

Douleur dans la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés

Pain in People with Alzheimer's Disease and Other Dementias

E. Sala · B. Laurent

© Lavoisier SAS 2017

Résumé La maladie d'Alzheimer (MA) et les affections dégénératives apparentées sont vulnérables aux douleurs plus par les difficultés de communication que par l'augmentation de fréquence par rapport à une population âgée normale. Mais dans une sémiologie aussi subjective, une sous-estimation est habituelle du fait de l'hétéroévaluation du proche ou des soignants, et l'on doit favoriser au maximum l'autoévaluation. Il faut analyser les échelles d'autoévaluation à l'aune des déficits cognitifs en les adaptant aux stades de détérioration. Quelques études ont abordé la douleur expérimentale avec des évaluations de seuils nociceptifs et d'imagerie cérébrale qui contredisent la classique résistance à la douleur de ces patients ; ne pas dire la douleur n'est pas moins souffrir. La comparaison des lésions anatomiques de la MA avec la matrice douleur permet des hypothèses sur les niveaux de perturbation dans les étapes d'intégration de la douleur. L'approche neuropsychologique, en particulier des mémoires, interroge sur le lien entre les perturbations des différentes mémoires et la compréhension et le récit des douleurs aiguës. Des propositions d'amélioration des prises en charge sont issues de ces approches nouvelles de la douleur des maladies dégénératives impactant la cognition.

Mots clés Douleur · Maladie d'Alzheimer · Neurologie

Abstract People suffering from Alzheimer's disease and other dementias are at a risk of experiencing chronic pain, more by the impairment of communication than because there is a greater prevalence of pain in these people compared to normal aged people. But a so subjective symptom as pain makes the risk of underestimation very real since the hetero evaluation of the caregiver may be imprecise and auto evaluation must be favorized as late as possible. The choice

of scales must be adapted to the patient's cognitive deficiency and stage of dementia. Some studies on experimental pain in people with Alzheimer's disease and frontotemporal dementias have proved that nociceptive thresholds are normal and the cerebral imagery of pain contradict the classical notion of resistance to pain in these demented populations. The impossibility to describe pain does not mean pain insensibility. The comparison of anatomical lesions in dementias with the pain matrix lead to new comprehension of the mechanisms of pain integration in these patients. The knowledge of defective memories raises questions on the relation between the subtypes of affected memory and the description or comprehension of acute pain. All these new approaches may improve the care of pain in these cognitively impaired people.

Keywords Pain · Alzheimer's disease · Neurology

Introduction

La prévalence des maladies neurodégénératives augmente avec l'allongement de la durée de vie. La démence la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer (MA) avec 900 000 personnes atteintes en France en 2015 et une prévision de 1,3 million en 2020. La douleur chronique est fortement liée au vieillissement atteignant des scores de 70 % dans la plupart des études de sujets âgés. Du fait du caractère personnel et subjectif de la douleur, son évaluation passe forcément par le langage et la mémoire, et les outils d'autoévaluation, privilégiés en première intention, méritent d'être sélectionnés selon ces critères. L'obstacle principal de l'évaluation dans la MA est représenté par le trouble de la mémoire soit épisodique qui va perturber le rappel d'une douleur aiguë récente, soit sémantique qui va affecter la compréhension des échelles et le choix adapté des réponses. La MA affecte différemment les sous-types de mémoire touchant principalement la mémoire explicite langagière (épisodique, sémantique), alors que les mémoires implicites, procédurales et émotionnelles, essentielles pour la douleur, sont mieux

E. Sala (✉) · B. Laurent
Service de neurologie, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord,
F-42055 Saint-Étienne cedex, France
e-mail : emilie.sala@yahoo.fr

B. Laurent
Inserm neuropain UMR 1028 Lyon-Saint-Étienne, France

conservées. La neuropsychologie permet de mieux comprendre les résultats des échelles d'autoévaluation de la douleur, en déterminant jusqu'à quel stade d'avancement de la MA elles peuvent être utilisées.

On sait que les lésions de la MA affectent différemment les zones de la matrice douleur ou *pain matrix* qui comprend le réseau anatomique des zones d'intégration de la douleur. L'imagerie cérébrale autorise la superposition des lésions dégénératives de la MA à celle de la matrice douleur ce qui permet de mieux comprendre les difficultés d'intégration de la douleur chez nos patients en fonction de l'avancée de la pathologie. Trois dimensions de la douleur peuvent être corrélées avec les données anatomiques de la *pain matrix* : la dimension sensori-discriminative élémentaire qui est conservée dans la MA, la dimension affective et motivationnelle (comportementale) qui sera modérément affectée par la MA et la dimension cognitive évaluative avec la dimension langagière (trouver les bons mots) et mnésique (évoquer une douleur passée), première concernée par la MA.

Notre article concernera d'abord l'épidémiologie des douleurs dans la MA jugée par l'autoévaluation ou l'hétéroévaluation des soignants, puis s'orientera vers de nouvelles perspectives liées aux connaissances nouvelles de la maladie, aux perturbations des mémoires sollicitées par la douleur, aux liens avec la *pain matrix*. Cela ouvrira des perspectives de prises en charge avec l'interférence possible des neuro-médiateurs touchés dans la MA, celle des médicaments utilisés. Des pistes de recherches futures sont indispensables dans un sujet peu exploré du domaine des démences.

Épidémiologie et outils d'évaluation de la douleur dans la MA

Conséquence de leur âge avancé, les patients déments souffrent souvent de douleurs chroniques, principalement musculosquelettiques ou neuropathiques [1,2]. Cependant, la prévalence exacte de la douleur dans la démence est incertaine, sans doute sous-estimée, reposant sur l'hétéroévaluation des aidants et très peu sur l'autoévaluation pourtant longtemps possible chez ces patients malgré leur trouble cognitif [3]. Dans les études d'hétéroévaluation, la prévalence de la douleur dans la MA est estimée à 50 % [4-7]. La plupart du temps, il s'agit de douleurs chroniques habituelles du sujet âgé. L'épidémiologie de la douleur autoévaluée de la MA est très peu publiée, car l'évaluation subjective passant par le langage et surtout la mémoire est considérée comme peu fiable, pénalisée par l'évolution de la maladie. Plusieurs études cliniques indiquent que les personnes souffrant de démence rapportent moins de douleurs [8-10], d'autant plus que le stade de démence est avancé. De ce fait, elles reçoivent moins de traitements antalgiques que

les personnes sans trouble cognitif dans des conditions douloureuses semblables [11].

