

Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue
et
Université de Sherbrooke

**LE RÔLE DES HORMONES SEXUELLES DANS LA PERCEPTION DE LA
DOULEUR CHEZ LE RAT**

Par Isabelle Gaumont

Département des Sciences de la santé
Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke, offert par extension au Département des sciences de la santé de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

13 août 2002



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*

Our file *Notre référence*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-80590-5

Canada

Membres du jury dans l'évaluation du présent mémoire

Serge Marchand, Ph.D.

Superviseur à la maîtrise en sciences cliniques

Chaire en douleur et réadaptation UQAT-UdeS

Université de Sherbrooke

Faculté de médecine

Département de chirurgie service de neurochirurgie

3001, 12e avenue nord

Sherbrooke, Québec J1H 5N4

(819) 762-0971 ext. 2311

Pierre Maheux, MD

Évaluateur de la faculté de médecine de Sherbrooke

Université de Sherbrooke

Faculté de médecine

Service d'endocrinologie, départements de médecine, physiologie et pharmacologie

3001, 12e avenue nord

Sherbrooke, Québec J1H 5N4

(819) 346-1110 ext. 14850

Robert W. Dykes, Ph.D.

Évaluateur externe du programme et de l'université

School of Physical and Occupational Therapy

3654, Sir William Osler

Montréal, Québec, H3G 1Y5

(514) 398-4501

Table des matières

Liste des illustrations.....	iv
Liste des abréviations.....	viii
Introduction.....	1
1. La douleur.....	1
1.1. Récepteurs (nocicepteurs).....	2
1.2. Fibres.....	4
1.3. Afférences.....	7
1.4. Voies ascendantes.....	9
1.5. Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.....	12
1.5.1. Théorie du portillon.....	12
1.5.2. Contrôle Inhibiteur Diffus induit par stimulations Nociceptives (CIDN)....	14
1.5.3. Centres supérieurs du SNC.....	17
1.6. Douleur – Conclusion.....	19
2. Différences entre les sexes.....	20
2.1. ♂ vs ♀.....	20
2.1.1. Douleur expérimentale chez l’humain.....	20
2.1.2. Douleur clinique.....	21
2.1.3. Douleur expérimentale chez l’animal.....	22
2.2. Facteurs psychologiques ou physiologiques?.....	22
2.2.1. Facteurs psychosociaux.....	22
2.2.2. Facteurs physiologiques.....	23

2.3. Les hormones sexuelles.....	24
2.3.1. Enfance et puberté.....	25
2.3.2. Cycle menstruel.....	26
2.3.3. Grossesse ou gestation.....	27
2.3.4. Après ménopause et vieillesse.....	29
3. Tests de douleur expérimentale chez l'animal.....	29
3.1. Tests aigus et toniques.....	29
3.2. Mécanismes d'inhibition de la douleur.....	32
3.3. Neurotransmetteurs et nociception.....	33
4. But de l'étude.....	36
Matériel et Méthodes.....	37
1. Animaux.....	37
2. Gonadectomie.....	37
3. Tests comportementaux.....	38
3.1. Test de la plaque chaude (<i>hot plate</i>).....	38
3.2. Test de la plaque froide (<i>cold plate</i>).....	39
3.3. Analgésie induite par le stress (<i>swim test</i>).....	39
3.4. Test à la formaline.....	39
4. Récupération des tissus nerveux.....	40
5. Coupe des tissus.....	41
6. Immunohistochimie.....	41
7. Analyse des résultats.....	43
7.1. Tests de la plaque chaude et de la plaque froide.....	43

7.2. Analgésie induite par le stress.....	43
7.3. Test à la formaline.....	44
7.4. Immunohistochimie.....	44
8. Analyses statistiques.....	45
8.1. Tests de la plaque chaude et de la plaque froide.....	45
8.2. Analgésie induite par le stress.....	45
8.3. Test à la formaline.....	45
8.4. Immunohistochimie.....	46
Résultats.....	47
1. Test de la plaque chaude.....	47
2. Test de la plaque froide.....	48
3. Analgésie induite par le stress.....	49
4. Test à la formaline.....	50
4.1. Phase I.....	52
4.2. Interphase.....	52
4.3. Phase II.....	52
4.4. Phase III.....	53
5. Immunohistochimie.....	56
5.1. 5-HT.....	56
5.2. D β H.....	56
Discussions et Conclusions.....	59
Remerciements.....	68
Liste des références.....	70

Liste des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Fibres nerveuses impliquées directement ou indirectement dans la perception de la douleur et leurs caractéristiques.....	6
Tableau 2 :	Principales voies ascendantes de la douleur et leur rôle respectif.....	10
Tableau 3 :	Exemples de maladies de douleur chronique à prévalence féminine ou masculine.....	21

Liste des figures

Figure 1 :	Récepteurs du toucher et nocicepteurs.....	4
Figure 2 :	Première et seconde douleur.....	6
Figure 3 :	Les afférences nociceptives et non nociceptives se terminent sur les neurones de projection de la corne postérieure de la moelle épinière....	8

Figure 4 :	Voies ascendantes de la douleur.....	11
Figure 5 :	Théorie du portillon.....	14
Figure 6 :	Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulations Nociceptives (CIDNs).....	15
Figure 7 :	Neurotransmetteurs impliqués dans les CIDNs.....	17
Figure 8 :	Cycle menstruel chez la femme.....	27
Figure 9 :	Variations hormonales de la femme lors de la grossesse.....	28
Figure 10 :	Résultats typiques d'un animal soumis au test à la formaline.....	32
Figure 11 :	Coupe du tronc cérébral présentant le noyau raphé (NR) et le locus coeruleus (LC).....	42
Figure 12 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un test de la plaque chaude.....	47
Figure 13 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un test de la plaque froide.....	48

Figure 14 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un <i>swim test</i>	49
Figure 15 :	Comparaison entre les mâles et les femelles suite à l'injection de formaline.....	51
Figure 16 :	Comparaison entre les mâles castrés et les femelles ovariectomisées suite à l'injection de formaline.....	51
Figure 17 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase I du test à la formaline.....	54
Figure 18 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de l'interphase du test à la formaline.....	54
Figure 19 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase II du test à la formaline.....	55
Figure 20 :	Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase III du test à la formaline.....	55

- Figure 21 :** Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à l'analyse immunohistochimique des niveaux de 5-HT dans le NR... 57
- Figure 22 :** Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à l'analyse immunohistochimique des niveaux de D β H dans le LC..... 57
- Figure 23 :** Coupes choisies de coloration immunohistochimique pour le D β H et le 5-HT..... 58

Liste des abréviations

♀ : femelle ou femme

♂ : mâle ou homme

5-HT : sérotonine

CAST : castration ou castré

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par stimulations Nociceptives

cm : centimètre

DAB : diaminobenzidine

DβH : dopamine bêta-hydroxylase

EMG : électromyographie

ex. : exemple

GX : gonadectomie ou gonadectomisé

IASP : *International Association for The Study of Pain*

Int : interphase

LC : locus coeruleus

M : molaire

m/s : mètre/seconde

mg : milligramme

mg/ml : milligramme/millilitre

min : minutes

ml : millilitre

NA : noradrénaline

NR : noyaux du raphé

NRM : noyau raphé magnus

OVX : ovariectomie ou ovariectomisée

PBS : *Phosphate Buffer Salin*

PLSD : *Protected Least Significant Difference*

SEM : *Standard Error of the Mean* (erreur-type)

SGPA : substance grise périaqueducale

SNC : système nerveux central

TPBS : *Tris Phosphate Buffer Salin*

VPL : noyau ventro-postéro-latéral du thalamus

VPM : noyau ventro-postéro-médian du thalamus

vs : versus

WST : *Weighted Scores Technique*

µl : microlitre

µm : micron ou micromètre

Résumé

Il est fréquemment observé en clinique que les femmes sont plus susceptibles de vivre une douleur récurrente, des niveaux de douleur plus sévères et de la douleur de plus longue durée, que les hommes (UNRUH, 1996). Plusieurs facteurs ont déjà été pris en considération pour expliquer cette réalité, qu'ils soient psychosociaux ou physiologiques. Cependant, certaines évidences nous permettent de croire que les hormones sexuelles ont un important rôle à jouer dans ces différences de perception et de modulation de la douleur entre les hommes et les femmes. Mentionnons ici comme exemple le fait que certaines pathologies (fibromyalgie, désordre temporomandibulaire, migraine) varient en occurrence et en intensité lors de l'enfance, la puberté, la grossesse, le cycle menstruel et la ménopause, tous des événements reliés à la variation des hormones sexuelles.

Afin de vérifier ce rôle potentiel des hormones sexuelles sur la douleur, nous avons effectué différents tests chez des rats Sprague-Dawley (1) mâles, (2) femelles, (3) castrés et (4) ovariectomisés. Deux tests de douleur thermique (*hot plate* et *cold plate*) et un test chimique (le test à la formaline) ont été utilisés comme modèles de douleur aiguë et de douleur chronique, respectivement. De plus, un test d'inhibition de la douleur induite par le stress (le *swim test*) a été fait afin de vérifier un mécanisme de modulation de la douleur. Finalement, des analyses immunohistochimiques ont été faites afin de corréler ces comportements et les niveaux de neurotransmetteurs impliqués dans les mécanismes de perception et de modulation de la nociception.

Les résultats obtenus nous démontrent que les hormones sexuelles jouent principalement un rôle protecteur dans le cas du *hot plate* et du *swim test* ; en effet, les sujets sains présentent moins de réponses nociceptives que leurs homologues gonadectomisés, indépendamment du sexe. Au niveau du test à la formaline, la testostérone semblerait protéger les mâles au niveau des phases I, II et III. Les hormones sexuelles femelles, pour leur part, ont une activité plus complexe ; elles sembleraient avoir un rôle facilitateur de la douleur lors de l'interphase. Du côté des analyses immunohistochimiques, les résultats obtenus semblent indiquer que la sérotonine est modulée par la testostérone et la noradrénaline le serait probablement plus par les hormones femelles.

Ainsi, il ne fait aucun doute que les hormones sexuelles ont un rôle à jouer dans le phénomène de la douleur. Cela nous amène donc à croire que cette influence devrait être considérée par les cliniciens lorsqu'ils se retrouvent face à une pathologie douloureuse. De plus, comme les mécanismes de contrôle endogène de la douleur semblent différents entre les hommes et les femmes, il faudrait envisager d'appliquer des traitements pharmacologiques différents selon le sexe de l'individu.

Mots clés : douleur, nociception, hormones sexuelles, rats, différence entre les sexes

Introduction

1. La douleur



La douleur est plus qu'une sensation physique; c'est en fait un phénomène très complexe. L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) la définit comme étant une **expérience sensorielle et émotionnelle désagréable résultant d'une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en de tels termes** (IASP, 1979, 1982). De plus, la douleur est une expérience subjective, associée à notre perception de l'événement et influencée par nos expériences passées. Il est classique de diviser la notion de la douleur en trois composantes distinctes : (1) la composante sensori-discriminative, surtout liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée et l'intensité de la stimulation douloureuse (impliquant les régions cérébrales comme le cortex somatosensoriel primaire (SI) et secondaire (SII)), (2) la composante affectivo-motivationnelle, référant ici à l'aspect désagréable de la douleur et impliquant les structures réticulaires et limbiques et, finalement, (3) la composante cognitivo-évaluative, à l'origine des comportements reliés à la douleur et qui implique les régions néocorticales (MELZACK et CASEY, 1968).

Il faut faire une importante distinction entre les termes utilisés dans le domaine de la douleur. Comme nous l'avons mentionné auparavant, la « douleur » est une expérience subjective. Ainsi, on ne peut appliquer ce terme aux phénomènes similaires chez l'animal; comme la sensation ressentie ne peut être verbalisée, on ne peut parler que de réponses nociceptives chez les animaux. La **nociception** est définie comme étant une activité chimio-électrique de récepteurs et de fibres nerveuses provoquée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme (IASP, 1979, 1982).

Afin de cerner un peu mieux le phénomène, faisons un tour rapide des voies de la douleur.

1.1. Récepteurs (nocicepteurs)

Premièrement, contrairement aux autres modalités sensorielles, il n'existe pas de récepteur proprement dit responsable de la « détection » de la douleur. Ces récepteurs périphériques (appelés nocicepteurs) sont en fait des terminaisons nerveuses libres qui sont excitables par des stimuli nociceptifs (thermiques, chimiques, mécaniques) (figure 1). En fait, ce qui définit un nocicepteur est sa faculté de répondre de façon proportionnelle à l'intensité d'un stimulus et de posséder un seuil de réponse plus élevé que les thermorécepteurs et mécanorécepteurs répondant à des stimuli légers (BESSION et al., 1982).

Au niveau cutané, il existe trois classes de nocicepteurs : les thermiques, les mécaniques et les polymodaux. Les thermonocicepteurs sont activés par des températures extrêmes ($< 5^{\circ}\text{C}$ et $> 45^{\circ}\text{C}$). Pour leur part, les mécanonocicepteurs répondent à des pressions intenses appliquées sur la peau. Finalement, les nocicepteurs polymodaux sont activés par des stimuli très intenses qui sont chimiques, mécaniques ou thermiques.

Aux niveaux musculaire et articulaire, on retrouve surtout des nocicepteurs polymodaux tandis qu'au niveau viscéral, la notion de nocicepteurs est plus controversée. Il n'est toujours pas déterminé si la douleur d'origine viscérale résulte de l'activation de nocicepteurs spécifiques ou s'il y a activation excessive des récepteurs affectés à la régulation normale de ces viscères. Il a cependant été observé qu'il y avait présence de fibres $A\delta$ et C (fibres transmettant les informations nociceptives, que nous verrons en détail un peu plus loin) au niveau de plusieurs viscères tels que le cœur, la plèvre, la cavité abdominale, la vésicule biliaire, l'intestin, les testicules et l'utérus; on pourrait donc croire à la présence de nocicepteurs spécifiques (CERVERO et JÄNIG, 1992).

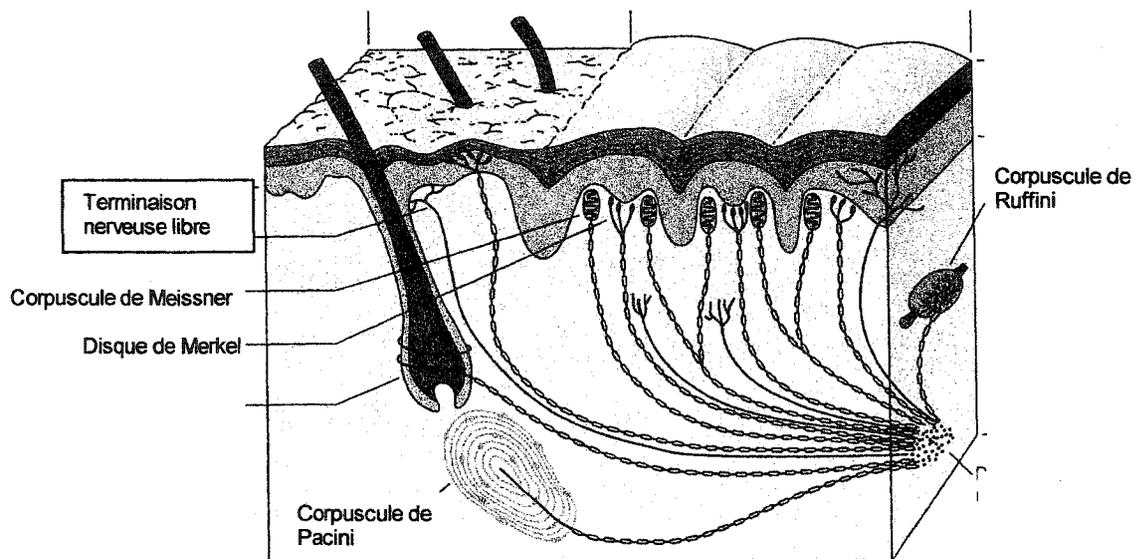


Figure 1 : Récepteurs du toucher et nocicepteurs. Les nocicepteurs ne sont pas des récepteurs encapsulés mais bien des terminaisons nerveuses libres. Il est à noter que la figure peut porter à confusion. Aucun récepteur organisé n'entre dans l'épiderme et les terminaisons nerveuses libres ne pénètrent que superficiellement dans l'épiderme et ne font pas de ramifications.

