamann (Eds.), *Chronic pain management in general and hospital practice* (pp. 21-42). Singapore: Springer Singapore.
- Shipstead, Z., Lindsey, D. R. B., Marshall, R. L., & Engle, R. W. (2014). The mechanisms of working memory capacity: Primary memory, secondary memory, and attention control. *Journal of memory and language*, 72, 116-141. doi:10.1016/j.jml.2014.01.004
- Siedenberg, R., & Treede, R.-D. (1996). Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. *Electroencephalography and clinical neurophysiology/Evoked potentials section*, 100(3), 240-249.
- Sirois, S., & Brisson, J. (2014). Pupillometry. *WIREs Cognitive science*, 5(6), 679-692. <https://doi.org/10.1002/wcs.1323>

- Sobel, K. V., Gerrie, M. P., & Poole, B. J. (2007). Individual differences in working memory capacity and visual search: The roles of top-down and bottom-up processing. *Psychonomic bulletin & review*, 14, 840-845. doi:10.3758/BF03194109
- Soto, D., Hodsoll, J., Rotshtein, P., & Humphreys, G. W. (2008). Automatic guidance of attention from working memory. *Trends in cognitive science*, 12(9), 342-348. doi:10.1016/j.tics.2008.05.007
- Sprenger, C., Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Rose, M., & Buchel, C. (2012). Attention modulates spinal cord responses to pain. *Current biology*, 22(11), 1019-1022. doi:10.1016/j.cub.2012.04.006
- Stancak, A., Fallon, N., Fenu, A., Kokmotou, K., Soto, V., & Cook, S. (2018). Neural mechanisms of attentional switching between pain and a visual illusion task: A laser evoked potential study. *Brain topography*, 31(3), 430-446. doi:10.1007/s10548-017-0613-8
- Styles, E. (2006). Introduction - What is attention ? In *The Psychology of Attention* (pp.352).
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological assessment*, 7, 524-532. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524
- Sullivan, M. J. L., Thorn, B. E., Haythornthwaite, J. A., Keefe F.J., Martin, M., Bradley, L., & Lefebvre, J. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The clinical journal of pain*, 17, 52-64.
- Tassorelli, C., Miceli, G., Osipova, V., Rossi, F., & Nappi, G. (1995). Pupillary and cardiovascular responses to the cold-pressor test. *Journal of the autonomic nervous system*, 55(1-2), 4549.
- Terkelsen, A. J., Andersen, O. K., Mølgaard, H., Hansen, J., & Jensen, T. S. (2004). Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta physiologica scandinavica*, 180(4), 405-414. doi:10.1111/j.1365-201X.2004.01263.x
- Tiemann, L., Schulz, E., Gross, J., & Ploner, M. (2010). Gamma oscillations as a neuronal correlate of the attentional effects of pain. *Pain*, 150(2), 302-308. doi:10.1016/j.pain.2010.05.014

- Tiemann, L., May, E. S., Postorino, M., Schulz, E., Nickel, M. M., Bingel, U., & Ploner, M. (2015). Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*, 156(2), 289-296. doi:10.1097/01.j.pain.0000460309.94442.44
- Todd, J., Sharpe, L., Johnson, A., Nicholson Perry, K., Colagiuri, B., & Dear, B. F. (2015). Towards a new model of attentional biases in the development, maintenance, and management of pain. *Pain*, 156(9), 1589-1600. doi:10.1097/j.pain.0000000000000214
- Tombu MN, Asplund CL, Dux PE, Godwin D, Martin JW, Marois R. A (2011). Unified attentional bottleneck in the human brain. *Proceedings of the national academy of Sciences of the United States of America*. 108(33):13426-31. doi:10.1073/pnas.1103583108. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21825137; PMCID: PMC3158154.
- Torta, D. M., Legrain, V., Mouraux, A., & Valentini, E. (2017). Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. *Cortex*, 89, 120-134. doi:10.1016/j.cortex.2017.01.010
- Tracey, I., & Dickenson, A. (2012). SnapShot: Pain perception. *Cell*, 148(6), 1308-1308 e1302. doi:10.1016/j.cell.2012.03.004
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.012
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S., & Matthews, P. M. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of neuroscience*, 22(7), 2748-2752.
- Treede, R. D., Apkarian, A. V., Bromm, B., Greenspan, J. D., & Lenz, F. A. (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, 87(2), 113-119. doi:10.1016/S0304-3959(00)00350-X
- Treede, R. D., Lorenz, J., & Baumgartner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie clinique*, 33(6), 303-314. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.009
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Treue, S. (2003). Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 428-432. doi:10.1016/s0959-4388(03)00105-3