Au domicile, la prévalence de la douleur chez les patients souffrant de démence varie beaucoup dans les études, selon qu'elle est fondée sur l'autoévaluation ou sur le rapport des soignants ou de l'aidant [6,7,12-14]. Très peu d'entre elles comportent un groupe témoin [13,15,16]. Chez le patient MA institutionnalisé ou au domicile, la douleur doit donc faire l'objet d'une surveillance attentive, un meilleur dépistage des douleurs représentant un défi de taille à la fois pour le confort des patients et pour éviter des erreurs diagnostiques ; les outils d'autoévaluation sont à privilégier en première intention, doublés de l'hétéroévaluation attentive des soignants et des accompagnants. L'obstacle principal à l'autoévaluation est le trouble de mémoire explicite soit épisodique qui va perturber le rappel d'une douleur aiguë récente, soit sémantique qui va affecter la compréhension des échelles et leur choix adapté. De nouvelles études sont nécessaires pour identifier les échelles d'autoévaluation les plus utiles et fiables selon les stades de la MA afin de conserver le plus longtemps possible la transmission subjective toujours préférable à l'évaluation comportementale.

Il existe à l'heure actuelle trois principales échelles unidimensionnelles qui permettent d'évaluer quantitativement l'intensité de la douleur en autoévaluation : l'échelle numérique (EN), l'échelle verbale simple (EVS) et l'échelle visuelle analogique (EVA). Par ailleurs, un nouvel outil initialement utilisé chez l'enfant est apparu : l'échelle des visages (EV). Ces échelles ont été validées en gériatrie avec des patients présentant des troubles cognitifs modérés (Mini-Mental State Examination [MMSE] ≥ 18) [17], mais également chez des patients avec des scores de MMS inférieurs à 18, qui pouvaient encore classer leur douleur plus précisément qu'avec une simple réponse de présence « oui/non » [3].

Dans la littérature, quelques indications sont données concernant les échelles qui pourraient être les plus sensibles dans une population âgée avec ou sans troubles cognitifs légers : par exemple, l'EVA ne semble pas être l'échelle de choix pour une utilisation chez le sujet âgé [18] par rapport à l'EN qui nécessiterait moins d'abstraction [19]. Les EVS seraient les plus fiables, car elles sont spontanément utilisées pour décrire la douleur tout au long de la vie en utilisant des mots et des concepts familiers qui ne nécessitent pas d'apprentissage particulier [19,20]. Les EVS seraient les dernières échelles d'autoévaluation utilisables avant de recourir à l'hétéroévaluation lorsque la démence s'aggrave [3,21]. L'EV paraît offrir une alternative intéressante [20] lorsque le langage disparaît. Mais ces validités générales d'échelles sont à préciser, car certaines maladies dégénératives vont toucher davantage la sphère linguistique (EVS), d'autres la représentation visuelle (EVA) ; et dans la MA, les profils sont très différents selon le stade évolutif. La plupart des études ne font pas la différence entre les types de démence et leurs stades, et

les études sur les échelles d'autoévaluation au stade sévère font défaut, pénalisant ces patients très fragiles qui n'ont plus l'expression appropriée de leur souffrance.

La HAS a validé plusieurs outils d'hétéroévaluation de la douleur pour les patients incapables d'utiliser l'autoévaluation. Ces échelles reposent toutes sur l'observation par les soignants des modifications comportementales entraînées par la douleur. Plusieurs comportements ont été identifiés comme significatifs de la douleur par l'American Geriatric Society [22] : les expressions faciales (grimaces, froncements des sourcils...), orales (gémissement), les mouvements du corps (retrait, déambulation incessante...), les changements dans les relations à autrui, dans les activités et les changements de l'état psychique. Ces échelles se fondent sur l'évaluation et l'interprétation des soignants, ce qui implique une bonne formation aux outils d'hétéroévaluation. Cinq échelles existent en langue française. Les échelles DOLOPLUS[®], échelle comportementale pour personne âgée (ECPA)-2, ALGOPLUS[®], ECS et PACSLAC. La HAS n'a retenu que l'ECPA-2 et la DOLOPLUS[®] [18].

DOLOPLUS[®] [23] est une échelle de dix items ayant une cotation de 0 à 3, représentative de l'intensité de la douleur et intégrant trois dimensions :

- retentissement somatique : plaintes, positions antalgiques, protection de zones, mimique, sommeil ;
- retentissement psychomoteur : toilette et/ou habillage – mouvements ;
- retentissement psychosocial : communication, vie sociale, troubles du comportement. Le score seuil actuellement défini pour définir un état de douleur est de 5/30.

ECPA-2 [24] est une échelle organisée en deux parties :

- observation avant les soins : expressions du visage, positions spontanées, mouvements, relations à autrui ;
- observation pendant les soins : anticipation anxieuse, réactions pendant la mobilisation, réactions pendant les soins portant sur la zone douloureuse, plaintes pendant les soins. Elle se présente sous la forme de huit items cotés chacun de 0 à 4 selon l'intensité.

Le collectif DOLOPLUS[®] concepteur de l'échelle DOLOPLUS[®] a récemment développé une échelle comportementale, applicable à l'évaluation de la douleur aiguë chez le sujet âgé peu ou non communicant : ALGOPLUS[®] [25–27] validée en 2007 grâce une étude multicentrique incluant près de 350 patients. Cette échelle présente cinq items ou domaines d'observation et permet en moins de 60 secondes une évaluation de bonne qualité quel que soit le lieu de soins. En pratique, pour remplir la grille, le soignant observe dans l'ordre : les expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et enfin le comportement général. La présence d'un seul comportement dans chacun des items suffit pour coter « oui » l'item considéré. La simple

observation d'un comportement doit impliquer sa cotation quelles que soient les interprétations éventuelles de sa préexistence. Chaque item coté « oui » est compté un point, et la somme des items permet d'obtenir un score total sur cinq. Un score supérieur ou égal à 2 permet de diagnostiquer la présence d'une douleur avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 80 %.

Comportement douloureux des MA : données expérimentales et cliniques

La perception de la douleur à la pression contrôlée du doigt a été étudiée dans la MA [28]. Les auteurs étudient les réponses à une stimulation mécanique progressive, indolore ou douloureuse, de l'ongle droit chez 14 MA et 15 témoins appariés en âges. Les seuils nociceptifs sont légèrement supérieurs chez les MA, avec une évaluation subjective de l'EVA inférieure à celle des témoins pour les stimulations mécaniques faibles, mais identiques pour les stimuli modérément douloureux ; les réponses de désagrément sont inférieures à celles des témoins pour le seuil nociceptif, mais identiques pour les stimulations faibles et modérées. Donc, l'intégration douloureuse élémentaire (fibres nociceptives et zones primaires de la matrice douleur) est subnormale avec des seuils nociceptifs légèrement augmentés [29,30] ; mais au niveau du seuil de douleur, les réponses émotionnelles de « désagrément » sont plus élevées (Fig. 1). En aucun cas on ne peut parler d'hypoalgésie dans la MA et même si la réponse verbale au seuil de la douleur expérimentale est retardée, le désagrément est déjà présent.