Source – Adapté de KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. et JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 2000, p. 433.

1.2. Fibres

Pour ce qui est des fibres périphériques responsables des influx nerveux, trois catégories affectent directement ou indirectement la perception de la douleur (tableau 1). Les fibres $A\alpha\beta$ sont des fibres de grand diamètre, myélinisées et à conduction rapide. Ce sont principalement des mécanorécepteurs responsables de la sensation du toucher (seuil d'activation très bas). Dans des conditions normales, les fibres $A\alpha\beta$ ne transmettent aucune information nociceptive mais permettent toutefois d'inhiber le message nociceptif (voir théorie du portillon développée plus loin). Dans certaines conditions de sensibilisation centrale, l'activation de ces fibres peut cependant déclencher de la douleur; on parle alors d'allodynie. Les fibres $A\delta$, pour leur part,

sont de plus faible diamètre que les $A\alpha\beta$, sont myélinisées et à conduction relativement rapide. Ces fibres peuvent être, soit des mécanocicepteurs, sensibles aux piqûres et aux pincements, soit des nocicepteurs polymodaux, sensibles aux stimuli thermiques, mécaniques et chimiques, soit des thermonocicepteurs. Tous les stimuli excitant les fibres $A\delta$ doivent être d'une intensité appréciable pour atteindre le seuil d'activation. Finalement, les fibres C sont de faible diamètre, amyéliniques et sont donc à conduction lente. Ces fibres sont des récepteurs polymodaux qui répondent à des stimuli thermiques, chimiques ou mécaniques. Comme dans le cas des fibres $A\delta$, il faut une grande intensité pour atteindre le seuil de réponse de ces fibres.

Les deux derniers contingents de fibres que nous venons de voir sont responsables d'une sensation douloureuse en deux temps : l'activation des fibres $A\delta$ procure une douleur rapide (de type piqûre), précise, qu'on appelle première douleur. L'activation des fibres C mène à une douleur plus tardive (de type brûlure), sourde, moins localisée, qu'on appelle seconde douleur (LEWIS et POCHIN, 1937; PRICE et al., 1977) (figure 2).

Tableau 1 : Fibres nerveuses impliquées directement ou indirectement dans la perception de la douleur et leurs caractéristiques.

Fibre	Vitesse	Diamètre	Rôle
A α β	35 à 75 m/s Myélinisées	6 à 12 μ m	Mécanorécepteurs responsables des informations non nociceptives mais pouvant aussi jouer un rôle d'inhibition des informations nociceptives
A δ	5 à 30 m/s Myélinisées	1 à 5 μ m	Mécanorécepteurs (douleur localisée et rapide) 20% Récepteurs polymodaux (douleur lente et diffuse) 20 à 50% Récepteurs thermiques
C	0,5 à 2 m/s Amyélinique	0,2 à 1,5 μ m	Récepteurs polymodaux (douleur lente et diffuse)

Source – MARCHAND, S. *Le phénomène de la douleur*, Chenelière/McGraw-Hill, Montréal, 1998, p. 45.

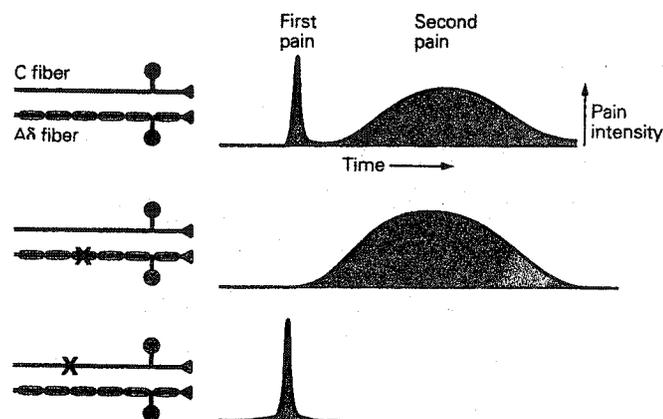


Figure 2 : Première et seconde douleur. Les fibres A δ sont responsables de la première douleur et les fibres C sont responsables de la seconde douleur.

Source – KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. et JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 2000, p. 473.

1.3. Afférences

Les fibres afférentes passent par la racine dorsale des nerfs rachidiens ou crâniens. Lors de leur arrivée au niveau de la racine dorsale, les fibres A α , A β , A δ et C sont indissociées. Lorsqu'elles approchent de la moelle, elles se séparent en deux contingents : les fibres A α et A β circulent dans la position dorso-médiane dans la racine (et entrent de façon ipsilatérale dans la corne postérieure). Les fibres A δ et C occupent la position ventro-latérale de la racine dorsale, cheminent ensuite par la voie de Lissauer sur plusieurs segments de la moelle et pénètrent finalement ipsilatéralement dans la partie dorso-latérale de la corne postérieure.

Les terminaisons de ces fibres peuvent être observées au niveau de la corne postérieure de la moelle, dans les couches I, II et V (figure 3). Elles font synapses avec deux types de neurones nociceptifs de la moelle : les neurones nociceptifs non spécifiques et les neurones nociceptifs spécifiques.

Le premier type se situe au niveau de la couche V de la moelle. Ce neurone peut être activé par une stimulation cutanée de faible intensité mais sa décharge augmente au fur et à mesure que la stimulation augmente en intensité, et devient nociceptive. Il peut donc extraire le caractère nociceptif ou non nociceptif de la stimulation en se basant simplement sur la fréquence de décharge de la réponse. Le neurone nociceptif non spécifique répond à des stimulations de modalités variées : mécaniques, thermiques, chimiques, et d'origines variées : cutanée, viscérale, musculaire,

articulaire (POMERANZ et al., 1968). L'appellation de « non spécifiques » provient du fait que les afférences qui y font synapse peuvent être nociceptives (A δ et C) ou non (A α , β). Fait particulier, on observe des phénomènes de convergence sur ces neurones i.e. que des informations musculaires, viscérales et cutanées peuvent activer un neurone commun. C'est en fait ce phénomène qui est responsable des douleurs référées ou projetées.

Pour sa part, le deuxième type de neurones nociceptifs spinaux, le nociceptif spécifique, se retrouve surtout dans les couches I et II. Ce deuxième type de neurones ne reçoit toutefois des informations que des fibres A δ et C (figure 3).

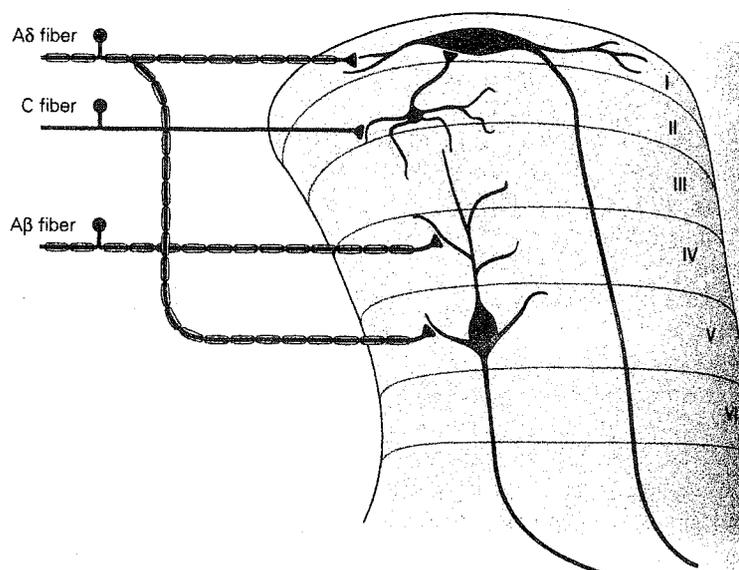


Figure 3 : Les afférences nociceptives et non nociceptives se terminent sur les neurones de projection de la corne postérieure de la moelle épinière. Les neurones de la couche V sont non spécifiques et les neurones des couches I et II sont spécifiques aux informations douloureuses.

Source – KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. et JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 2000, p. 474.

1.4. Voies ascendantes

Suite à son entrée dans la corne postérieure de la moelle épinière, le signal nociceptif peut emprunter différentes voies spinales ascendantes, représentées dans le tableau 2 et à la figure 4.

Différentes portions du cortex cérébral et sous-corticales vont recevoir les informations nociceptives par l'une de ces voies. Le cortex somesthésique primaire (au niveau du gyrus post-central) reçoit les axones des neurones thalamiques des noyaux ventro-postero-latéral (VPL) et ventro-postéro-médian (VPM)¹ et permet surtout d'identifier les caractéristiques du stimulus nociceptif : localisation, intensité, durée et surface. Le cortex frontal, pour sa part, reçoit des informations concernant l'aspect désagréable de l'expérience douloureuse. Finalement, la projection à partir de la formation réticulée sur les aires limbiques joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives (GUILBAUD et BESSON, 1997; MARCHAND, 1998a).

¹ Le VPL reçoit les afférences provenant du corps tandis que le VPM reçoit celles provenant de la tête.

Tableau 2: Principales voies ascendantes de la douleur et leur rôle respectif.

Voie	Parcours	Dimension de la douleur
Faisceau spinothalamique (KANDEL, 1985; MELZACK, 1990)	Corne postérieure → cordon ventrolatéral contralatéral → noyau ventro-postéro-latéral du thalamus (VPL) → cortex somesthésique (figure 4A)	Sensori-discriminative (localisation et intensité, propriétés physiques de la douleur)
Faisceau spinoréticulaire (KANDEL, 1985; MELZACK, 1990)	Corne postérieure → cordon ventrolatéral contralatéral → formation réticulée → thalamus médian → système limbique et lobe frontal (figure 4B)	Aspect désagréable
Faisceau spino-parabrachio-amygdalien (BERNARD et BESSON, 1990)	Corne postérieure → cordon ventrolatéral contralatéral → aire parabrachiale latéro externe du pont → amygdale (figure 4C)	Affectif et émotionnel
Faisceau spino-parabrachio-hypothalamique (BEESTER et al., 1995)	Corne postérieure → cordon ventrolatéral contralatéral → aire parabrachiale latéro externe du mésencéphale → noyau ventro-médian de l'hypothalamus (figure 4D)	Action sur les systèmes végétatif et endocrinien
Faisceau spino-hypothalamique (GIESLER et al., 1994)	Corne postérieure → cordon latéral → diencephale postérieur → diencephale antérieur (figure 4E)	Boucle spino-hypothalamo-spinale intervenant dans le contrôle du message nociceptif

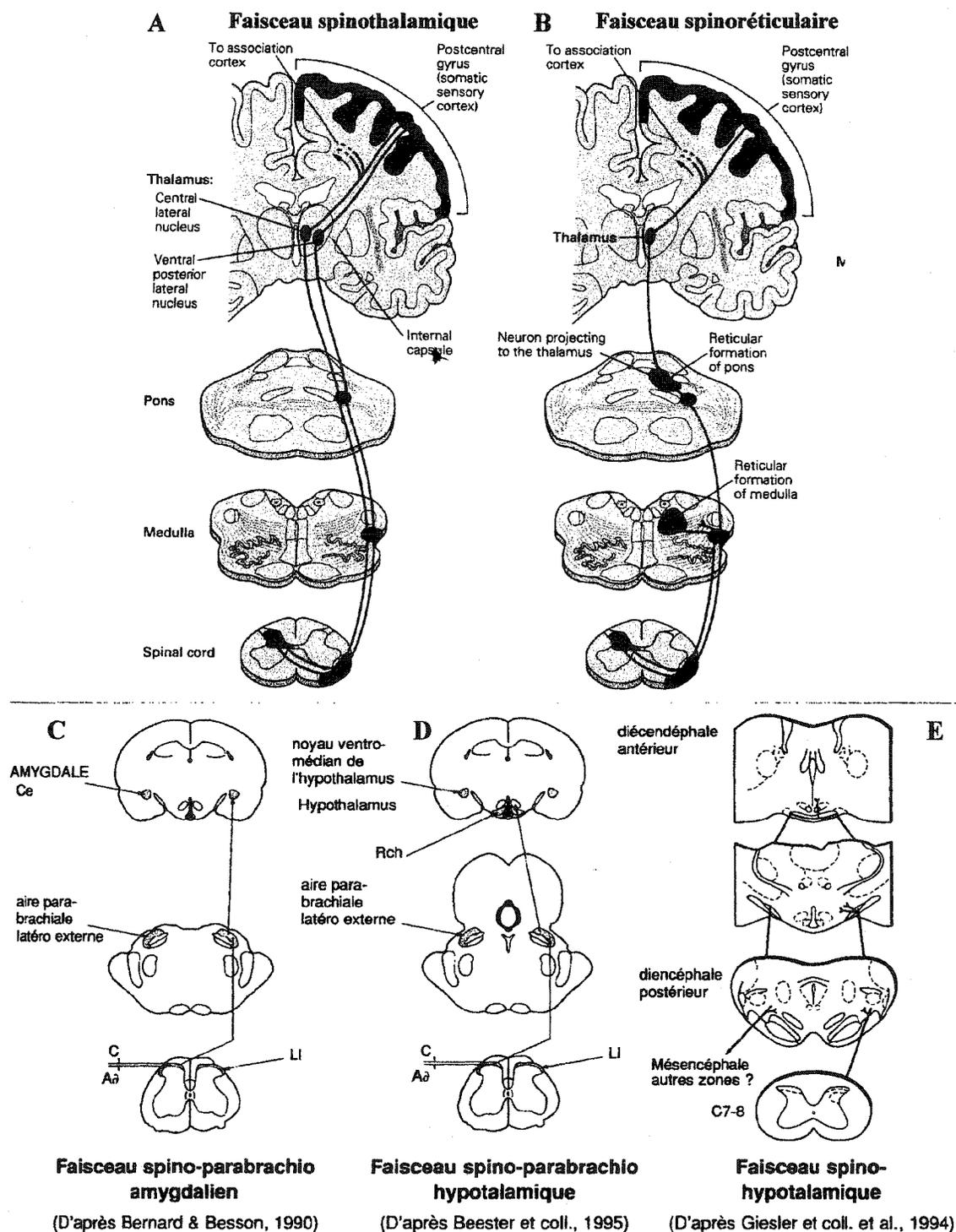


Figure 4 : Voies ascendantes de la douleur. Parcours des faisceaux spinothalamique (A), spinoréticulaire (B), spino-parabrachio-amygdalien (C), spino-parabrachio-hypothalamique (D) et spino-hypothalamique (E).

Sources – (A et B) KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. et JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 2000, p. 482.

(C, D et E) BRASSEUR, L., CHAUVIN, M. et GUILBAUD, G. *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Maloine, Paris, 1997, p. 19.

1.5. Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur

Il serait utopique de croire que la douleur suit une trajectoire simple, linéaire. La transmission nociceptive est en fait dynamique car il y a possibilité de modulation à tous les niveaux, que ce soit une facilitation ou une inhibition du signal. On peut regrouper les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur en trois catégories (MARCHAND, 1998a) : (1) la théorie du portillon (contrôle médullaire), (2) les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives et (3) les contrôles induits par les centres supérieurs du système nerveux central (SNC). Les systèmes de contrôle qui proviennent des niveaux spinal et supraspinal peuvent modifier plusieurs paramètres tels que la qualité, le seuil, le gain, l'étendue et l'évolution temporelle de la douleur (LE BARS et al., 1997).