- Turk, D. C., & Melzack, R. (2001). *Handbook of pain assessment* (2nd ed.): The Guilford Press.
- Unsworth, N., Heitz, R.P., Schrock, J.C. & Engle, R. W (2005). An automated version of the operation span task. *Behavior research methods* **37**, 498–505.
<https://doi.org/10.3758/BF03192720>
- Unsworth, N., & Engle, R. W. (2007). The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychological review*, *114*(1), 104-132. doi:10.1037/0033-295X.114.1.104
- Unsworth, N., Fukuda, K., Awh, E., & Vogel, E. K. (2014). Working memory and fluid intelligence: capacity, attention control, and secondary memory retrieval. *Cognitive psychology*, *71*, 1-26. doi:10.1016/j.cogpsych.2014.01.003
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2015). Individual differences in the allocation of attention to items in working memory: Evidence from pupillometry. *Psychonomic bulletin & review*, *22*(3), 757-765. doi:10.3758/s13423-014-0747-6
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2016). The influence of lapses of attention on working memory capacity. *Memory & cognition*, *44*(2), 188-196. doi:10.3758/s13421-015-0560-0
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2018). Tracking working memory maintenance with pupillometry. *Attention, perception & psychophysics*, *80*(2), 461-484. doi:10.3758/s13414-017-1455-x
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2020). Working memory capacity and sustained attention: A cognitive-energetic perspective. *Journal of experimental psychology: Learning, memory, and cognition*, *46*(1), 77-103. doi:10.1037/xlm0000712
- Vachon-Preseau, E., Tetreault, P., Petre, B., Huang, L., Berger, S. E., Torbey, S., Apkarian, A. V. (2016). Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*, *139*(Pt 7), 1958-1970. doi:10.1093/brain/aww100
- Valentini, E., Betti, V., Hu, L., & Aglioti, S. M. (2013). Hypnotic modulation of pain perception and of brain activity triggered by nociceptive laser stimuli. *Cortex*, *49*(2), 446-462.
doi:10.1016/j.cortex.2012.02.005
- Valeriani, M., Tonali, P., De Armas, L., Mariani, S., Vigevano, F., & Le Pera, D. (2008). Nociceptive contribution to the evoked potentials after painful intramuscular electrical stimulation. *Neuroscience research*, *60*(2), 170-175. doi:10.1016/j.neures.2007.10.008

- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, 109(3), 399-408. doi:10.1016/j.pain.2004.02.033
- Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., & Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(2), 204-213. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.01.005
- van den Broeke, E. N., Hartgerink, D. M., Butler, J., Lambert, J., & Mouraux, A. (2019). Central sensitization increases the pupil dilation elicited by mechanical pinprick stimulation. *Journal of neurophysiology*, 121(5), 1621-1632. doi:10.1152/jn.00816.2018
- Vanden Bulcke C, Van Damme S, Durnez W, Crombez G (2013). The anticipation of pain at a specific location of the body prioritizes tactile stimuli at that location. *Pain*. 154(8):1464-8. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.009. Epub 2013 May 15. PMID: 23707288.
- Van der Lubbe, R. H., Buitenweg, J. R., Boschker, M., Gerdes, B., & Jongsma, M. L. (2012). The influence of transient spatial attention on the processing of intracutaneous electrical stimuli examined with ERPs. *Clinical neurophysiology*, 123(5), 947-959. doi:10.1016/j.clinph.2011.08.034
- Van Ryckeghem, D., & Crombez, G. (2018). Pain and attention: Towards a motivational account. *Oxford University press*.
- Van Ryckeghem, D. M., Crombez, G., Eccleston, C., Liefoghe, B., & Van Damme, S. (2012). The interruptive effect of pain in a multitask environment: an experimental investigation. *The journal of pain*, 13(2), 131-138. doi:10.1016/j.jpain.2011.09.003
- Van Ryckeghem, D. M. L., Crombez, G., Eccleston, C., Legrain, V., & Van Damme, S. (2013). Keeping pain out of your mind: The role of attentional set in pain. *European journal of pain*, 17(3), 402-411. doi:doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00195.x
- Veldhuijzen, D. S., Kenemans, J. L., de Bruin, C. M., Olivier, B., & Volkerts, E. R. (2006). Pain and attention: attentional disruption or distraction? *The journal of pain*, 7(1), 11-20. doi:10.1016/j.jpain.2005.06.003
- Verhoeven, K., Crombez, G., Eccleston, C., Van Ryckeghem, D. M., Morley, S., & Van Damme, S. (2010). The role of motivation in distracting attention away from pain: an experimental study. *Pain*, 149(2), 229-234. doi:10.1016/j.pain.2010.01.019