Donc, la vraie différence dans la MA se situe au niveau de l'intégration cognitive et des capacités de description de la douleur. Cette difficulté de restitution rend malaisée l'évaluation de la dimension « souffrance ». La réponse émotionnelle peut varier dans les deux sens : on observe à la fois la possibilité d'une hyperpathie et d'une hyperréactivité dans les pathologies dégénératives impliquant précocement le système limbique (par exemple : les démences à corps de Lewy).

L'observation clinique montre que dans la MA la réponse à la douleur est variable selon les stades évolutifs et les formes anatomocliniques : il n'est pas rare d'observer des comportements d'hyperréponse émotionnelle végétative (pouls, pupilles, tension artérielle, etc.) contrastant avec une expression verbale pauvre et une notation discordante des échelles, alors que dans les stades avancés les comportements apathiques donnent l'impression d'une insensibilité à la douleur. Dans ces formes évoluées, les comportements douloureux, en particulier de mimique faciale, s'atténuent comme cela a été mesuré dans plusieurs études [17,31]. Il faut donc définitivement oublier le concept d'indifférence à la douleur dans la MA et suivre le comportement douloureux du patient

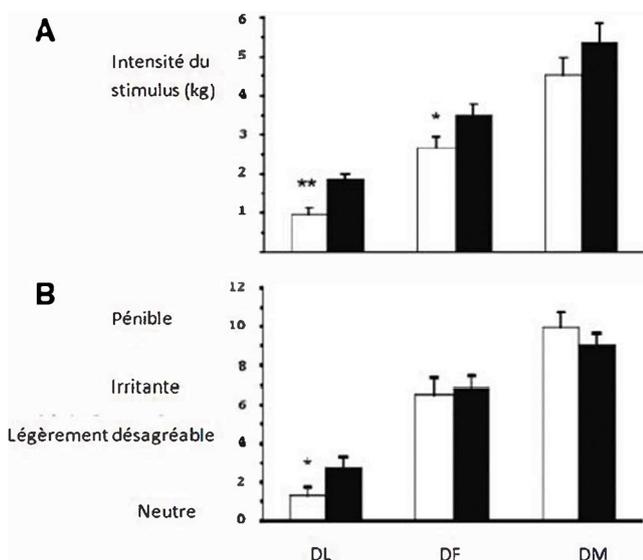


Fig. 1 A : seuils moyens de sensibilité à la douleur enregistrés pour un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (barres pleines) et d'un groupe témoin cognitivement intact (barres non remplies) à la suite d'une stimulation par pression ; B : notations subjectives du désagrément des stimuli de pression délivrés à chaque niveau de seuil. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. JNP : seuil nociceptif ; WP : douleur faible ; MP : douleur modérée

tout au long de son évolution, si l'on ne veut pas errer dans les diagnostics et l'administration des antalgiques. Certains patients racontent leur douleur de façon répétée et désaffectivée au point que l'on peut se poser la question d'une stéréotypie induite par le trouble de mémoire. Dans les démences frontotemporales (DFT), l'évaluation est encore plus difficile, car le comportement apathique ou désinhibé rend la description douloureuse ininterprétable. Pourtant, comme nous le verrons, au niveau anatomique, beaucoup d'arguments plaident pour une hyperalgésie qui risque d'être masquée à l'observateur par les difficultés de communication.

Dans les démences à corps de Lewy, il est fréquent d'observer des comportements douloureux chroniques avec beaucoup de plaintes, parfois d'allure hypocondriaque, comme chez un de nos patients chez qui la glossodynie avait précédé de plusieurs années les autres signes de la maladie [32].

Douleurs et mémoires

Toutes les pathologies démentielles modifient la mémorisation aussi bien autobiographique (mémoire épisodique) que culturelle générale (mémoire sémantique) si bien que le récit douloureux de ces patients sera doublement affecté. Pour analyser cette sémiologie, le médecin doit avoir une double culture sur la douleur et la mémoire. Que devient l'expé-

rience douloureuse dans les pathologies de la mémoire ? Quel est le rôle de l'amnésie épisodique ou sémantique dans l'amplification ou la minimisation des réponses à la douleur ? Souffre-t-on davantage lorsqu'on a oublié sa propre biographie douloureuse ou la sémantique générale des concepts sur la douleur ?

Mémoire épisodique

Cette mémoire du contexte est constamment sollicitée dans l'interrogatoire médical où un patient raconte un événement douloureux aigu (mémoire explicite). Elle dépend d'un circuit hippocampique et cingulaire postérieur précocement touché dans la MA. Le patient qui a un trouble de mémoire épisodique oubliera le contexte de ses douleurs aiguës récentes : ne se rappelant plus de celles-ci, il va être surpris par toute nouvelle arrivée douloureuse... Même au début de la maladie, quand l'amnésie hippocampique, modèle d'amnésie épisodique, est seule présente, l'oubli des événements autobiographiques est important, et le sujet peut totalement oublier de parler de ses douleurs aiguës, avec un risque important de masquer une affection grave. Par contre, la reconnaissance d'un contexte qui accompagnait la douleur aiguë est souvent conservée si bien que le patient confronté de nouveau à ce contexte peut présenter une anxiété que l'entourage ne comprendra pas. Souvent, le récit est contaminé par des résurgences d'un passé plus lointain, et le patient peut raconter comme récente une douleur ancienne de sa biographie. Il peut aussi répéter inlassablement la description douloureuse, alors que l'événement initial a disparu. On comprend alors que le diagnostic d'une douleur aiguë est possible au cours de celle-ci par le comportement qu'elle occasionne mais que le récit différé sera souvent sujet à caution. Pour la douleur chronique, le récit est souvent stéréotypé, oubliant les fluctuations, l'effet des médicaments, la localisation corporelle..., ce qui peut conduire à des prescriptions intempestives ; mais l'inverse est sans doute plus fréquent lorsque le thérapeute banalise la plainte du fait de l'amnésie.