1.5.1. Théorie du portillon

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe, au niveau de la corne postérieure de la moelle, deux catégories de neurones répondant à des stimuli nociceptifs. La première catégorie renferme les neurones qui répondent préférentiellement mais non exclusivement aux stimuli nociceptifs (neurones à convergence). La seconde catégorie renferme pour sa part les neurones activés spécifiquement par des stimuli nociceptifs (situés dans la couche I) (figure 3).

La catégorie de neurones étant la plus soumise à des modulations est celle des neurones à convergence. Ces cellules ne sont pas seulement sensibles à des influences excitatrices mais également à des influences inhibitrices. L'excitation de ces cellules provient essentiellement de la périphérie mais l'inhibition peut provenir des structures supraspinales. La théorie du portillon, décrite en 1965 par Melzack et Wall, restructurée en 1978 par Wall et améliorée par la suite, postule que le recrutement des fibres $A\alpha$ et $A\beta$ (responsables des sensations tactiles) bloque l'information provenant des fibres $A\delta$ et C au niveau des lames I et II des cornes postérieures de la moelle. En fait, les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ vont stimuler un interneurone inhibiteur qui lui-même est inhibé par les afférences nociceptives ($A\delta$ et C). Il existe donc une balance entre les afférences excitatrices nociceptives et les afférences inhibitrices et les contrôles supraspinaux dans la moelle. Aussitôt que cette balance est déstabilisée (trop d'afférences nociceptives ou manque d'inhibition), il y a transmission des messages nociceptifs (figure 5). C'est par ce principe que nous pouvons expliquer des méthodes de soulagement de la douleur par stimulations mécaniques ou électriques de faible intensité directement sur le site douloureux.

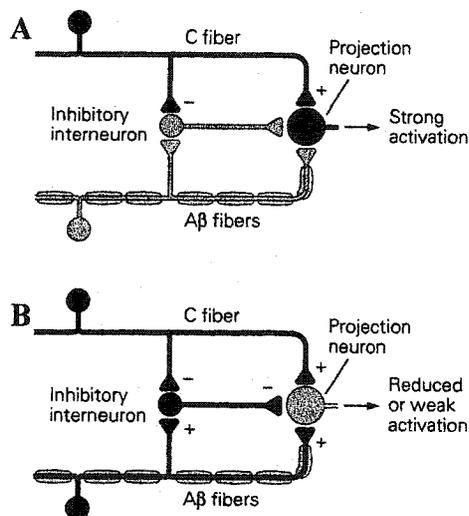


Figure 5 : Théorie du portillon. (A) S'il y a seulement stimulation de la fibre C (C fiber), il y a une forte activation du neurone de projection de la corne postérieure de la moelle. (B) Toutefois, s'il y a également stimulation des fibres de gros diamètre (A β), il y aura stimulation d'un interneurone inhibiteur qui réduira l'activation du neurone de projection de la corne postérieure de la moelle.

Source – KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. et JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 2000, p. 486.

1.5.2. Contrôle Inhibiteur Diffus induit par stimulations Nociceptives (CIDN)

Il existe également un système **inhibiteur descendant** qui sert à la modulation de la douleur. Dans ce cas-ci, les stimulations nociceptives vont activer un système descendant impliquant la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM) et les cornes postérieures de la moelle (BASBAUM et FIELDS, 1984; FIELDS et HEINRICHER, 1985) (figure 6). Ainsi, lorsque les neurones nociceptifs des couches I et V de la corne postérieure de la moelle sont stimulés, ils projettent vers le tronc cérébral et le thalamus et activent au passage un système inhibiteur descendant provenant de la SGPA et du NRM. Ensuite, à partir du bulbe

rostro-ventral, on observe une inhibition des neurones nociceptifs des cornes postérieures de la moelle. L'activité analgésique obtenue à l'aide de ce mécanisme porte le nom de Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par des stimulations Nociceptives (CIDN) (LE BARS et al., 1979a, 1979b). Contrairement au système de modulation proposé par la théorie du portillon, le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite pas seulement à la région stimulée (DICKENSON et al., 1981; TALBOT et al., 1987, 1989).

Ainsi, ce mécanisme permet d'inhiber les informations nociceptives éventuelles entourant la stimulation nociceptive qui induit ces contrôles (LE BARS et al., 1982), permettant ainsi d'augmenter le contraste de la sensation douloureuse. Donc, lorsque nous appliquons, sur n'importe quel territoire corporel une stimulation nociceptive, nous déclenchons sur l'ensemble des neurones à convergence de puissants phénomènes inhibiteurs.

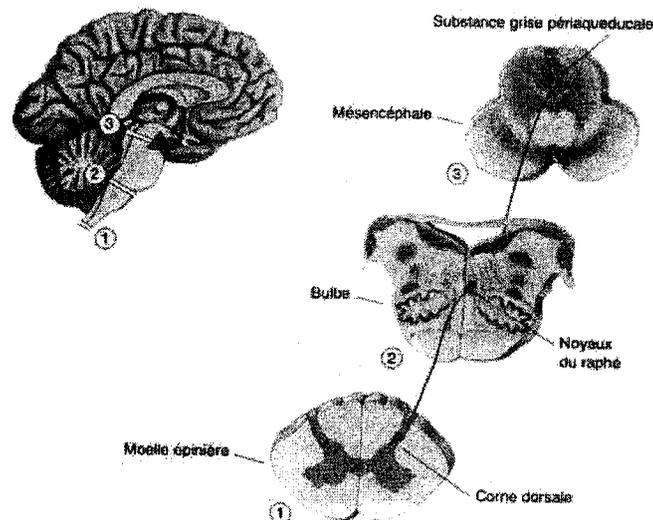


Figure 6 : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulations Nociceptives (CIDNs). L'activation de la substance grise périaqueducate du mésencéphale permet l'activation des noyaux du raphé qui inhibent en fin de parcours les neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière.

Source – BEAR, M.F., CONNORS, B.W. et PARADISO, M.A. *Neurosciences, à la découverte du cerveau*. Pradel, Paris, 1997, p. 343.

L'une des principales structures impliquée dans ce mécanisme est la SGPA, située au niveau du mésencéphale. L'analgésie obtenue suite à des stimulations nociceptives est généralement attribuée à l'action directe de la SGPA sur les neurones de la moelle épinière mais la plupart des connections entre cette structure mésencéphalique et la moelle sont indirectes : on retrouve des projections de la SGPA vers le NRM et vers plusieurs noyaux de l'aire parabrachiale, incluant le locus coeruleus (LC). Ces structures projettent ensuite vers la moelle où il y aura inhibition des signaux nociceptifs.

Le principal neurotransmetteur exprimé par les neurones de la SGPA et du NRM est la sérotonine (5-HT). Dans le cas du LC, le neurotransmetteur impliqué est la noradrénaline (NA). Ces neurotransmetteurs permettent d'exciter des neurones inhibiteurs de la moelle épinière, qui libèreront des enképhalines (figure 7).

Ce mécanisme de modulation de la douleur peut expliquer le fait que l'application d'un stimulus nociceptif peut lui-même diminuer, voire masquer, la douleur provenant d'une partie différente et éloignée du corps. Les anciens traitements populaires tels que la décharge de poisson électrique, la moxibustion et certaines formes d'acupuncture ainsi que des traitements plus modernes, tels que l'hyperstimulation et le TENS intense à basse fréquence, utilisent les principes à la base du CIDN (LE BARS et al., 1997).

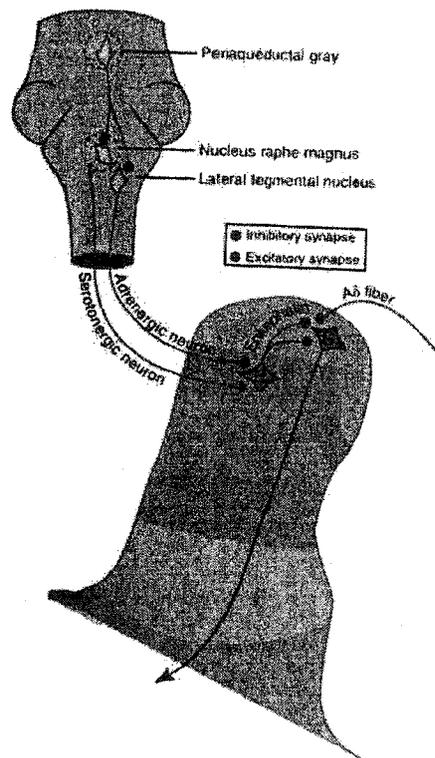


Figure 7 : Neurotransmetteurs impliqués dans les CIDNs. Les neurones adrénérgiques et sérotoninergiques du bulbe activent les interneurons inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle. Par libération d'enképhalines, ces interneurons inhibent les stimulations nociceptives.

Source – ZIGMOND, M.J., BLOOM, F.E., LANDIS, S.C., ROBERTS, J.L. et SQUIRE, L.R. *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego, 1999, p. 777.

1.5.3. Centres supérieurs du SNC

Comme les centres supérieurs du SNC sont responsables de l'intégration des informations nociceptives, ce sont également des structures de choix pour la modulation de la douleur. Il est donc possible de modifier les différents aspects de la douleur (intensité perçue, aspect désagréable) par différentes techniques non pharmacologiques telles que la relaxation, la méditation, l'hypnose et la rétroaction biologique (*biofeedback*) (MARCHAND, 1998b).

Commençons par la relaxation. Il a été remarqué qu'une tension musculaire peut générer ou exacerber certaines douleurs; dans ce cas, la relaxation peut s'avérer efficace. La relaxation peut agir directement sur la tension musculaire (diminuant ainsi la douleur) ou sur le stress émotif de la douleur (diminuant ainsi la tension musculaire). Il semblerait que la relaxation peut également agir sur trois éléments ayant une action indirecte sur la douleur ressentie : l'estime personnelle, la tendance dépressive et le niveau d'activité (LINTON et GOTESTAM, 1984; THOMAS, 1988). Finalement, le fait que le patient a le sentiment de pouvoir gérer sa douleur est un autre élément positif de la relaxation.

Une autre technique de modulation de la douleur impliquant des centres du système nerveux central est l'hypnose. Deux équipes de chercheurs (COTANCH et al, 1987; SPIEGEL, 1991) définissent l'hypnose comme un état de conscience altéré souvent accompagné d'une relaxation profonde et caractérisé par trois éléments essentiels : une concentration profonde accompagnée d'un rétrécissement du focus d'attention; une diminution de la perception de tout ce qui n'appartient pas au focus d'attention; une augmentation de la capacité d'agir en fonction de suggestions reçues. Plusieurs domaines utilisent l'hypnose comme moyen de réduction et de contrôle de la douleur. Le traitement des brûlés, la dentisterie, les douleurs de l'accouchement et les douleurs cancéreuses sont des exemples de champs d'application de l'hypnose (BARBER et GITELSON, 1980; KUTTNER, 1988; MILLER, 1991; PATTERSON et al., 1987; VALENTE, 1991).

En ce qui a trait à l'utilisation de l'hypnose lors de douleur expérimentale, une étude élégante de Rainville et ses collègues (1997) a permis de produire une réduction sélective de l'aspect désagréable de la douleur chez des sujets sains recevant des stimulations nociceptives expérimentales à la suite de suggestions dans ce sens.

Finalement, un autre mécanisme impliquant les centres supérieurs semble intéressant : la rétroaction biologique ou le *biofeedback*. Ce principe de modulation exploite l'utilisation de signaux biologiques afin de les modifier ou de les ajuster à notre guise. Le corps humain utilise déjà ce genre de mécanisme afin de moduler la température corporelle, le rythme cardiaque, la pression artérielle et la tension musculaire. Un des champs d'application du *biofeedback* est celui de la rétroaction musculaire par électromyographie (EMG) pour la céphalée de tension (JESSUP et GALLEGOS, 1994), technique relativement efficace étant donné qu'elle permet une réduction de la douleur d'environ 50% (BLANCHARD et al., 1980).

1.6. Douleur - Conclusion

Étant donné que la douleur est une expérience subjective et qu'elle est influencée par nos valeurs, nos croyances, notre vécu, il n'est pas surprenant d'observer des différences entre les individus (surtout dans les composantes affectivo-motivationale et cognitivo-évaluative). Cependant, il est de plus en plus souligné dans la littérature qu'il n'existe pas seulement des différences individuelles mais également des différences entre les sexes (*homme vs femme*) au niveau de la douleur.

2. Différences entre les sexes

Il ne fait aucun doute dans nos esprits que les hommes et les femmes diffèrent grandement, anatomiquement et physiologiquement parlant. Le système reproducteur en est l'exemple le plus frappant mais d'autres fonctions non associées à la reproduction sont différentes entre les deux sexes. Par exemple, il a été démontré que les seuils de perception de la plupart des modalités sensorielles sont différentes entre les hommes et les femmes. En effet, le goût, l'odorat et le toucher sont plus développés chez la femme que chez l'homme (VELLE, 1987). Il n'est donc pas tout à fait surprenant d'observer le même genre de variations dans les mécanismes de *perception* et de *modulation de la douleur*.

2.1. ♂ vs ♀

2.1.1. Douleur expérimentale chez l'humain

Une des premières études sur les différences de seuils de douleur expérimentale entre les hommes et les femmes (PROCCACI et al., 1974) a démontré que les femmes ont un seuil de douleur inférieur dans la plupart des modalités d'expérimentation (surtout dans les cas de stimuli électriques et de pression, moins dans le cas de stimuli thermiques). En fait, les femmes ont des seuils de douleur inférieurs, elles évaluent un stimulus équivalent comme étant plus douloureux et ont moins de tolérance pour des stimuli intenses, que les hommes (BERKLEY, 1997). Même les mécanismes spinaux

ne mettant pas en jeu la volonté d'action semblent impliqués dans ces différences hommes-femmes ; le seuil de déclenchement du réflexe RIII² est inférieur chez la femme (PAGE et FRANCE, 1997).

2.1.2. Douleur clinique

Pour ce qui est de la douleur clinique, il semblerait que les femmes sont plus susceptibles de vivre une douleur récurrente, des niveaux de douleur plus sévères et de la douleur de plus longue durée (UNRUH, 1996). Elles sont d'ailleurs plus souvent atteintes de douleur chronique que les hommes. Quelques exemples de maladies de douleur chronique à prévalence soit féminine, soit masculine sont répertoriés dans le tableau 3 (BERKLEY, 1997).

Tableau 3 : Exemples de maladies de douleur chronique à prévalence féminine ou masculine.

Prévalence féminine	Prévalence masculine
Migraine sans aura	Migraine avec aura
Désordre temporomandibulaire	Ulcère duodéal
Syndrome du tunnel carpien	Migraine abdominale
Maladie de Raynaud	Neuralgie postherpétique
Fibromyalgie	Arthropathie hémophilique
Syndrome du côlon irritable	Spondyloarthrite ankylosante
Polyarthrite rhumatoïde	Syndrome paratrigeminal de Raeder

² Le réflexe RIII est obtenu par la stimulation électrique du nerf sural chez l'homme, évoquant ainsi des réflexes extéroceptifs dans les muscles fléchisseurs du membre inférieur ipsilatéral. Les activités réflexes ainsi obtenues ont des caractéristiques différentes selon que le stimulus électrique engendre une sensation de nature soit tactile, soit douloureuse. Alors qu'un stimulus tactile produit un réflexe que l'on peut attribuer au contrôle extéroceptif de la position du pied pendant la marche, un stimulus douloureux produit un réflexe de retrait (réflexe nociceptif ou RIII) en rapport avec une réaction de protection de l'organisme (Source – BRASSEUR, L., CHAUVIN, M. et GUILBAUD, G. *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Maloine, Paris, 1997, p. 108.)