- Verhoeven, K., Dick, B., Eccleston, C., Goubert, L., & Crombez, G. (2014). The role of executive functioning in children's attentional pain control: an experimental analysis. *Pain, 155*(2), 413-421. doi:10.1016/j.pain.2013.11.002
- Verhoeven, K., Van Damme, S., Eccleston, C., Van Ryckeghem, D. M., Legrain, V., & Crombez, G. (2011). Distraction from pain and executive functioning: an experimental investigation of the role of inhibition, task switching and working memory. *European journal of pain, 15*(8), 866-873. doi:10.1016/j.ejpain.2011.01.009
- Vierck, C. J., Whitsel, B. L., Favorov, O. V., Brown, A. W., & Tommerdahl, M. (2013). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain, 154*(3), 334-344. doi:10.1016/j.pain.2012.10.021
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain, 95*(3), 195-199.
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The journal of neuroscience, 29*(3), 705-715. doi:10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009
- Villemure, C., Slotnick, B. M., & Bushnell, M. C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain, 106*(1-2), 101-108. doi:10.1016/s0304-3959(03)00297-5
- Vlaeyen, J. W., Morley, S., & Crombez, G. (2016). The experimental analysis of the interruptive, interfering, and identity-distorting effects of chronic pain. *Behaviour research and therapy, 86*, 23-34. doi:10.1016/j.brat.2016.08.016
- Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature, 428*(6984), 748-751. doi:10.1038/nature02447
- Vogel, E. K., McCollough, A. W., & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature, 438*(7067), 500-503. doi:10.1038/nature04171
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *Journal of experimental psychology: Human perception and performance, 27*(1), 92-114. doi:10.1037//0096-1523.27.1.92
- Vogel, T. A., Falk, C. F., Otto, A. R., & Roy, M. (2022). Distraction from pain depends on task demands and motivation. *Pain reports, 7*(6), e1041. doi:10.1097/pr9.0000000000001041

- Vogt, B. A., Sikes, R. W., & Vogt, L. J. (1993). Anterior cingulate cortex and the medial pain system. In *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus* (pp. 313-344): Birkhäuser, Boston, MA.
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E., & Pud, D. (2008). Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Experimental brain research*, 186(1), 79-85.
doi:10.1007/s00221-007-1206-7
- Westlund High, K. N. (2008). Pain pathways: peripheral, spinal, ascending, and descending pathways. In J. P. R. Honorio T. Benzon, Christopher L. Wu, Dennis C. Turk, Charles E. Argoff, (Ed.), *Raj's practical management of pain (Fourth Edition)* (pp. 119-134): Mosby.
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*, 354(6312).
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in cognitive science*, 12(8), 306-313. doi:10.1016/j.tics.2008.05.005
- Wiech, K., Seymour, B., Kalisch, R., Stephan, K. E., Koltzenburg, M., Driver, J., & Dolan, R. J. (2005). Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *Neuroimage*, 27(1), 59-69. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.044
- Wieser, M. J., & Pauli, P. (2016). Neuroscience of pain and emotion. In *Neuroscience of pain, stress, and emotion* (pp. 3-27).
- Wilhelm O, Hildebrandt A, Oberauer K (2013). What is working memory capacity, and how can we measure it? *Frontiers in psychology*. 4:433. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00433. PMID: 23898309; PMCID: PMC3721021.
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3(1), 69-80. doi:10.1016/0304-3959(77)90036-7
- Willer, J. C., Boureau, F., & Albe-Fessard, D. (1979). Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain research*, 179(1), 61-68.
doi:10.1016/00068993(79)90489-X
- Willer, J. C., Dehen, H., & Cambier, J. (1981). Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science*, 212, 689-691.
doi:10.1126/science.6261330

- Williamson A, Hoggart B (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*. 14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x. PMID: 16000093.
- Willis W. D. (1985). Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*308253–268 <http://doi.org/10.1098/rstb.1985.0025>
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of clinical neurophysiology*, 14(1), 2-31. doi:10.1097/00004691-19970100000002
- Xiao, X., & Zhang, Y. Q. (2018). A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 90, 200-211. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.022
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Hoshiyama, M. (2000). Effects of distraction on painrelated somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Cognitive brain research*, 9(2), 165-175. doi:10.1016/s0926-6410(99)00056-7.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Naka, D. (1999). Effects of distraction on pain perception: magneto- and electro-encephalographic studies. *Cognitive brain research*, 8(1), 73-76. doi:[https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(99\)00003-8](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00003-8)
- Zhang, Z. G., Hu, L., Hung, Y. S., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *The Journal of neuroscience*, 32(22), 7429-7438. doi:10.1523/JNEUROSCI.5877-11