Mémorisation implicite de la douleur

Cette mémoire, essentielle sur le plan du comportement douloureux et plus largement émotionnel, est supportée par le système limbique « inconscient » (amygdale) et repose sur un stockage cortical de la douleur (aires pariétales somatiques : SI-SII, insula postérieure). Elle est conservée longtemps dans les maladies dégénératives, alors que la mémoire explicite a disparu avec les lésions du système hippocampique. Le syndrome de Korsakoff, modèle d'amnésie épisodique, conserve l'enregistrement implicite de la douleur et l'expérience de Claparède dans cette pathologie peut très bien s'observer dans la MA : le patient piqué incidemment par une aiguille lors d'une poignée de main d'un médecin inconnu ne

tend pas la main une deuxième fois lorsque le même médecin réapparaît alors qu'il affirme le voir pour la première fois. Cette mémoire procédurale, que l'on ne peut juger qu'en observant le comportement des patients, est largement intacte dans les pathologies dégénératives ; elle repose sur des circuits différents des noyaux gris centraux et n'est modifiée que dans les pathologies dégénératives qui les concernent (MP, démences corticobasales, démences à corps de Lewy, chorée d'Huntington). Plusieurs composantes de l'expérience douloureuse peuvent relever d'un apprentissage implicite : le conditionnement du stimulus, de la réponse motrice, la réaction émotive au contexte visuel associé à la douleur, à la vue du soignant qui a fait un soin douloureux... Chez l'adulte sain, la question d'une mémorisation inconsciente de la douleur peut se poser lors d'un geste douloureux fait au cours d'une anesthésie générale ou sous benzodiazépine injectable qui déclenche une amnésie épisodique massive. Il en est de même dans certaines amnésies hippocampiques de la MA ou de certaines DFT où l'oubli à mesure est total. L'absence d'enregistrement épisodique est-elle garante d'une absence d'inscription somatique de la douleur ? Beaucoup d'arguments plaident pour une mémorisation somatique totalement inaccessible à la conscience et qui peut ressurgir dans des contextes émotionnels évoquant le traumatisme initial ; le cas le plus habituel est celui des membres fantômes où parfois réapparaissent dans le membre absent des événements douloureux de l'enfance dans leur précision initiale.

Mémoire sémantique

Cette mémoire culturelle explorée par le langage est rapidement touchée dans la MA, avec des confusions terminologiques, des manques du mot ou des oublis complets de certains secteurs de connaissance. Elle repose sur les lobes temporaux essentiellement du côté gauche chez le droitier. Dans la démence sémantique, ce stock est touché précocement, alors même que la mémoire épisodique est conservée. Le patient oubliera des termes spécifiques comme « migraine » pour ne parler plus que de « mal de tête ». Il oubliera tout le réseau sémantique lié à la migraine : antalgiques, récurrence, signes accompagnateurs, durée... De ce fait, il ne sera plus capable de décrire correctement sa douleur, les parties du corps, les médicaments... tout comme dans d'autres pathologies dégénératives qui touchent spécifiquement le langage (aphasies dégénératives). Nommer permet d'expliquer à autrui mais aussi de comprendre pour soi. Cette perte de savoir sur la douleur rend le sujet plus vulnérable par un déficit d'anticipation de ce qui lui arrive. La mémoire procédurale de tous les comportements acquis précédemment sera mieux conservée expliquant parfois des réactions adaptées (se coucher dans le noir pour une migraine...) que le sujet ne peut expliciter.

Peut-on tester ce stock particulier de connaissance ? On peut le faire en demandant par exemple au sujet de classer par ordre d'importance un certain nombre de situations douloureuses courantes. L'acquisition de ce stock peut être expérimentielle (mémoire autobiographique de mes migraines...) ou culturelle (le cancer du pancréas est le plus douloureux des cancers, la colique néphrétique est plus douloureuse qu'une sinusite...). Des échelles comme le questionnaire SPQ de Clark interrogent sur les situations classiques de la vie quotidienne (piqûres d'insectes, fractures, brûlures) en demandant d'évaluer ces douleurs sur des échelles. La douleur est à la fois somatisation et sémantisation, et ces deux aspects interagissent. L'idée générale est double : nommer ou imaginer une douleur connue, c'est déjà se préparer à souffrir : « *qui craint la douleur souffre déjà de ce qu'il craint* », écrivait Montaigne, souffrant de coliques néphrétiques. Nommer la douleur ou la maladie responsable chez un patient habitué à souffrir suffit pour « allumer » la matrice de la douleur en imagerie cérébrale.

Lésions anatomiques de la matrice douleur dans la MA : un système latéral préservé et un système médian précocement touché

Les récents travaux de neuro-imagerie nous permettent de mieux comprendre le traitement de la douleur par le cerveau, notamment chez le patient dément [28,33]. La connaissance de la matrice douleur donne des pistes sur l'intégration douloureuse, mais la compréhension de la douleur des maladies dégénératives continue d'exiger une observation clinique et neuropsychologique rigoureuse.

Le système médian concerne des régions cortico-sous-corticales très étendues du thalamus médian au cortex cingulaire et frontomédian et de nombreuses aires peu spécifiques (pariétale postérieure, préfrontale et temporale...). Il sert de médiateur aux composantes affectives, motivationnelle et cognitivoévaluative de la douleur comprenant la mémoire, les émotions, l'éveil et l'attention ainsi que l'aspect désagréable de la douleur. Il est touché précocement dans toutes les pathologies dégénératives, mais à des sites différents dans la MA, les DFT ou les démences sous-corticales.

Limite du modèle latéral et médian : vers les trois niveaux de la matrice douleur

Ce modèle de réseaux médian et latéral a été remodelé par l'imagerie cérébrale, en particulier dans sa dimension limbique avec le rôle clé de l'insula. Le système limbique est en lien étroit avec le réseau latéral et médian via l'amygdale, la substance grise périaqueducule (SGPA), la région orbito-frontale, le gyrus cingulaire antérieur (GCA), le cortex