2.1.3. Douleur expérimentale chez l'animal

Des études de douleur expérimentale ont été conduites chez l'animal et les résultats obtenus coïncident avec ceux obtenus chez l'humain : les femelles ont des seuils de nociception plus faibles que les mâles dans la plupart des modalités d'expérimentation (électrique et chimique, surtout). Cependant, on retrouve beaucoup de variabilité entre les espèces et les souches utilisées (les résultats sont parfois inversés) (MOGIL, 2000).

2.2. Facteurs psychologiques ou physiologiques?

Ainsi, il ne fait aucun doute qu'il existe bel et bien des différences entre les hommes et les femmes (ou les mâles et les femelles) au niveau de la perception de la douleur. Il reste maintenant à savoir pourquoi. Différents facteurs ont été pris en considération et seront développés ici sous deux catégories : les facteurs psychosociaux et les facteurs physiologiques.

2.2.1. Facteurs psychosociaux

Certaines études ont mis l'accent sur le côté psychosocial des différences observées entre les sexes (apprentissage des rôles sociaux, comportements et facteurs de risques liés à la douleur). Par exemple, Riley et al. (1998) ont trouvé que, parmi les femmes

qui consultaient pour un traitement dans une clinique de douleur faciale, celles présentant une histoire d'abus sexuel ou physique rapportaient une sévérité accrue de la douleur par rapport aux autres patientes. La masculinité semblerait avoir également un rôle à jouer. En effet, les hommes présentant un haut score de masculinité au *Bem Sex Role Inventory* (BEM, 1974) rapportent les seuils de douleur les plus élevés (OTTO et DOUGHER, 1985). Finalement, selon d'autres chercheurs, les différences entre les hommes et les femmes au niveau de la perception de la douleur peuvent être attribuées aux différences dans l'attitude prise face à cette douleur (BENDELOW, 1993; STRONG et al., 1992).

2.2.2. Facteurs physiologiques

Plusieurs facteurs physiologiques ont été soulignés comme pouvant être responsables des différences observées entre les hommes et les femmes. On parle ici surtout des facteurs génétiques, de la pression sanguine, des différences dans les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur et des hormones sexuelles.

Il est intéressant de mentionner que certains chercheurs croyaient que la différence de perception de la douleur entre les femmes et les hommes s'expliquait par des caractéristiques physiologiques : les femmes ont une peau plus mince, une plus grande densité de fibres nociceptives et des voies afférentes plus courtes étant donné leur surface corporelle plus petite. Larkin et ses collaborateurs (1986) ont trouvé que les différences dans les seuils de détection et de l'aspect désagréable suite à une

stimulation électrique observées entre les hommes et les femmes disparaissent lorsqu'on tient compte du poids corporel ou de la surface stimulée. Cependant, l'équipe de Rollman (1990) a trouvé que la différence entre les sexes pour les seuils de perception, de douleur et de tolérance à une stimulation électrique demeure même à la suite d'une correction statistique pour le poids corporel. En conséquence, tandis que plusieurs évidences se sont accumulées pour suggérer que les différences entre les sexes dans la sensibilité aux stimuli somatosensoriels non douloureux peuvent être attribuées partiellement à des différences individuelles dans la surface corporelle, la même conclusion ne peut être tirée pour ce qui a trait à la sensibilité à la douleur.

La possibilité de la participation des hormones sexuelles dans cette différence de perception de la douleur est également digne d'intérêt. C'est en fait sur ce rôle potentiel des hormones sexuelles que nous avons décidé de nous attarder.

2.3. Les hormones sexuelles

Les oestrogènes, la progestérone et la testostérone sont les principales hormones sexuelles et on les retrouve chez la femme (ou femelle) et chez l'homme (ou mâle), à des concentrations différentes. Des sites de liaison pour les hormones stéroïdiennes gonadiques sont distribués partout à travers les régions du SNC impliquées dans la transmission de la douleur et l'inhibition de la douleur (SGPA, partie rostro-ventrale du bulbe rachidien, corne postérieure de la moelle épinière) (PAPKA et al., 1998; SCOTT et al., 1998; VANDERHORST et al., 1998). Ces récepteurs se retrouvent

dans les mêmes régions du SNC, indépendamment du sexe (MCEWEN et ALVES, 1999).

Ainsi, les différences observées entre les deux sexes ne se situent pas au niveau de la composition hormonale mais plutôt dans les concentrations de ces hormones et dans la chronobiologie de celles-ci. Les trois hormones varient de façon cyclique à tous les mois et ce durant toute la période reproductive de la femme, et de façon épisodique durant la puberté, pendant et après la grossesse et finalement, à la ménopause. Les niveaux de ces hormones ont également des changements chronobiologiques chez l'homme, particulièrement en vieillissant, mais en général, elles sont beaucoup plus stables.

2.3.1. Enfance et puberté

Si on considère que les hormones sexuelles jouent un rôle important dans la perception de la douleur, on devrait s'attendre à ce qu'il n'existe pour ainsi dire aucune différence entre les filles et les garçons durant l'enfance et l'adolescence. C'est en fait la conclusion qui a été tirée de quelques études (ROBINSON et SHORT, 1977; HOGEWEG et al., 1992; MEIER et al., 1999). Robinson et Short (1977) ont étudié la sensibilité de la peau au niveau du mamelon, de l'aréole et du sein chez les filles et chez les garçons en pré puberté et ils n'ont observé aucune différence entre les deux sexes. Par contre, en post puberté, ils ont observé une sensibilité hautement accrue chez les femmes mais pas chez les hommes. De leur côté, l'équipe de

Hogeweg (1992) n'a découvert aucune différence entre les sexes au niveau des seuils de douleur suite à une stimulation de pression lorsqu'ils ont étudié des enfants et des adolescents, même s'il avait été démontré que les hommes adultes possédaient un seuil de douleur plus élevé pour ce même type de stimulation. Finalement, Meier et ses collègues (1999) ont étudié des enfants et des adolescents âgés entre 6 et 17 ans pour ce qui est de la sensibilité à certaines températures, à la vibration et à la douleur. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les sexes au niveau de la sensibilité à la douleur.

2.3.2. Cycle menstruel

Une méta-analyse (RILEY et al., 1999) fait ressortir que les seuils de douleur varient selon le cycle menstruel chez la femme (figure 8). Les seuils sembleraient être les plus élevés en phase folliculaire dans tous les types d'expérimentations (sauf électrique où les seuils les plus élevés se situent en phase lutéale). D'autre part, les symptômes et l'occurrence de certaines maladies de douleur chronique varient selon le cycle menstruel. La période menstruelle représente la phase où il y a une plus grande vulnérabilité pour les attaques de migraine (ALOISI, 2000) et les femmes fibromyalgiques rapportent plus de douleur dans leur période périmenstruelle (ANDERBERG, 2000).

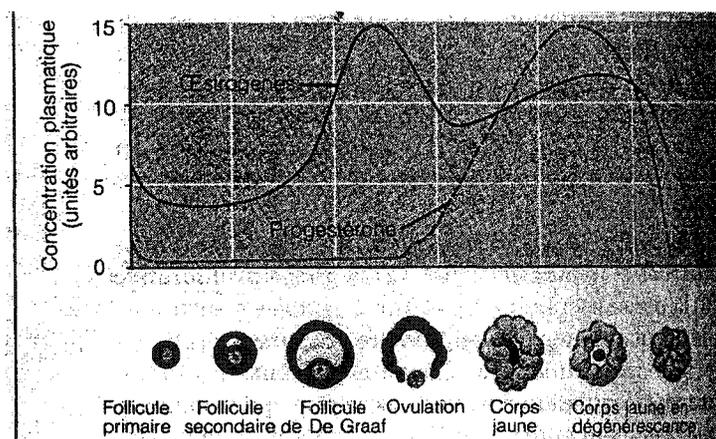


Figure 8 : Cycle menstruel chez la femme. La phase se situant avant l'ovulation est la phase folliculaire tandis que la phase suivant l'ovulation est la phase lutéale.

Source – MARIEB, E.N. *Anatomie et physiologie humaines*. ERPI, Saint-Laurent, 1993, p. 960.

Dans le cas des études animales, les résultats obtenus sur les différences de perception de la douleur durant le cycle oestrogénique sont beaucoup moins concluants. Peut-être est-ce associé à la courte durée de celui-ci (4-5 jours chez le rat).

2.3.3. Grossesse ou gestation

Une période spécifique dans la vie d'une femme démontre également de grands changements dans les seuils de douleur et dans la fréquence de certaines pathologies de douleur chronique : la grossesse. On sait que les taux d'oestrogènes et de progestérone augmentent grandement lors de la gestation et c'est probablement pour cette raison que la perception de la douleur est différente (figure 9). En fait, les seuils de douleur sont élevés lors de la grossesse, surtout à la fin de celle-ci et lors de l'accouchement (RUST et al., 1983; COGAN et SPINNATO, 1986; WHIPPLE et al.,

1990). Les mécanismes d'analgésie impliqués dans ce phénomène sont reconnus comme impliquant les opiacés (MARCUS, 1995; DAWSON-BASOA et GINTZLER, 1996). Une série d'études faites chez le rat par Dawson-Basoa et Gintzler (1996, 1997) a démontré que l'antinociception lors de la gestation dépendait de deux systèmes opioïdiques spinaux (δ et κ) qui sont silencieux dans les conditions normales (non gestation). Il a été également démontré que le profil hormonal de la gestation est entièrement nécessaire pour obtenir l'analgésie puisque les rates en gestation, en pseudogestation (copulation sans fécondation) et en gestation simulée par hormones sexuelles ont les mêmes niveaux d'analgésie. Fait intéressant, Liu et Gintzler (2000) ont trouvé que le mécanisme diffère si nous traitons les mâles avec les niveaux hormonaux de gestation; les systèmes opioïdiques spinaux impliqués sont κ et μ (pas δ).

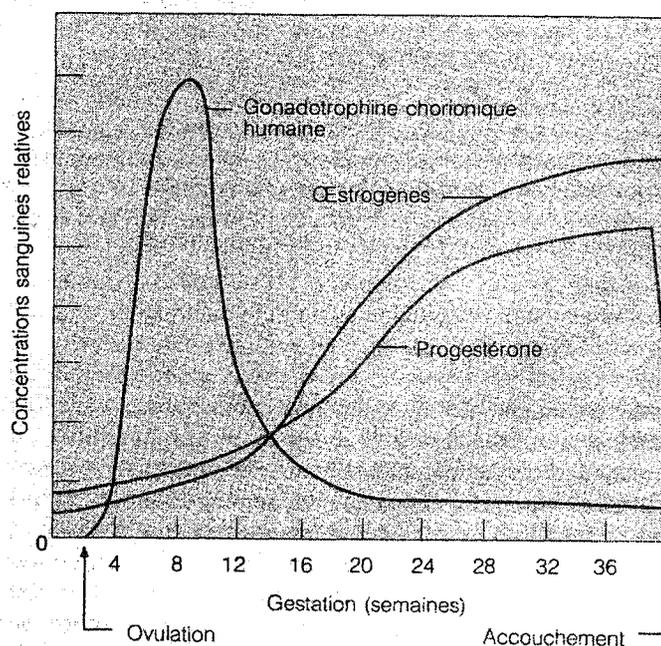


Figure 9 : Variations hormonales de la femme lors de la grossesse. Les taux d'œstrogènes et de progestérone atteignent des niveaux élevés lors de la grossesse.

Source – MARIEB, E.N. *Anatomie et physiologie humaines*. ERPI, Saint-Laurent, 1993, p. 981.

2.3.4. Après ménopause et vieillesse

Finalement, la plupart des différences observées pendant la vie adulte s'estompent en vieillissant (VON KORFF et al., 1988). Comme les niveaux d'hormones sexuelles diminuent avec le temps, celles-ci sont peut-être responsables de cette diminution d'écart entre les hommes et les femmes.

3. Tests de douleur expérimentale chez l'animal

Les hormones sexuelles semblent être des candidates plausibles de la cause des différences de perception et de modulation de la douleur observées entre les mâles et les femelles. Afin de vérifier cette hypothèse, nous devons modifier le milieu hormonal des sujets à étudier. Ces conditions expérimentales étant relativement difficiles à obtenir chez l'humain (ex. castration chez l'homme), il est préférable d'expérimenter sur un modèle animal. Les prochains paragraphes serviront donc à énumérer les types de tests possibles dans un tel cas.

3.1. Tests aigus et toniques

Même si l'animal ne peut communiquer verbalement, il démontre les mêmes réponses comportementales et physiologiques que l'homme envers la douleur. Les comportements qui peuvent être observés sont, par exemple, le réflexe de retrait, une vocalisation, la fuite, ou des comportements appris comme le fait de presser sur une

barre pour éviter l'exposition au stimulus nociceptif. C'est en observant ce genre de comportements que nous pouvons conclure que l'animal ressent de la douleur (DUBNER, 1994).

Plusieurs tests nociceptifs sont couramment utilisés chez l'animal pour étudier les différences de nociception entre les sexes : thermique, électrique, mécanique et chimique. Les trois premiers partagent la caractéristique qu'ils mesurent des réponses à des stimuli brefs, phasiques (aigus). Les tests chimiques (ex. test à la formaline), pour leur part, permettent de mesurer les réponses à un stimulus continu (tonique). Un test phasique peut être un bon modèle de douleur aiguë comme une douleur suivant une blessure traumatique, tandis qu'un test tonique est plus représentatif de la douleur chronique.

Les tests thermiques que nous utilisons dans la présente étude, les tests de la plaque chaude (*hot plate*) et de la plaque froide (*cold plate*), procurent des réponses comparables à une douleur aiguë. Certaines études ont déjà démontré qu'il n'existe pratiquement aucune différence entre les mâles et les femelles au niveau des tests thermiques (MOGIL et al., 2000) mais ces résultats dépendent énormément de la souche de rongeurs choisie.

À cause de sa durée plus prolongée, le test à la formaline a été choisi pour évoquer une douleur tonique (chronique). Ce test consiste en une injection d'une petite quantité de formaline diluée (5-10%) dans l'une des pattes arrières (qui ne sont

habituellement pas léchées pendant les activités normales de l'animal). Le temps que l'animal passe à avoir des comportements typiques est le résultat à quantifier. Ce test a un intérêt particulier étant donné sa nature multiphasique (figure 10). Sa composante phasique (aiguë) et sa composante tonique tardive (chronique) permettent de séparer, à l'intérieur d'un même test, l'effet des différences sexuelles à la fois sur les réponses nociceptives phasiques et toniques. De plus, son interphase (entre la composante phasique et la composante tonique) (Int), étant reliée à des mécanismes d'inhibition active de la douleur plutôt qu'à une absence d'activité nociceptive (HENRY et al. 1999), est un autre phénomène qui peut être étudié dans ce même test. Finalement, si on double la période habituelle d'observation des rats de 1h00 à 2h15, on peut vérifier si une phase tardive (phase III : 1h30-2h15) sera présente chez les rats, comme cela a été observé chez les souris (KIM et al., 1999). Ainsi, le même test procure l'opportunité de mesurer des réponses phasiques, toniques et d'inhibition endogène dans une seule expérimentation.