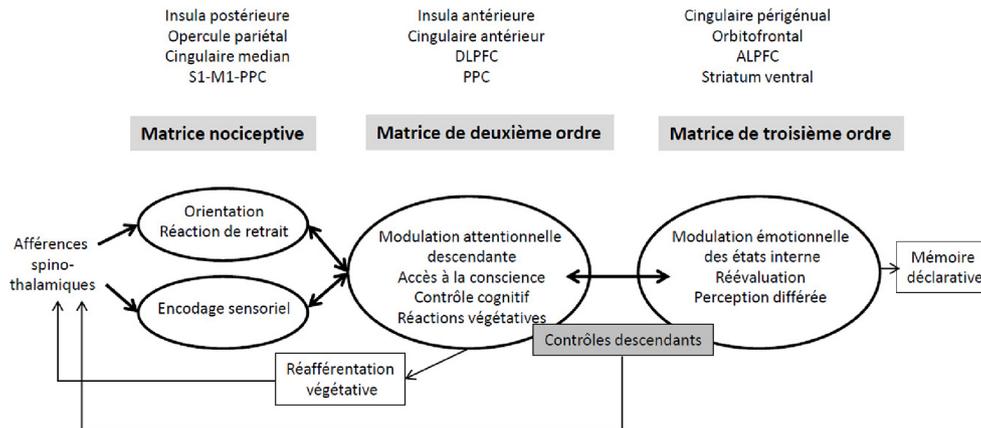


Fig. 2 Modèle des différentes matrices douleur (d'après [37])

insulaire antérieur, le striatum, le thalamus et l'hypothalamus. La *pain matrix* (Fig. 2) permet d'intégrer les trois niveaux d'intégration de la douleur, avec un réseau de premier ordre comprenant le cortex operculo-insulaire postérieur qui répond à une stimulation nociceptive (système latéral) et qui est la seule région dont la stimulation directe déclenche une douleur ; mais d'autres régions sont nécessaires pour que la douleur devienne « douleur-souffrance », avec l'activation d'un réseau de deuxième ordre (cingulaire antérieur et insula antérieure) qui correspond au contrôle cognitif, végétatif et à la perception consciente de la douleur, mais qui peut encore être modifiée en fonction de nos émotions, notre état interne, nos croyances via l'activation du réseau de troisième ordre des régions orbitofrontales, périgénuales et frontales dorsolatérales. Ce dernier réseau a un rôle de contrôle endorphinique de la douleur par ses voies inhibitrices descendantes via la connexion avec la SGPA. On conçoit que les réseaux de deuxième et troisième ordres seront précocement affectés par la MA comme dans les autres pathologies démentielles concernant le système limbique (DFT ou démence à corps de Lewy). La mémorisation de la douleur résulte d'une interaction entre ces trois réseaux et selon les types d'atteintes anatomiques affectant les mémoires épisodique ou sémantique, il ne peut persister chez nos patients qu'une mémoire implicite émotionnelle, stockant les données somatiques, sans permettre de reconnaître l'événement douloureux.

Pathologies démentielles et implication de la matrice douleur

Lésions anatomiques dans la MA

La MA est caractérisée sur le plan histopathologique par la présence de deux lésions : les plaques séniles, dépôts extra-

cellulaires de protéine A β , et les dégénérescences neurofibrillaires, dépôts intraneuronaux de protéine tau sous une forme anormalement phosphorylée. Le dépôt de protéines A β amyloïdes ne survient pas au hasard, il suit une progression stéréotypée avec d'abord une atteinte du néocortex puis des hippocampes et des noyaux gris centraux et enfin du mésencéphale et du cervelet avec une progression qui est confirmée par les techniques d'imagerie métabolique (Pet amyloïde).

La progression des dégénérescences neurofibrillaires dans le temps suit également un schéma topographique très robuste et bien caractérisé : elles apparaissent dans le cortex entorhinal et transentorhinal (stades I–II de Braak), s'étendent ensuite à l'hippocampe et aux régions limbiques (stades III–IV de Braak), puis à l'ensemble de l'isocortex, avec une atteinte très tardive du cortex primaire. Cette topographie des dégénérescences neurofibrillaires est fortement corrélée à celle de l'atrophie cérébrale à l'IRM. L'atrophie, qui commence dans le lobe temporal médial et inférieur, s'étend ensuite aux régions temporales postérieures et pariétales, puis à l'isocortex de façon diffuse, avec le respect durable des cortex primaires (somatosensoriel, auditif et visuel). L'atteinte clinique correspond à ces stades de Braak beaucoup plus qu'au dépôt amyloïde.

On connaît bien désormais par l'imagerie cérébrale et l'exploration du liquide céphalorachidien (LCR) la séquence des événements de la MA où les lésions précèdent d'au moins dix ans le début clinique : dépôts d'amylose visible au Pet scan amyloïde ou dans les dosages du LCR, puis atteinte du métabolisme glucosé (Pet scan FDG) très tôt, notamment dans le cortex associatif postérieur pariétal et temporal, le précunéus et le cingulaire postérieur [34–36] ; l'atrophie progressive selon la séquence de Braak est plus tardive, bien corrélée à la clinique. Finalement, seules les aires primaires (sensorimoteur, auditif et visuel) restent conservées aux stades avancés de la MA.

Corrélations anatomiques des lésions de la MA avec la matrice douleur (Fig. 3)

Dans la MA, les aires somatosensorielles S1–S2 et le relais thalamique sont durablement conservés (matrice douleur de premier ordre). Toutes les autres aires d'intégration sont concernées, mais à des degrés variables selon l'évolution : d'abord, la matrice de troisième ordre puis celle de deuxième ordre avec l'insula et le cortex cingulaire. Des travaux récents ont également démontré l'implication de la SGPA riche en récepteurs opiacés et endorphines, à la fois dans la DFT [38] et chez les patients MA, où la présence d'un pep-

tide β -amyloïde et d'une protéine tau anormalement phosphorylée ont été trouvées dans la SGPA [39,40].

Les contrôles endogènes de la douleur sont concernés non seulement dans le tronc cérébral (SGPA), mais aussi dans les zones frontobasales qui contrôlent la SGPA (aires périgénuales et orbitofrontales). Ces zones sont précocement touchées dans la DFT ou dans la forme frontale de la MA. Il est difficile d'en comprendre la résultante clinique, car les conséquences sont opposées entre la perte de contrôle endorphinique (hyperalgésie) et les modifications des réactions cognitivoémotionnelles de la douleur–souffrance (absence de plainte). Globalement, la seconde composante paraît