Une étude antérieure a démontré une différence entre les souris mâles et femelles au niveau du test à la formaline mais seulement dans la phase tardive (phase III) (KIM et al., 1999). Aloisi et al. (1994) ont comparé les réponses nociceptives des rats mâles et femelles suite à l'injection de formaline en utilisant trois catégories de comportements (durée de lever, durée de léchage et fréquence de secouage de la patte). Ils ont trouvé que la durée de lever et de léchage de la patte est plus longue chez les femelles que chez les mâles, tandis que le secouage de la patte survient à une fréquence comparable chez les mâles et chez les femelles. Considérant que le « *weighted scores*

technique (WST) » de Dubuisson et Dennis (1977) (que nous verrons dans la méthodologie) a été démontré comme étant supérieur à la notation des comportements séparés (ABBOTT et al., 1995; WATSON et al., 1997), il serait intéressant de vérifier si les résultats sont similaires avec cette technique.

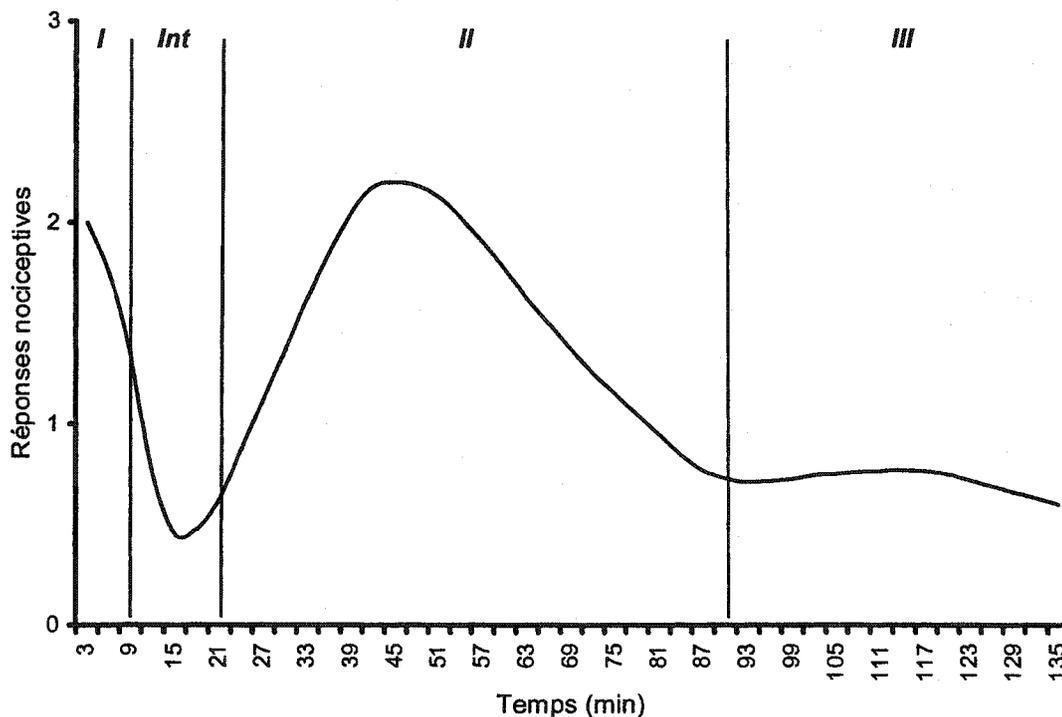


Figure 10 : Résultats typiques d'un animal soumis au test à la formaline. Le test dure 135 minutes et les résultats sont divisés en 4 phases : phase I (0-9 minutes), interphase (Int) (9-21 minutes), phase II (21-90 minutes) et phase III (90-135 minutes).

3.2. Mécanismes d'inhibition de la douleur

En plus des tests aigus et toniques, il est possible d'étudier certains mécanismes d'inhibition de la douleur. Un de ces mécanismes est ce que l'on appelle l'analgésie

induite par le stress. Des exemples de tests qui peuvent être effectués afin d'obtenir ce type d'analgésie sont de mettre l'animal sous contention au froid ou de le faire nager. Deux types de nage forcée (*swim*) existent : celle qui se fait dans l'eau tiède pendant une courte durée (quelques secondes à une minute) et celle qui se fait dans l'eau froide pendant une longue durée (quelques minutes) (ROMERO et BODNAR, 1986). Le premier type produit une analgésie de type opioïdérique et le deuxième produit une analgésie de type non-opioïdérique. Les mécanismes impliqués dans ces deux types de nage forcée semblent différents entre le mâle et la femelle (MOGIL, 2000) mais en général, les femelles présentent moins d'analgésie lors du *swim test* (ROMERO et BODNAR, 1986; KAVALIERS et GALEA, 1995). Dans cette dernière étude, il est aussi suggéré que les hormones sexuelles ont un important rôle à jouer car, lorsque les niveaux d'analgésie des souris mâles et femelles gonadectomisés sont comparés, il n'existe plus de différence mâle-femelle.

3.3. Neurotransmetteurs et nociception

Il est évident que tous les tests de comportements que nous venons de citer utilisent des mécanismes impliquant certains neurotransmetteurs. La différence qui existe entre les hommes et les femmes par rapport à la douleur peut être due à, soit une plus grande nociception, soit un fonctionnement moins efficace des systèmes de modulation de la douleur chez la femme, comparativement à l'homme.

Lorsqu'il y a excitation de nocicepteurs, les afférences libèrent au niveau de la moelle certains neurotransmetteurs mais principalement le glutamate. Cet acide aminé n'est toutefois pas unique à la transmission des informations nociceptives ; c'est également un neurotransmetteur excitateur libéré lors de stimulations non nociceptives. La libération de glutamate au niveau de la corne postérieure de la moelle produit son activation par son action sur les récepteurs AMPA. Cependant, le glutamate peut également activer un autre récepteur, le NMDA, lors de blessures sévères et persistantes. Un phénomène de « wind-up » survient alors par hyperexcitabilité de la corne postérieure de la moelle (BASBAUM et JESSEL, 2000).

Une autre molécule peut être libérée au niveau de la corne postérieure de la moelle lors de l'activation des nocicepteurs : la substance P. Ce peptide composé de 11 acides aminés se retrouve autant en périphérie qu'au niveau des viscères. La substance P est en fait une tachykinine qui agit majoritairement sur le récepteur NK-1. Elle est un puissant vasodilatateur et produit l'œdème lorsque libérée. Son action principale au niveau de la corne postérieure de la moelle est de faciliter l'activité excitatrice du glutamate (DICKENSON et CHAPMAN, 1997).

Nous avons vu précédemment (figure 7) que deux principaux neurotransmetteurs sont impliqués dans la modulation de la douleur : la sérotonine et la noradrénaline. La sérotonine est un neurotransmetteur monoaminergique, dérivé du tryptophane, jouant un rôle de régulation de la température, de la perception sensorielle et du sommeil. Dans le cas de la perception de la douleur, sujet qui nous intéresse, les corps

cellulaires des neurones sérotoninergiques sont retrouvés au niveau du noyau raphé (NR) du tronc cérébral. Pour ce qui est de la noradrénaline, elle est un neurotransmetteur faisant partie des catécholamines et retrouvée autant au niveau du cerveau (principalement dans le locus coeruleus (LC) situé dans le tronc cérébral) que dans la division sympathique du système nerveux autonome. Elle produit différents effets comportementaux et semblerait avoir un rôle dans la modulation de la douleur.

Une autre molécule peut nous permettre de vérifier l'effet de l'application d'un stimulus nociceptif, autant dans la moelle que dans le tronc cérébral. En effet, nous pouvons observer la fabrication de protéines induite par des gènes « à expression immédiate précoce » comme le *c-fos* lors de stimulations douloureuses. L'expression de ce type de gène peut être utilisée comme marqueur de l'activité neuronale (DUBNER et BASBAUM, 1997).

Ainsi, la substance P, le *c-fos*, la sérotonine et la noradrénaline sont des substances très intéressantes à considérer lorsque nous voulons vérifier les différences mâles-femelles au niveau de la perception et de la modulation de la douleur.

4. But de l'étude

Le but de cette étude est donc de comparer les réponses nociceptives induites par le test de la plaque chaude, le test de la plaque froide, l'analgésie induite par le stress et le test à la formaline chez les rats sains et gonadectomisés. Ainsi, nous pourrions déterminer l'implication des hormones sexuelles mâles et femelles au niveau de ces réponses. De plus, nous pourrions établir une corrélation entre ces comportements et les niveaux de neurotransmetteurs impliqués dans les mécanismes de perception et de modulation de la nociception à l'aide de tests immunohistochimiques.

Matériel et Méthodes

1. Animaux

Soixante-et-un rats Sprague-Dawley (Charles River, St-Constant, Québec), âgés d'environ trois mois au moment du test à la formaline, ont été utilisés. Ces derniers ont été logés deux par cage (même sexe, même condition hormonale) sous un cycle de 12 heures lumière / 12 heures noirceur (ouverture à 7h00). La température et l'humidité relative ont été maintenues constantes (25 °C, 55%). La nourriture et l'eau ont été disponibles *ad libitum*. Les rats ont été manipulés chaque jour de la période d'adaptation (14 jours) afin de réduire le stress induit par les manipulations et le nouvel environnement. Les rats ont été divisés en 4 groupes : mâles sains (n = 15), femelles saines (n = 16), mâles castrés (CAST) (n = 15) et femelles ovariectomisées (OVX) (n = 15).

2. Gonadectomie

L'ovariectomie chez les femelles et la castration chez les mâles ont été effectuées par la compagnie Charles River un mois après la naissance. Une période d'un mois a séparé l'arrivée des animaux et le début des tests pour permettre la récupération post-opératoire et l'élimination de toute hormone sexuelle stockée dans les graisses. Pendant cette période, les animaux ont été pesés deux fois par semaine et observés par le personnel animalier afin d'assurer une bonne récupération post-opératoire.

3. Tests comportementaux³

3.1. Test de la plaque chaude (hot plate)

Les rats sont préalablement acclimatés à l'environnement d'expérimentation (pièce et plaque non chauffée), à trois reprises, pendant une durée de 15 minutes chacun. Il est à noter que cette période d'adaptation est essentielle car le stress subi par l'animal lorsqu'il rencontre un nouvel environnement modifie grandement les réponses nociceptives obtenues (ABBOTT et al., 1986). Lors de l'expérimentation, la plaque est réchauffée à une température de 47 °C à l'aide d'un circulateur d'eau. Deux rats sont ensuite installés sur la plaque, dans deux habitacles distincts séparés par une paroi opaque (18 X 30 X 35 cm). Les rats sont observés pendant une durée de 5 minutes mais seules les 4 dernières minutes servent à la compilation des résultats. Les comportements à noter sont le nombre de fois où l'animal lèche l'une ou l'autre de ses pattes arrières. Le test est toujours effectué à 15h00 afin de réduire toute variation liée aux rythmes circadiens.

³ Il est à noter que tous les tests nociceptifs ont été effectués dans l'ordre suivant, à raison d'un seul test par jour : *hot plate*, *cold plate*, *swim test* et test à la formaline. En effet, le test à la formaline doit être exécuté en dernier étant donné que le rat qui a reçu une injection de formaline n'est plus intact pour les tests de la douleur (hyperalgésie possible).

3.2. Test de la plaque froide (cold plate)

L'expérimentation étant essentiellement la même que le test de la plaque chaude, seule la température doit être différente (4 °C).

3.3. Analgésie induite par le stress (swim test)

Un test de la plaque chaude est premièrement effectué (nociception avant analgésie). Une période de repos de une heure est ensuite allouée afin d'éviter toute hyperalgésie causée par deux tests de la plaque chaude consécutifs. Les rats sont ensuite plongés dans un bain (37 X 25 X 39 cm) d'eau froide maintenue à 12 °C par un circulateur d'eau, pendant 3 minutes. Finalement, les rats sont retirés du bain d'eau froide et un deuxième test de la plaque chaude est effectué (nociception après stress). Le test est toujours effectué vers 16h00 afin de réduire toute variation associée aux rythmes circadiens.

3.4. Test à la formaline

Les animaux sont préalablement acclimatés au nouvel environnement expérimental (cages) à trois reprises, pendant 15 minutes. Lors de l'expérimentation, une solution de formaline (50 µl) à 2% est injectée en sous-cutané dans la plante de la patte arrière droite. Aussitôt l'injection effectuée, le rat est immédiatement placé dans une boîte de Plexiglas (45 X 30 X 30 cm) entourée de miroirs afin de permettre une observation

non obstruée des réponses nociceptives. Deux rats sont observés simultanément (un rat par cage). Cette observation est d'une durée de 2 heures et 15 minutes et les comportements sont notés grâce à un programme informatique, ce dernier compilant le temps passé dans chacune des catégories de comportements, comme déjà décrits par Dubuisson et Dennis (1977) :

- 0 : la patte injectée repose totalement sur le sol;
- 1 : la patte injectée a peu ou pas de poids sur elle;
- 2 : la patte injectée est levée;
- 3 : la patte injectée est léchée ou mordue.

Le test est toujours effectué à 9h00 afin de réduire toute variation due aux rythmes circadiens.

Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d'Éthique Animal de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue.

4. Récupération des tissus nerveux

Lorsque le test à la formaline est terminé, le rat est endormi à l'aide de 0,4 ml de kétamine-xylazine (100 mg/ml chacun, dilution de 3 :1). Nous faisons ensuite circuler 100 ml de *Phosphate Buffer Salin* (PBS) 0.05 M dans le corps entier, par perfusion

intracardiaque. Les tissus sont ensuite immédiatement fixés par la circulation de 500 ml de formaline 4% par perfusion intracardiaque. Une dissection est ensuite effectuée pour enlever le cerveau et la moelle épinière qui seront mis en post-fixation pour 4 heures dans une solution de formaline 4%. Finalement, ces tissus sont conservés dans du sucre 30% en attendant la coupe et l'analyse immunohistochimique.

5. Coupe des tissus

Le tronc cérébral est coupé transversalement à l'aide d'un scalpel. Les blocs de tissus nerveux sont ensuite gelés à l'aide de glace sèche et coupés à l'aide d'un microtome (épaisseur de 50 μm). Les coupes sont finalement mises dans du tampon tris phosphate.

6. Immunohistochimie

Des coupes de tronc présentant le locus coeruleus (LC) et le noyau raphé (NR) sont premièrement sélectionnées (figure 11). Ainsi, des analyses immunohistochimiques permettent de déterminer, par la méthode avidine-biotine peroxydase, la présence et la densité de dopamine β -hydroxylase (DBH), l'enzyme transformant la dopamine en noradrénaline, dans les coupes présentant le LC et la présence et la densité de la 5-HT dans les coupes présentant le NR.

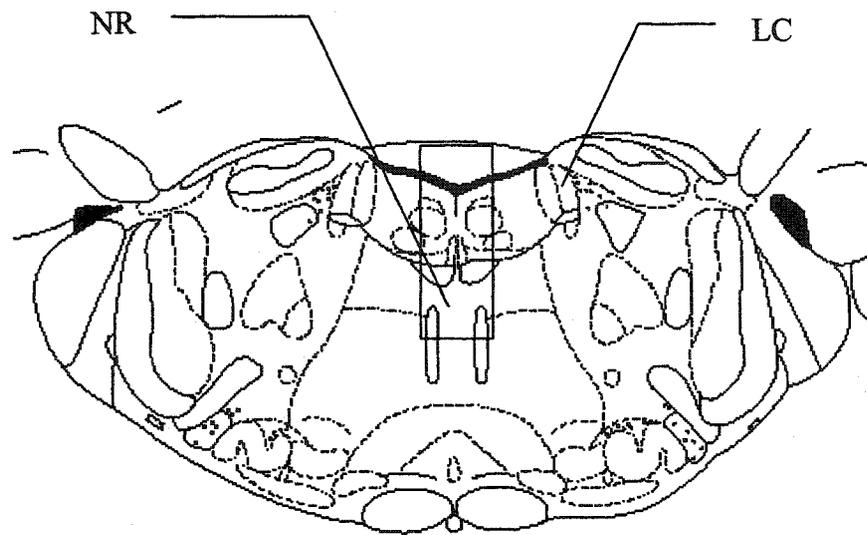


Figure 11 : Coupe du tronc cérébral présentant le noyau raphé (NR) et le locus coeruleus (LC).