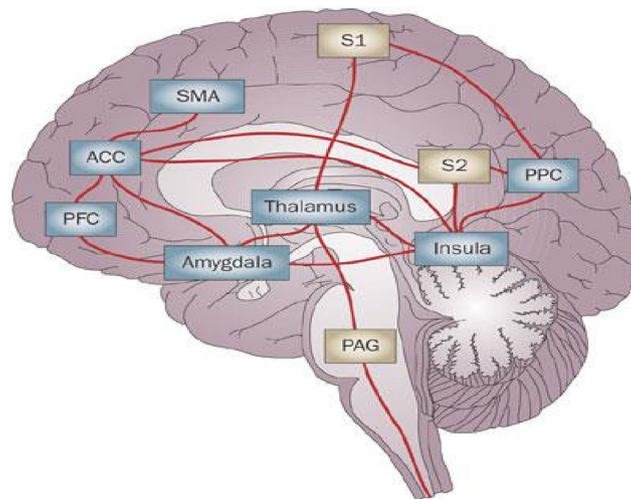


Fig. 3 Régions impliquées dans l'intégration du signal nociceptif (d'après [41]) PFC : le cortex préfrontal médian (orbitofrontal et périgénuale) est déterminant dans le contrôle de la douleur ; il exerce un contrôle sur les systèmes opiacés par l'intermédiaire d'une connectivité avec la PAG. Il contrôle également l'amygdale qui représente la zone de stockage des comportements douloureux conditionnés. Il est touché précocement dans les DFT et certaines formes de MA de début frontal ACC : le cortex cingulaire antérieur intègre les comportements douloureux (attention, cognition, système végétatif) ; cette zone clé dans les intentions, les prises de décision est précocement touchée dans les DFT SMA : l'aire motrice supplémentaire initie l'action donc le comportement adapté de protection à la douleur aiguë ; zone tardivement touchée dans la MA ; elle est précocement concernée dans la dégénérescence corticobasale et souvent de façon asymétrique sur un hémicorps conduisant à une négligence motrice Thalamus : impliqué dans la douleur (noyau ventropostérolatéral pour le système latéral vers SI–SII, insula postérieure, noyaux médians pour le système médian vers le cortex frontomédian) ; le thalamus est préservé dans la MA et la DFT ; touché dans des pathologies sous-corticales comme la paralysie supranucléaire progressive, la dégénérescence corticobasale SI et SII : ces aires pariétales reçoivent les informations sensibles sur des cartes somatotopiques précises, elles sont intactes dans les pathologies dégénératives PPC : le cortex cingulaire postérieur est un système de mémoire autobiographique très précocement touché dans la MA. Il permet la reviviscence mentale autobiographique des douleurs passées Amygdale : l'amygdale est un complexe déterminant dans les comportements douloureux et émotionnels ; elle stocke les conditionnements et permet les réponses automatiques à une nouvelle stimulation nocive. Elle est touchée dans la MA, et surtout dans la démence à corps de Lewy, avec des réponses douloureuses automatiques qui peuvent être diminuées ou exacerbées Insula : l'insula postérieure intègre la perception initiale de la douleur (matrice primaire), alors que l'insula antérieure, plus concernée par les pathologies dégénératives (MA, DFT, démence à corps de Lewy), correspond aux réponses émotionnelles et affectives (matrice de deuxième ordre) PAG : la substance grise périaqueducule (SGPA) correspond à la zone de contrôle de toutes les voies descendantes sur les entrées nociceptives de la moelle épinière ; des dépôts d'amyloïde peuvent y survenir dans la MA, et elle est concernée dans les DFT ; les systèmes endorphiniques de la SGPA sont en corrélation étroite avec les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique modifiés dans les maladies neurodégénératives

l'emporter, et l'atteinte frontale s'accompagne habituellement d'une perte d'expression de la douleur.

Apports de l'imagerie cérébrale statique ou dynamique

Les études peuvent être purement structurelles en cherchant des corrélations entre le comportement douloureux et les zones d'atrophie ou s'intéresser aux réponses fonctionnelles de modification de débit lors d'une douleur aiguë expérimentale. On peut également analyser les modifications des récepteurs dans les systèmes de neuromédiateurs qui contrôlent la douleur : système opiacé, sérotoninergique ou dopaminergique.

Corrélations entre les lésions dégénératives de la *pain matrix* et les comportements douloureux hétéroévalués

Fletcher et al. [33] ont interrogé par questionnaires les aidants sur la sensibilité à la douleur et à la température de 58 patients avec DFT (dont 11 avec une mutation génétique autosomique dominante C9orf72 ou MAPT) et 20 avec une MA ; ces résultats ont été interprétés en fonction des zones atrophiques mesurées par VBM (*voxel-based morphometry*). Globalement, les réponses douloureuses des patients sont mieux conservées, au dire des proches, que celles concernant la température ; les pathologies qui modifient le plus les réponses à la douleur sont les DFT (71 % des cas) et démences sémantiques (65 %), surtout celles qui s'associent à une mutation C9orf72 (100 % des cas), alors que dans la MA les modifications ne sont citées par les accompagnants que dans 45 % des cas. Les corrélations anatomiques des déficits sensitifs et de perception de douleur se font avec l'atrophie du cortex insulaire droit, du cortex temporal antérieur et de la région thalamique postérieure pour la mutation C9orf72. Les auteurs en déduisent des phénotypes de modification du contrôle douloureux différents selon les pathologies dégénératives.

Imagerie fonctionnelle d'activation chez des patients MA et étude de connectivité de la *pain matrix*

Les auteurs [28], déjà cités, étudient les réponses en IRMf à une stimulation mécanique douloureuse ou indolore de l'ongle droit chez 14 MA modérées (MMS moyen à 20) et 15 témoins appariés en âges (moyenne d'âge : 79 ans). Les seuils nociceptifs et les évaluations d'EVA ont été analysés précédemment ; les patients n'ont pas d'hyperalgésie, alors que les réponses douloureuses obtenues en IRMf sont plus intenses chez les MA dans les systèmes médian et latéral : partie postérieure du GCA, insula, thalamus médian, SI et SII mais également cortex pariétal postérieur, frontal dorsolatéral. Les zones de réponses motrices sont également plus

actives dans la MA (M1, aire motrice supplémentaire, cerveaulet). Les auteurs ont également étudié la connectivité au sein de la *pain matrix* lors de la même expérience : la connectivité est significativement augmentée entre le cortex frontal dorsolatéral droit et le reste de la matrice : cortex cingulaire antérieur, SGPA, thalamus, hypothalamus et plusieurs aires motrices. Ils font l'hypothèse que, dans la MA, il y aurait une hyperconnectivité entre le cortex préfrontal dorsolatéral droit, l'hypothalamus et la SGPA. Il reste à interpréter le paradoxe de ces hyperréponses d'imagerie fonctionnelle avec des comportements douloureux non modifiés lors de l'expérience : faut-il croire l'imagerie fonctionnelle ou les réponses cliniques ? Les auteurs ne donnent pas de réponse formelle mais émettent l'hypothèse d'une hyperattention au stimulus nocif dans la MA, sans doute par un déficit d'anticipation ou de mémorisation de l'expérience ; ainsi, le système anatomique d'intégration de la douleur serait hypersollicité avec un défaut des processus d'inhibition, et ce serait plutôt l'expression verbale de la douleur expérimentale au niveau des échelles qui serait diminuée. Donc, contrairement aux hypothèses classiques d'une moindre sensibilité à la douleur dans la démence, on observe ici des réponses accrues sur le plan cérébral hémodynamique dans une douleur expérimentale à la pression qui reste modérée ou faible.

Implication des systèmes des endorphines et autres neuromédiateurs

Quelques études dans la MA ont montré l'implication des récepteurs opioïdes mu et delta [42,43], avec une réduction significative de fixation dans le gyrus denté et entorhinal [44] ; cela suggère soit que ces récepteurs sont moins nombreux du fait de la pathologie (atrophie entorhinale de la MA), soit que les récepteurs sont davantage occupés par les endorphines chez les MA, ce qui témoignerait d'un contrôle accentué de la douleur chez ces patients. Cette seconde hypothèse est plus conforme avec ce que nous avons décrit dans la douleur expérimentale étudiée en imagerie fonctionnelle (hyperréponses des régions frontomédianes connectées aux zones opioïdes de la SGPA) [28].

On sait le déficit des systèmes cholinergiques dans la MA mais également de la sérotonine ; globalement, le déficit sérotoninergique et cholinergique diminue le contrôle descendant de la douleur par l'intermédiaire des endorphines, donc participe à l'hyperalgésie. La dopamine est déficiente dans toutes les pathologies démentielles impliquant les noyaux gris centraux, en particulier la DCL, qui comme la MP, a une susceptibilité accrue aux douleurs chroniques, avec une réponse partielle aux médicaments dopaminergiques. Cela peut expliquer l'effet antalgique des produits qui modifient ces systèmes : antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine, substances dopaminergiques et surtout cholinergiques les plus utilisés dans la MA ; la

mémantine, prescrite dans la MA avérée, a une action anti-NMDA qui peut jouer sur l'hyperalgésie périphérique, même si son utilisation dans les douleurs chroniques des sujets normaux n'a montré qu'une faible efficacité. Peu d'études ont étudié spécifiquement l'effet de ces médicaments symptomatiques sur la douleur des pathologies démentielles, l'essentiel des travaux s'étant focalisé sur la cognition, le comportement et la qualité de vie.

Conclusion et perspectives

Il reste beaucoup de pistes à explorer dans la compréhension des douleurs lors des pathologies dégénératives corticales. La douleur étant le modèle même de l'émotion et la plus observable des souffrances, son étude ouvre des champs beaucoup plus vastes sur la psychologie des patients. Plusieurs progrès sont facilement accessibles.

Progrès dans l'évaluation de la douleur

Si l'on veut maintenir le plus longtemps possible l'autoévaluation, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les échelles selon les phénotypes des démences et leurs stades d'évolution. La question des marqueurs biologiques de la douleur est évidemment posée et certains [45] proposent l'imagerie cérébrale pour quantifier la douleur et suppléer au déficit de verbalisation. On a vu les difficultés d'interprétation que posent les divergences entre les réponses hémodynamiques et comportementales. Il est néanmoins toujours important d'enregistrer des réponses végétatives (pupillométrie, ECG...) et de les confronter aux réponses verbales. Il reste que la subjectivité douloureuse du patient sera toujours mieux appréciée par le langage et que la quantification biologique de la douleur même par l'imagerie cérébrale reste contestée. Le recueil de la plainte garantit la relation empathique indispensable. On peut explorer l'évocation des douleurs quotidiennes : évaluer des situations douloureuses quotidiennes, décrites ou figurées par des images, étudier les comportements empathiques lors de la présentation de visages exprimant la douleur, analyser les réponses végétatives ou de potentiels évoqués dans des présentations visuelles de situations douloureuses... Toutes ces approches pourraient permettre de décrire une neuropsychologie du comportement douloureux, comme cela a déjà été fait chez les sujets normaux ou les douloureux chroniques.

Progrès dans l'analyse sémiologique des douleurs aiguës et des douleurs chroniques lors des différents types de démences selon leur phénotype et leur niveau de gravité

Le comportement douloureux des DFT montre à quel point les sémiologies diffèrent, y compris lorsque des modifica-

tions génétiques sont observées, comme l'ont montré Fletcher et al. [33]. La mise en parallèle du comportement douloureux et des différents troubles de mémoire observés dans les pathologies dégénératives est également essentielle : la conservation des mémoires implicites permet de comprendre certains comportements observés dans les douleurs quotidiennes des soins chez les patients MA. Certaines attitudes de stress dans des contextes particuliers révèlent chez ces patients la conservation d'automatismes comportementaux à la douleur.

Progrès dans la pharmacologie de la douleur chez ces patients en fonction des perturbations connues des systèmes de neuromédiateurs

Une des questions posées concerne l'usage des opiacés dont les effets délétères sont connus sur le plan cognitif ; peut-on potentialiser les systèmes opioïdes endogènes par des produits agissant sur les systèmes sérotoninergiques, cholinergiques et dopaminergiques ? Des données expérimentales sur les modifications liées aux produits des seuils douloureux ou des potentiels évoqués nociceptifs manquent dans ces pathologies dégénératives.

Progrès dans la connaissance de la matrice douleur des pathologies démentielles

Connaissant les différents niveaux d'intégration de la matrice, il serait important pour chacune des différentes démences, dont la progression lésionnelle est connue (par exemple les stades de Braak dans la MA) d'analyser la progression lésionnelle dans les zones clés de cette matrice. Cela peut se faire en IRM fonctionnelle lors de douleurs expérimentales, mais il est parfois plus facile de l'aborder par des mesures structurales d'atrophie ou de mesures de connectivité dans la matrice douleur en comparaison des données dégénératives lésionnelles.