Source - Adapté de PAXINOS, G. et WATSON, C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*, 3rd edition. Academic Press, San Diego, 1997, figure 57, Bregma -9.80 mm.

Les coupes sont premièrement lavées au *Tris Phosphate Buffer Salin* (TPBS)-Triton et traitées au peroxyde d'hydrogène 1% pendant 20 minutes. Elles sont ensuite incubées pendant 24 heures à la température de la pièce dans, soit un anticorps anti-D β H de lapin dilué 1 :4000 (Chemicon International, Temecula, CA), soit un anticorps anti-5-HT de lapin dilué 1 :5000 (Eugene Tech, Ridgefield, NJ). L'excès d'anticorps est par la suite retiré, les coupes lavées et ensuite incubées avec un anticorps secondaire anti-lapin de chèvre et avec le complexe avidine-biotine peroxydase (Elite Kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA). Le produit de l'immunoréaction est finalement localisé avec le diaminobenzidine (DAB) et la glucose oxydase.

Les coupes sont montées sur des lames gélatinisées, séchées, déshydratées et couvertes d'une lamelle pour conservation.

Il est à noter qu'à chaque fois qu'une analyse immunohistochimique a été effectuée (dans une seule et même plaque), au moins un animal de chaque groupe a été testé afin de réduire au minimum les variations de colorations qui sont normalement observées d'un essai à l'autre.

7. Analyse des résultats

7.1. Tests de la plaque chaude et de la plaque froide

Une simple somme du nombre de fois où l'animal lèche ses pattes arrières sur une période de 4 minutes a été effectuée.

7.2 Analgésie induite par le stress

Un pourcentage d'analgésie a été calculé à partir des informations obtenues avec la plaque chaude avant et après le bain d'eau froide. La formule utilisée pour le calcul est la suivante :

$$\% \text{ d'analgésie} = \frac{(\text{plaque chaude avant} - \text{plaque chaude après})}{\text{plaque chaude avant}} \times 100$$

7.3. Test à la formaline

Les résultats sont séparés en 4 phases (figure 10). La moyenne des réponses comportementales (0, 1, 2 et 3) est calculée par bloc de 3 minutes (nommée réponse nociceptive sur les graphiques). Une réponse moyenne est ensuite calculée pour chaque phase afin d'effectuer les analyses statistiques.

La phase I (0 – 9 minutes) et la phase II (21 – 90 minutes) ont été respectivement décrites comme étant une activation aiguë des fibres C en périphérie et une réaction inflammatoire dans les tissus périphériques (TJÖLSEN et al., 1992). L'interphase (9 – 21 minutes), pour sa part, a été décrite comme étant une phase d'inhibition active (HENRY et al., 1999). Finalement, l'observation des animaux a duré deux fois plus longtemps que normalement publié afin de vérifier si une phase III (1h30 – 2h15) serait présente tel que suggéré par Kim et al. (1999) chez la souris.

7.4. Immunohistochimie

Les coupes sont visualisées au microscope et prises en photo à l'aide d'une caméra digitale (Pixera 120es). La densité de coloration du D β H au niveau du LC et de la 5-HT au niveau du NR a été analysée à l'aide du logiciel Pixera.

8. Analyses statistiques

8.1. Tests de la plaque chaude et de la plaque froide

Une analyse par ANOVA factoriel (Réponse nociceptive X Groupe) a été effectuée, le groupe étant la variable indépendante. Les comparaisons post-hoc ont été faites à l'aide du Fisher's Protected Least Significant Difference (Fisher's PLSD).

8.2. Analgésie induite par le stress

Ici aussi, une analyse par ANOVA factoriel (% d'analgésie X Groupe) a été effectuée, le groupe étant la variable indépendante. Les comparaisons post-hoc ont été faites à l'aide du Fisher's PLSD.

8.3. Test à la formaline

Premièrement, un ANOVA à mesures répétées a été fait (Phase X Groupe). Ensuite, pour chaque phase, un ANOVA factoriel a été fait en utilisant le groupe comme variable indépendante. Le test du Fisher's PLSD a été utilisé pour les comparaisons post-hoc.

8.4. Immunohistochimie

Un ANOVA factoriel (Densité X Groupe) a été fait, Groupe étant la variable indépendante. Les comparaisons post-hoc ont été faites à l'aide du Fisher's PLSD.

Pour toutes les analyses statistiques, une probabilité de moins de 5% a été considérée comme étant significative. Toutes les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Statview (SAS Institute Inc., 1992-1998, version 5.0.).

Résultats

1. Test de la plaque chaude

L'analyse de variance nous démontre qu'il y a bel et bien un effet des hormones sexuelles sur les réponses nociceptives obtenues avec le test de la plaque chaude ($F = 9.417$, $p = 0.0002$). Ainsi, aucune différence n'existe entre les réponses nociceptives des mâles sains et des femelles saines. Cependant, les sujets gonadectomisés présentent plus de réponses nociceptives que leurs homologues sains, indépendamment du sexe ($p < 0.01$). Finalement, les réponses nociceptives des rats gonadectomisés mâles et femelles sont semblables (figure 12).

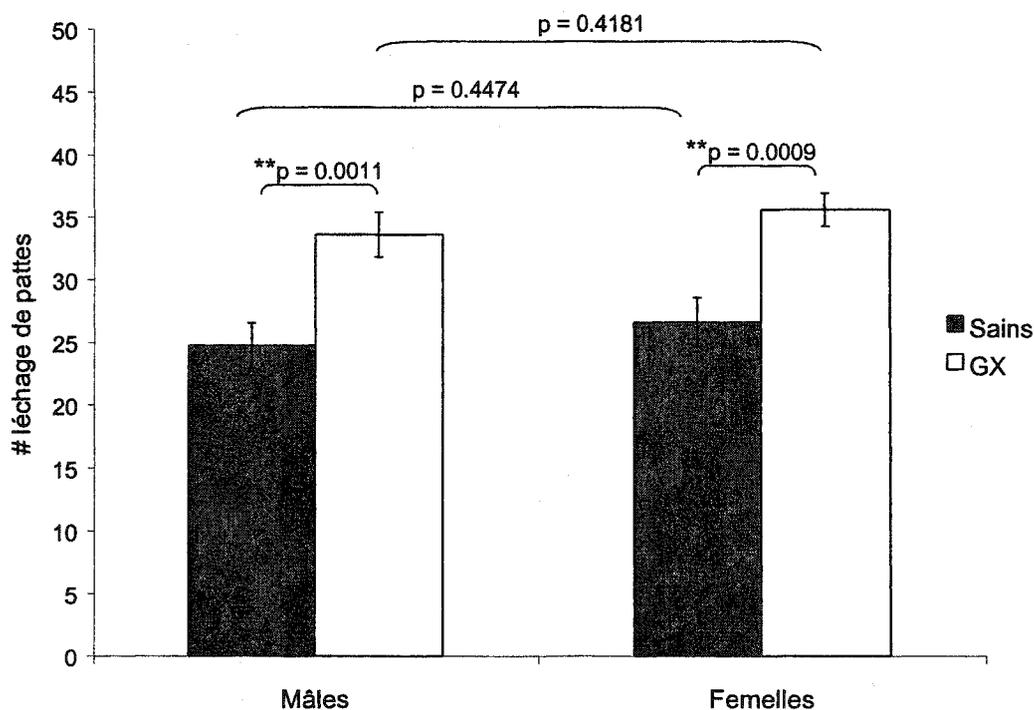


Figure 12 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un test de la plaque chaude. Seuls les sujets sains démontrent un plus faible taux de léchage des pattes arrières comparativement à leurs homologues gonadectomisés (** $p < 0.01$). Toutes autres comparaisons sont non significatives. $n = 8$ dans chaque groupe. $F = 3.206$, $p = 0.0587$. La barre d'erreur représente le SEM.

2. Test de la plaque froide

L'analyse de variance nous a permis de voir qu'il n'existe aucun effet des hormones sexuelles sur les réponses nociceptives suite à un test de la plaque froide ($F = 1.515$, $p = 0.2322$). En effet, aucune comparaison entre les groupes n'est ressortie significative (figure 13).

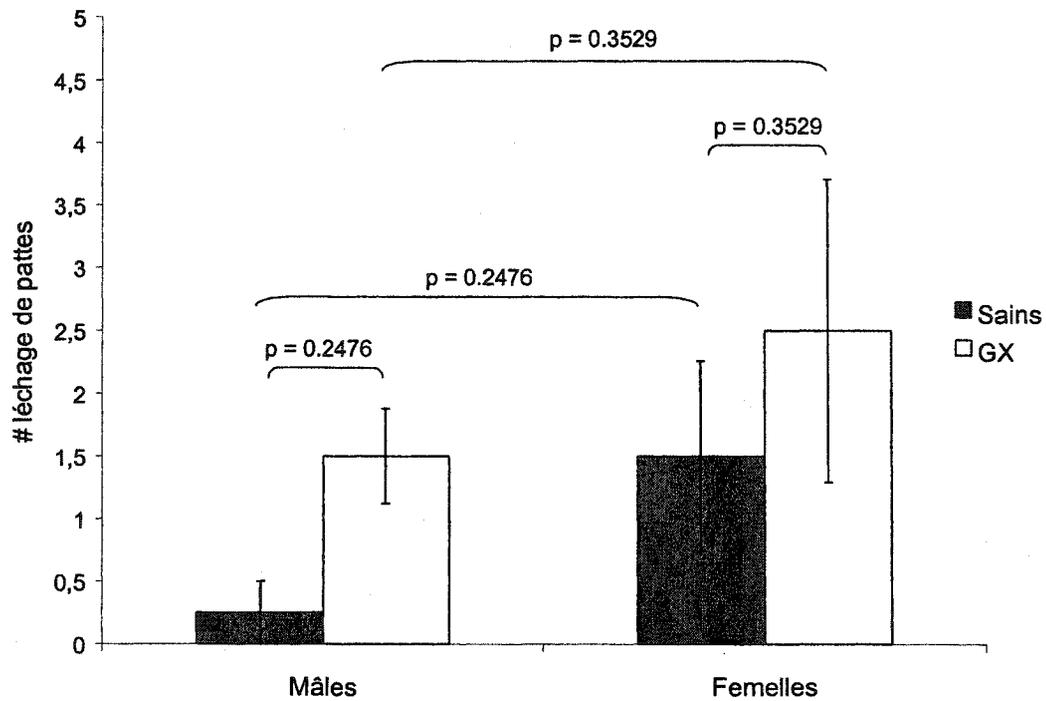


Figure 13 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un test de la plaque froide. Aucune différence significative n'a été trouvée. $n = 8$ dans chaque groupe. $F = 1.515$, $p = 0.2322$. La barre d'erreur représente le SEM.

3. Analgésie induite par le stress

Une différence significative ($F = 8.174$, $p = 0.0005$) a été retrouvée lors de l'analyse de variance, nous permettant de croire qu'il existe un effet des hormones sexuelles sur l'analgésie induite par le stress. Une différence significative est observée lorsque nous comparons les mâles sains et les mâles castrés; ces derniers présentent une plus faible analgésie que les sujets sains ($p < 0.05$). Nous observons le même phénomène chez les femelles; les ovariectomisées ont une plus faible analgésie que les saines ($p < 0.01$). Aucune différence n'est toutefois observée entre les mâles et les femelles sains ainsi que entre les mâles castrés et les femelles ovariectomisées (figure 14).

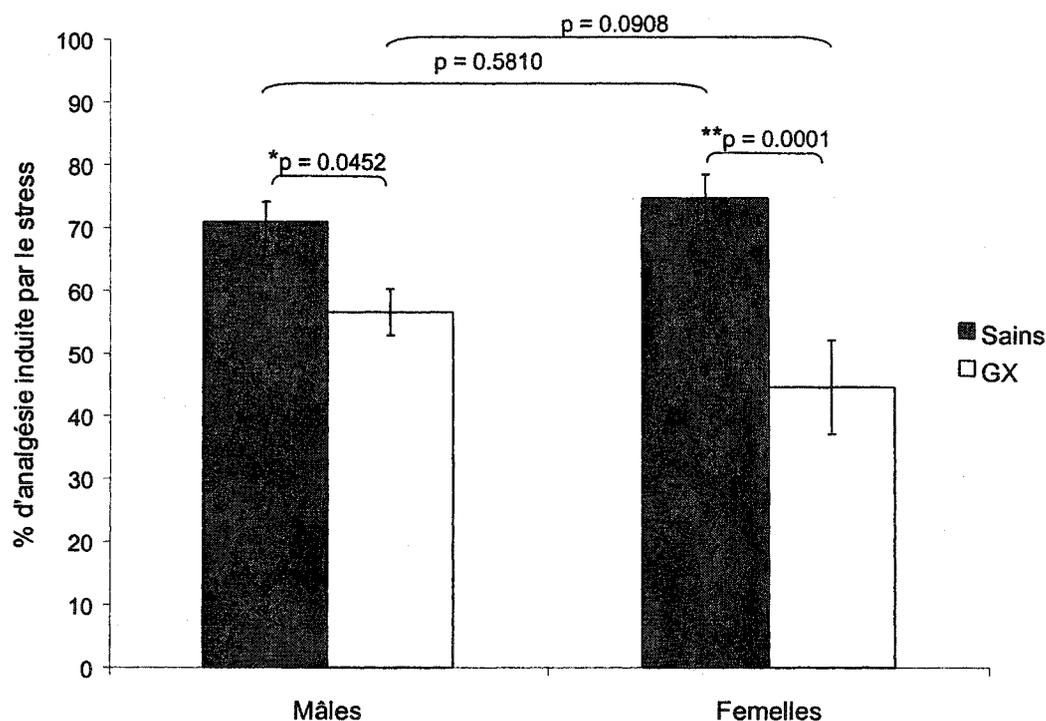


Figure 14 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à un *swim test*. De plus faibles % d'analgésie sont retrouvés chez les sujets gonadectomisés comparativement aux sujets sains (* $p < 0.05$ chez les mâles, ** $p < 0.01$ chez les femelles). Aucune autre différence significative n'a été observée. $n = 8$ dans chaque groupe. $F = 8.174$, $p = 0.0005$. La barre d'erreur représente le SEM.

4. Test à la formaline

L'analyse de variance à mesures répétées démontre un effet des hormones sexuelles sur les réponses nociceptives du test à la formaline; l'interaction Groupes (mâles sains, femelles saines, mâles CAST, femelles OVX) X Phase (phase I, interphase, phase II, phase III) était significative ($F = 3.879$, $p = 0.0002$). Basé sur ces résultats généraux, la première comparaison intéressante était entre les groupes de mâles et de femelles sains. Une analyse de contraste des réponses nociceptives des mâles versus les femelles était statistiquement significative ($p < 0.0001$); les femelles présentent significativement plus de réponses nociceptives que les mâles (figure 15). Afin de vérifier si cette différence est reliée aux niveaux d'hormones sexuelles, nous avons comparé les réponses nociceptives des mâles castrés à celles des femelles ovariectomisées. Aucune différence significative n'a été trouvée entre ces deux groupes, suggérant ainsi que les animaux « asexués » présentent des réponses comparables (figure 16).

Considérant que l'interaction Groupes X Phase était significative ($p = 0.0002$) et que les différentes phases du test à la formaline pourraient représenter différents aspects des réponses nociceptives, des analyses de contraste ont été faites afin de vérifier si les différences entre les groupes qui ont été observées dans le contraste principal sont phases dépendantes.

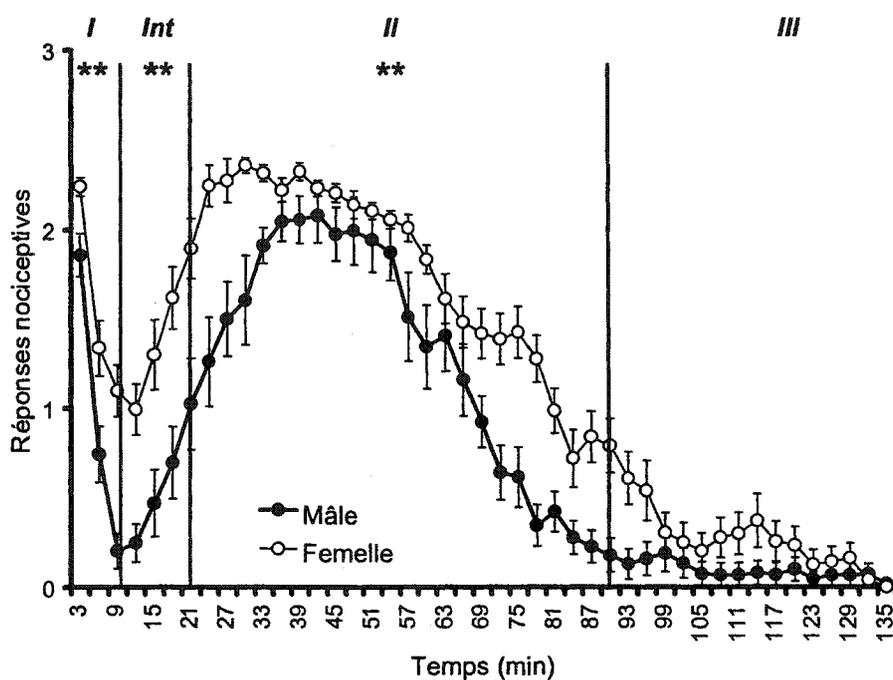


Figure 15 : Comparaison entre les mâles et les femelles suite à l'injection de formaline. Il n'existe pas de différences significatives entre les mâles et les femelles pour la phase III mais les femelles présentent plus de réponses nociceptives que les mâles lors de la phase I, de l'interphase et de la phase II. ** $p < 0.01$. Femelles saines ($n = 16$) et mâles sains ($n = 15$). La barre d'erreur représente le SEM.

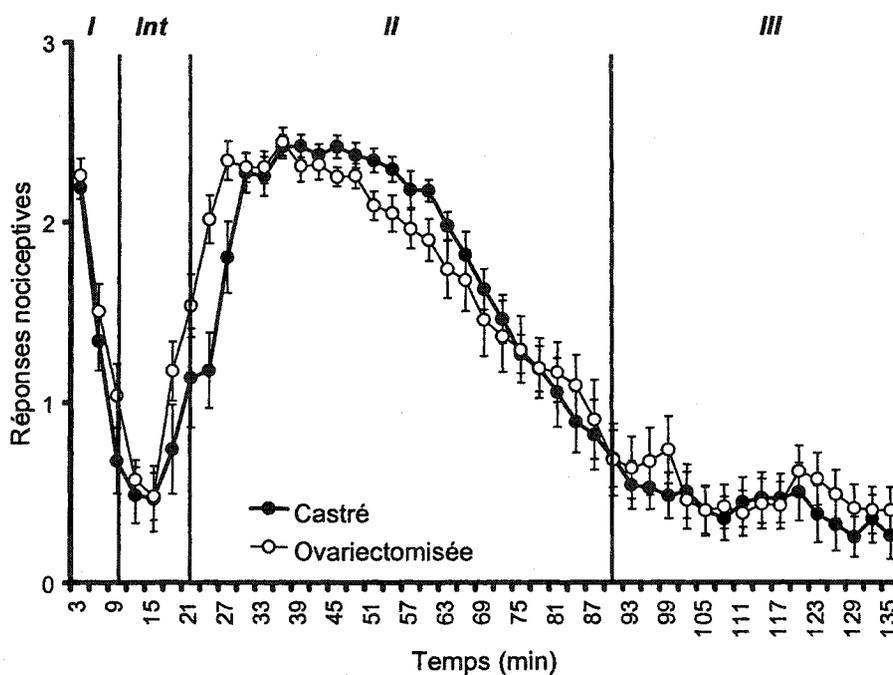


Figure 16 : Comparaison entre les mâles castrés et les femelles ovariectomisées suite à l'injection de formaline. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes dans aucune des quatre phases. Femelles OVX ($n = 15$) et mâles CAST ($n = 15$). La barre d'erreur représente le SEM.

4.1. Phase I

Pour la phase I, les mâles sains présentent significativement moins de réponses nociceptives que les femelles saines ($p < 0.01$) et moins de réponses nociceptives que les mâles castrés ($p < 0.01$). Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les femelles saines et les femelles ovariectomisées et aucune différence n'a été également trouvée entre les femelles ovariectomisées et les mâles castrés (figure 17).

4.2. Interphase

Durant l'interphase, les femelles saines présentent significativement plus de réponses nociceptives que les mâles sains ($p < 0.01$) et aussi plus de réponses nociceptives que les femelles ovariectomisées ($p < 0.05$). Aucune différence significative n'a été observée entre les mâles sains et castrés ou entre les mâles castrés et les femelles ovariectomisées (figure 18).

4.3. Phase II

Dans la phase II, comme il a été observé dans la phase I et dans l'interphase, une différence significative est observée entre les mâles et les femelles, où les femelles saines présentent plus de réponses nociceptives que les mâles sains ($p < 0.01$). Des différences significatives sont également enregistrées entre les mâles sains et les mâles castrés ($p < 0.01$); les mâles castrés présentent plus de réponses nociceptives

que les mâles sains. Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les femelles saines et les femelles ovariectomisées ou entre les femelles ovariectomisées et les mâles castrés (figure 19).

4.4. Phase III

Contrairement aux autres phases, la phase III ne présente aucune différence significative entre les mâles sains et les femelles saines. Cependant, des différences significatives ont été observées entre les animaux sains et gonadectomisés, indépendamment du sexe. Les mâles castrés présentent significativement plus de réponses nociceptives que les mâles sains ($p < 0.05$) et on observe une nette tendance où les femelles ovariectomisées présentent plus de réponses nociceptives que les femelles saines ($p = 0.0737$). Finalement, aucune différence n'est observée entre les femelles ovariectomisées et les mâles castrés (figure 20).

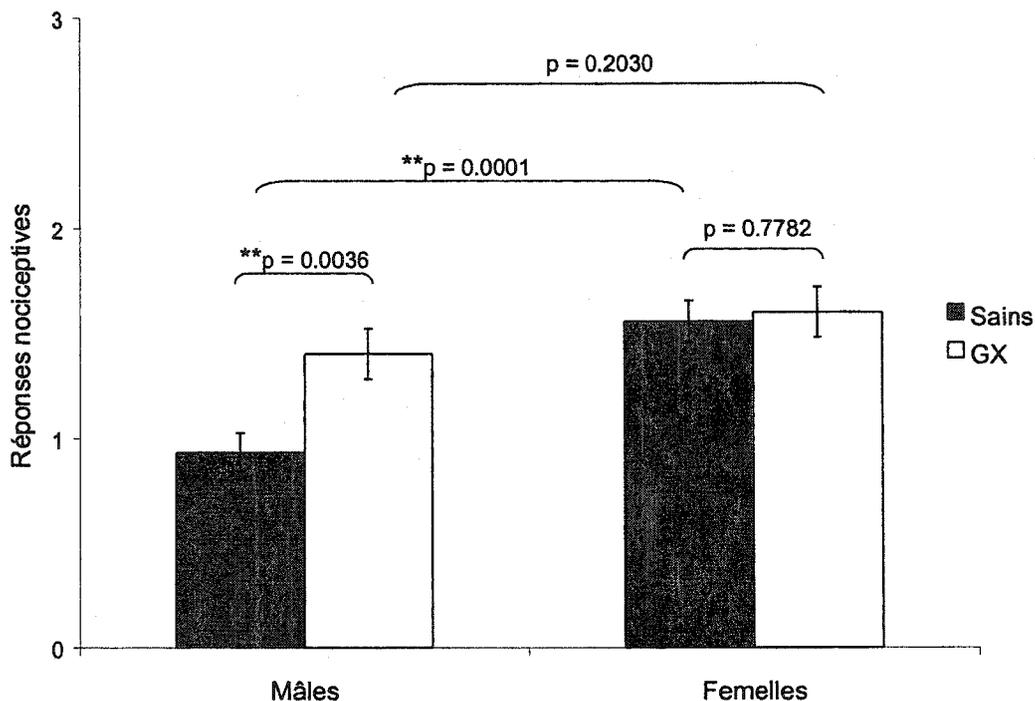


Figure 17 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase I du test à la formaline. Les mâles sains présentent moins de réponses nociceptives que les femelles saines (** $p < 0.01$) ou que les mâles castrés (** $p < 0.01$). Aucune autre différence ne s'avère significative au niveau de la phase I. Femelles saines ($n = 16$), mâles sains ($n = 15$), femelles OVX ($n = 15$) et mâles CAST ($n = 15$). $F = 7.899$, $p = 0.0002$. La barre d'erreur représente le SEM.

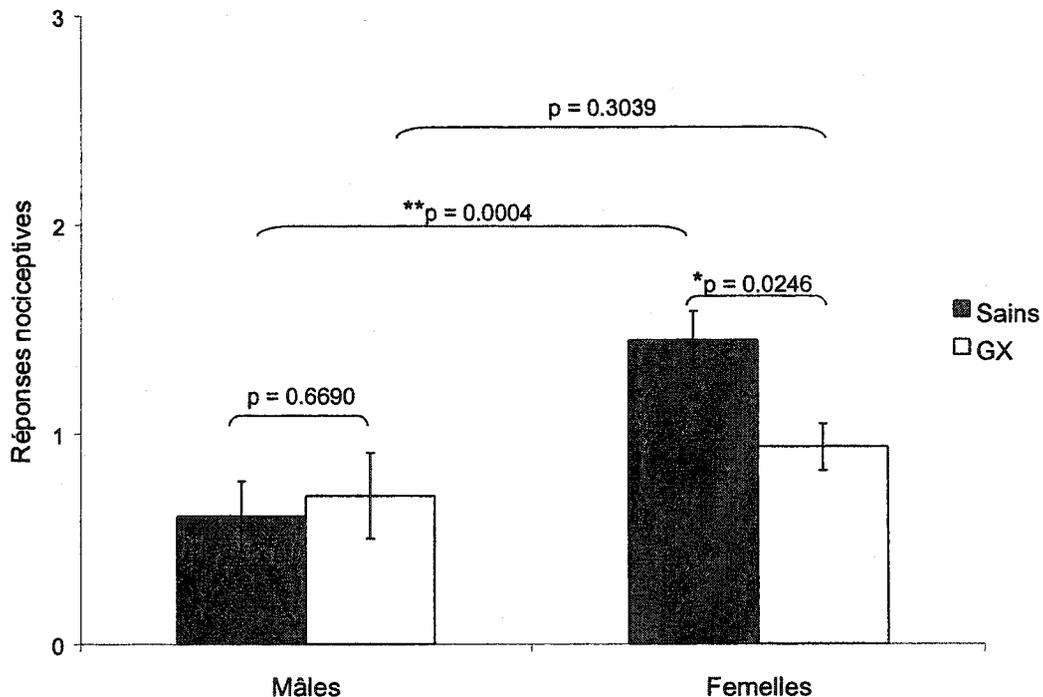


Figure 18 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de l'interphase du test à la formaline. Les femelles saines présentent plus de réponses nociceptives que les mâles sains (** $p < 0.01$) et que les femelles ovariectomisées (* $p < 0.05$) lors de l'interphase. Toutes autres comparaisons ne présentent aucune différence significative. Femelles saines ($n = 16$), mâles sains ($n = 15$), femelles OVX ($n = 15$) et mâles CAST ($n = 15$). $F = 5.822$, $p = 0.0015$. La barre d'erreur représente le SEM.

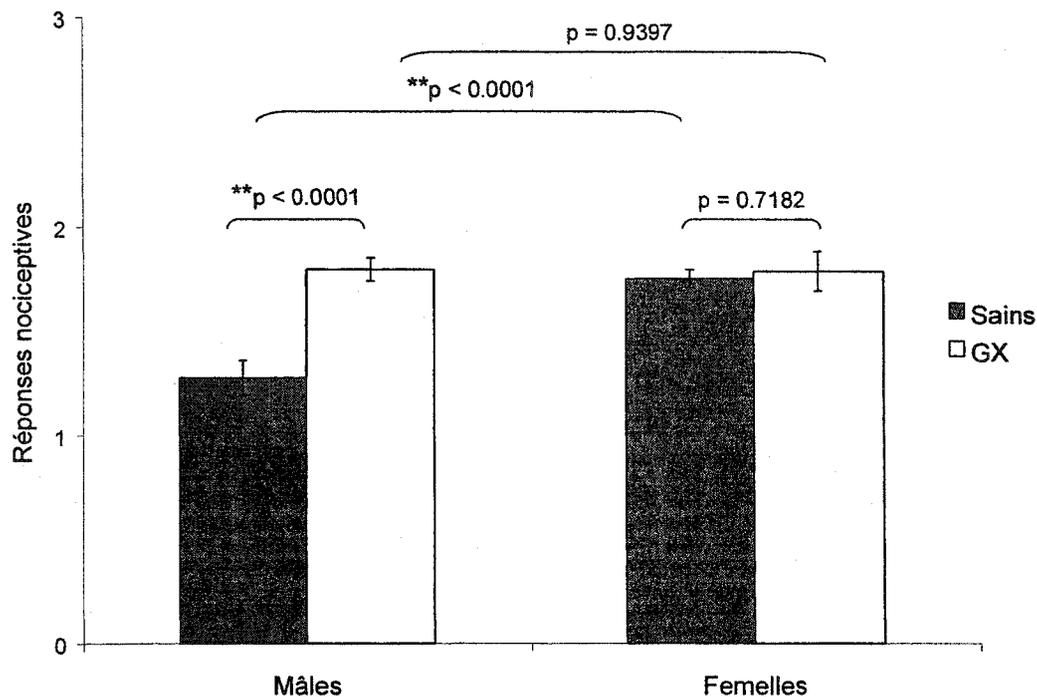


Figure 19 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase II du test à la formaline. Les mâles sains présentent moins de réponses nociceptives que les femelles saines (** $p < 0.01$) et que les mâles castrés (** $p < 0.01$) lors de la phase II du test à la formaline. Il n'existe aucune différence significative entre les femelles saines et ovariectomisées ou entre les mâles castrés et les femelles ovariectomisées. Femelles saines ($n = 16$), mâles sains ($n = 15$), femelles OVX ($n = 15$) et mâles CAST ($n = 15$). $F = 12.334$, $p = 0.0001$. La barre d'erreur représente le SEM.