Progrès dans les réflexions éthiques

Si la prise en charge de la douleur ne relève pas de cette problématique tant elle est évidente pour tout médecin, la question est davantage posée par les études expérimentales : le petit nombre de celles-ci dans les démences est évidemment lié aux difficultés d'obtenir des consentements à la fiabilité assurée. C'est pourtant par des études rigoureuses que l'on peut progresser dans la compréhension de l'intégration de la douleur de ces patients avec des difficultés de communication. L'erreur éthique majeure serait d'interpréter l'apathie ou la non-verbalisation comme un argument d'indifférence à la douleur chez ces patients où tout laisse à penser que la vulnérabilité à la douleur et au stress est la plupart du temps exacerbée.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Grimby C, Fastbom J, Forsell Y, et al (1999) Musculoskeletal pain and analgesic therapy in a very old population. *Arch Gerontol Geriatr* 29:29–43
- Stein WM (2001) Pain in the nursing home. *Clin Geriatr Med* 17:575–94
- Closs SJ, Barr B, Briggs M, et al (2004) A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage* 27:196–205
- Leong IY, Nuo TH (2007) Prevalence of pain in nursing home residents with different cognitive and communicative abilities. *Clin J Pain* 23:119–27
- van t'Hof CE, Zwakhalen SMG, Hamers JPH (2011) Interventions after diagnosing pain in nursing home residents with dementia: the pilot implementation of an observational pain scale (PACSLAC-D). *Tijdschr Gerontol Geriatr* 42:67–78
- Zwakhalen SMG, Koopmans RTCM, Geels PJEM, et al (2009) The prevalence of pain in nursing home residents with dementia measured using an observational pain scale. *Eur J Pain Lond Engl* 13:89–93
- Barry HE, Parsons C, Passmore AP, Hughes CM (2016) Exploring the prevalence of and factors associated with pain: a cross-sectional study of community-dwelling people with dementia. *Health Soc Care Community* 24:270–82
- Haasum Y, Fastbom J, Fratiglioni L, et al (2011) Pain treatment in elderly persons with and without dementia: a population-based study of institutionalized and home-dwelling elderly. *Drugs Aging* 28:283–93
- Parmelee PA, Smith B, Katz IR (1993) Pain complaints and cognitive status among elderly institution residents. *J Am Geriatr Soc* 41:517–22
- Scherder E, Bouma A, Borkent M, Rahman O (1999) Alzheimer patients report less pain intensity and pain affect than non-demented elderly. *Psychiatry* 62:265–72
- Morrison RS, Siu AL (2000) A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage* 19:240–8
- Barry HE, Parsons C, Passmore AP, Hughes CM (2015) Pain in care home residents with dementia: an exploration of frequency, prescribing and relatives' perspectives. *Int J Geriatr Psychiatry* 30:55–63
- Werner P, Cohen-Mansfield J, Watson V, Pasis S (1998) Pain in participants of adult day care centers: assessment by different raters. *J Pain Symptom Manage* 15:8–17
- Shega JW, Hougham GW, Stocking CB, et al (2004) Pain in community-dwelling persons with dementia: frequency, intensity, and congruence between patient and caregiver report. *J Pain Symptom Manage* 28:585–92
- Hunt LJ, Covinsky KE, Yaffe K, et al (2015) Pain in community-dwelling older adults with dementia: results from the National Health and Aging Trends Study. *J Am Geriatr Soc* 63:1503–11
- Mäntyselkä P, Hartikainen S, Louhivuori-Laako K, Sulkava R (2004) Effects of dementia on perceived daily pain in home-dwelling elderly people: a population-based study. *Age Ageing* 33:496–9
- Hadjistavropoulos T, Martin RR, Sharpe D, et al (2007) A longitudinal investigation of fear of falling, fear of pain, and activity avoidance in community-dwelling older adults. *J Aging Health* 19:965–84
- Haute Autorité de santé (2000) Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. ANAES / Service des recommandations et références professionnelles
- Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G (2004) Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 20:207–19
- Rat P, Jouve E, Pickering G, et al (2011) Validation of an acute pain-behavior scale for older persons with inability to communicate verbally: ALGOPLUS®. *Eur J Pain Lond Engl* 15:198.e1–198.e10
- Chibnall JT, Tait RC (2001) Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain* 92:173–86
- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons (2009) Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 57:1331–46
- Lefebvre-Chapiro S, The DOLOPLUS® Group (2001) The DOLOPLUS® scale — evaluating pain in the elderly. *Eur J Palliat Care* 8:191–4
- Morello R, Jean A, Alix M, et al (2007) A scale to measure pain in non-verbally communicating older patients: the EPCA-2 study of its psychometric properties. *Pain* 133:87–98
- Rat P, Jouve E, Nguyen L, et al (2006) Development of an acute pain behavioral assessment scale for elderly with limited communication ability: ALGOPLUS®. Abstracts 5th EFIC Congress, Istanbul, September 21–26, 2006. *Eur J Pain* 10:S232
- Rat P, Jouve E, Bonin-Guillaume S, et al (2007) Évaluation et prise en charge de la douleur des personnes âgées avec troubles de la communication. *Douleurs* 1:S45
- Rat P, Jouve E, Bonin-Guillaume S, et al (2009) Comparison of ALGOPLUS® pain evaluations in different settings. *J Nutr Health Aging* 13:S1.30
- Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, et al (2006) Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* 129:2957–65
- Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B, et al (2000) Autonomic responses and pain perception in Alzheimer's disease. *Eur J Pain Lond Engl* 4:267–74
- Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, et al (1999) Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 80:377–82
- Kunz M, Mylius V, Scharmann S, et al (2009) Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain Lond Engl* 13:317–25
- Varvat J, Thomas-Anterion C, Decousus M, et al (2010) Atypical Lewy body disease revealed by burning mouth syndrome and a pseudo-psychiatric syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 166:547–9
- Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, et al (2015) Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis. *Brain J Neurol* 138:3360–72
- Small GW, Mazziotta JC, Collins MT, et al (1995) Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 273:942–7
- Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, et al (2006) Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 47:1778–86
- Mosconi L, De Santi S, Li Y, et al (2006) Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:210–21
- Garcia-Larrea L, Peyron R (2013) Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 154(Suppl 1):S29–43
- Boccardi M, Sabatoli F, Laakso MP, et al (2005) Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiol Aging* 26:37–44

39. Iseki E, Matsushita M, Kosaka K, et al (1989) Distribution and morphology of brain stem plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 78:131–6
40. Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A (2000) Selective pathological changes of the periaqueductal gray matter in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 48:344–53
41. May A (2009). New insights into headache: An update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol* 5:199–209
42. Rinne JO, Lönnberg P, Marjamäki P, et al (1993) Brain methionine- and leucine-enkephalin receptors in patients with dementia. *Neurosci Lett* 161:77–80
43. Mathieu-Kia AM, Fan LQ, Kreek MJ, et al (2001) Mu-, delta- and kappa-opioid receptor populations are differentially altered in distinct areas of postmortem brains of Alzheimer's disease patients. *Brain Res* 893:121–34
44. Jansen KL, Faull RL, Dragunow M, Synek BL (1990) Alzheimer's disease: changes in hippocampal N-methyl-D-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors: an autoradiographic study. *Neuroscience* 39:613–27
45. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al (2013) An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368:1388–97