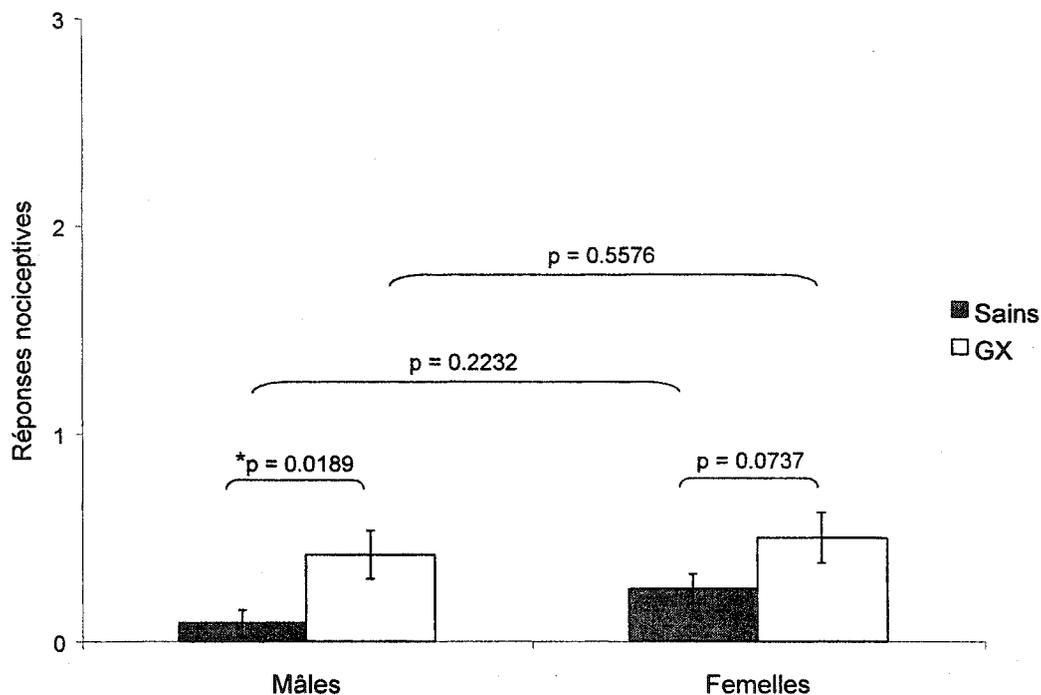


Figure 20 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) au niveau de la phase III du test à la formaline. Les seules différences observées se situent entre les animaux sains et leurs homologues gonadectomisés, où les sujets castrés (* $p < 0.05$) et ovariectomisés ($p = 0.0737$, nette tendance n'atteignant pas le seuil de signification) présentent plus de réponses nociceptives que les sujets sains. Femelles saines ($n = 16$), mâles sains ($n = 15$), femelles OVX ($n = 15$) et mâles CAST ($n = 15$). $F = 3.568$, $p = 0.0195$. La barre d'erreur représente le SEM.

5. Immunohistochimie

5.1. 5-HT

L'analyse de variance nous démontre une forte tendance selon laquelle il existe un lien entre les hormones sexuelles et les niveaux de 5-HT dans le NR, chez le mâle ($F = 3.233$, $p = 0.0575$). En fait, aucune différence significative n'est observée entre les sujets sains (mâles versus femelles) ni entre les femelles saines et les femelles OVX. Seuls les mâles castrés présentent une diminution significative de 5-HT dans le NR, comparativement aux mâles sains et aux femelles OVX ($p < 0.05$) (figures 21 et 23).

5.2. D β H

L'analyse de variance nous démontre l'interaction qui existe entre les hormones sexuelles et les niveaux de D β H dans le LC ($F = 3.206$, $p = 0.0587$). Cependant, l'unique différence significative qui est observée au niveau du D β H se situe entre les mâles sains et les femelles saines (où les mâles ont moins de D β H que les femelles). Toutes autres comparaisons sont non significatives (figures 22 et 23). On peut toutefois noter la tendance qu'ont les femelles ovariectomisées à présenter moins de D β H que les femelles saines au niveau du LC ($p = 0.0580$) et celle des mâles castrés à présenter plus de D β H que les mâles sains ($p = 0.0786$).

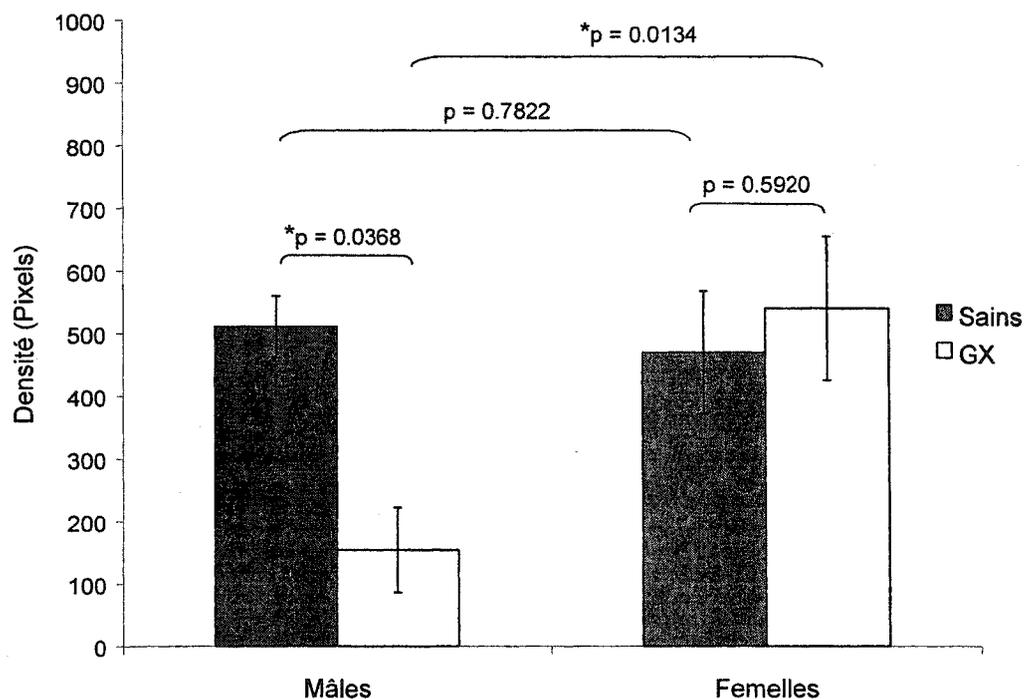


Figure 21 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à l'analyse immunohistochimique des niveaux de 5-HT dans le NR. Les mâles castrés présentent moins de 5-HT au niveau du NR que les mâles sains (* $p < 0.05$) et que les femelles ovariectomisées (* $p < 0.05$). Aucune autre différence significative n'est observée. Femelles saines ($n = 5$), mâles sains ($n = 3$), femelles OVX ($n = 5$), mâles CAST ($n = 4$). $F = 3.233$, $p = 0.0575$. La barre d'erreur représente le SEM.

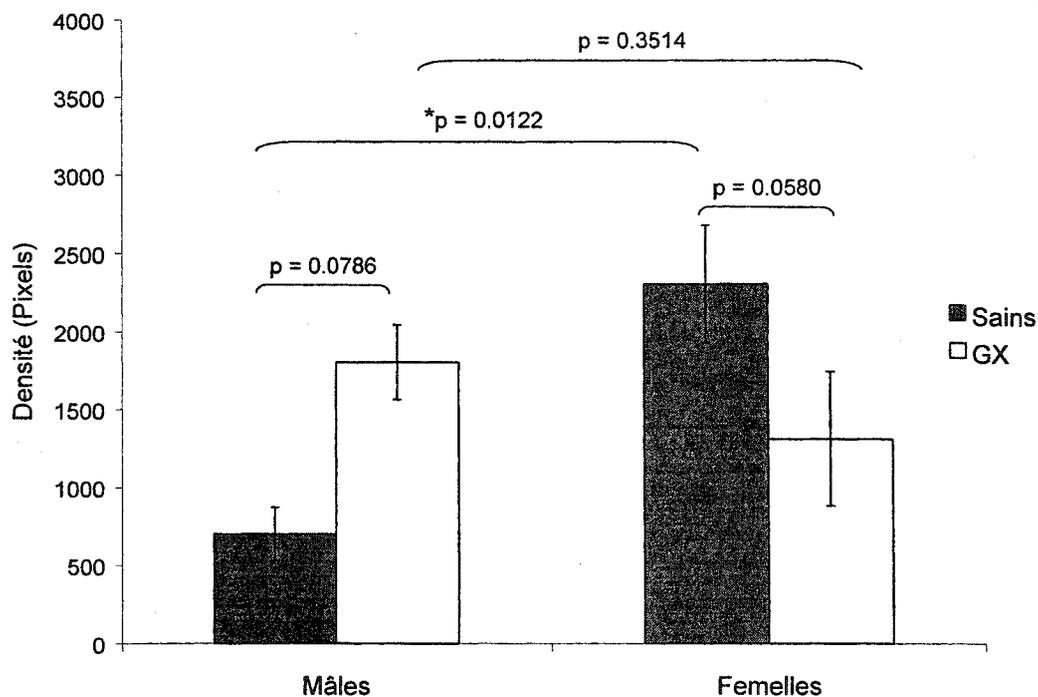


Figure 22 : Comparaisons mâles vs femelles sains et gonadectomisés (GX) suite à l'analyse immunohistochimique des niveaux de D β H dans le LC. Seule la différence entre les mâles sains et les femelles saines est significative (* $p < 0.05$) ; les mâles présentent moins de D β H que les femelles. On remarque toutefois une tendance où les mâles sains présentent moins de D β H que les mâles castrés ($p = 0.0786$) et que les femelles saines présentent plus de D β H que les femelles ovariectomisées ($p = 0.0580$). Femelles saines ($n = 5$), mâles sains ($n = 3$), femelles OVX ($n = 5$), mâles CAST ($n = 4$). $F = 3.206$, $p = 0.0587$. La barre d'erreur représente le SEM.

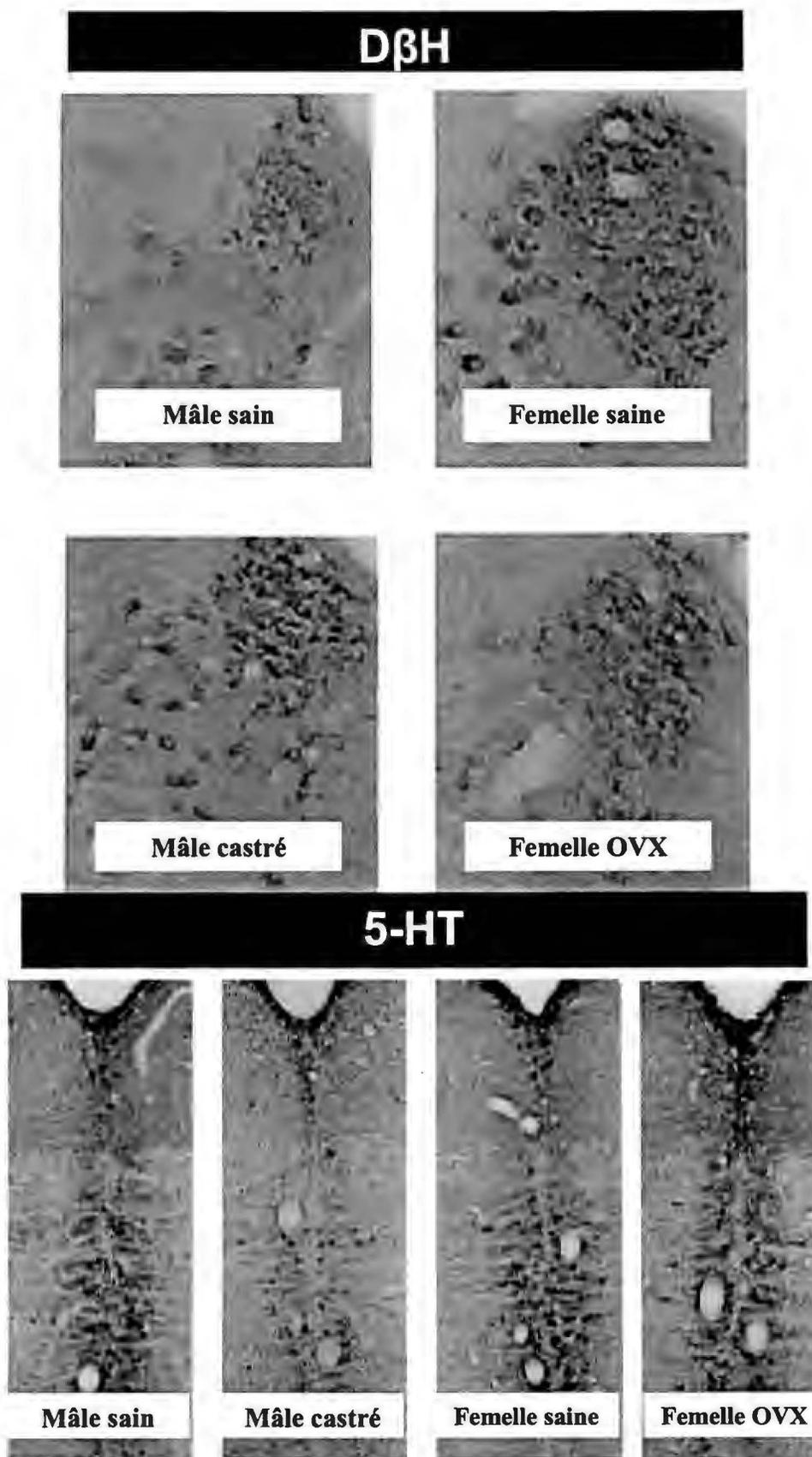


Figure 23 : Coupes choisies de coloration immunohistochimique pour le DβH et le 5-HT.

Discussions et Conclusions

Les tests effectués dans cette étude nous ont permis d'observer les différences de réponses nociceptives suite à des stimuli thermiques, un stimulus chimique et un type d'inhibition de la douleur suite à un stress (*swim*). C'est en comparant les résultats de ces tests que nous pouvons observer que les hormones sexuelles agissent sur différents mécanismes des voies de la douleur.

Les résultats obtenus avec le test de la plaque chaude (un test à stimulus thermique) ne nous démontrent aucune différence entre les réponses des mâles et des femelles (figure 12). Il est cependant intéressant de remarquer que les sujets gonadectomisés des deux sexes (donc qui n'ont plus d'hormones sexuelles) présentent plus de réponses nociceptives que leurs homologues sains. Ainsi, les hormones sexuelles mâle et femelles sembleraient jouer un rôle protecteur au niveau de ce type de nociception. Ces résultats semblent aller dans la même direction que ceux observés dans la littérature (pas de différence entre les mâles et les femelles, chez les rats) (STERNBERG et WACHTERMAN, 2000). Il est intéressant de parvenir à cette conclusion car, même si notre méthodologie diffère de celle habituellement utilisée⁴, nous obtenons les mêmes résultats.

Dans le cas du test de la plaque froide (un autre test à stimulus thermique), nous n'observons aucune différence significative entre les groupes (figure 13). En fait,

⁴ Un *hot plate* classique se fait sur une plaque d'une température se situant entre 50 et 58 °C et le comportement à noter est le temps de latence obtenu avant d'observer un réflexe de retrait de la patte.

l'écart entre la plus petite et la plus grande réponses enregistrées est tellement minime qu'aucune différence significative ne peut y être décelée. Ce modèle ne semble donc pas indiqué pour évaluer les différences entre des sujets sains.

En étudiant l'analgésie induite par le stress, nous avons pu analyser un mécanisme de modulation de la nociception et les différences entre les mâles et les femelles qui y sont impliquées. Les résultats obtenus nous démontrent que les mâles et les femelles semblent présenter une analgésie induite par le stress qui est très similaire (figure 14). Chez les deux sexes, nous observons une diminution du niveau d'analgésie lorsque l'animal est gonadectomisé. Notons ici que nos résultats diffèrent de ceux obtenus par Kavaliers et Galea (1995) car ces derniers ont observé que les mâles présentent une plus grande analgésie que les femelles suite à une nage forcée. Ces divergences de conclusions peuvent être imputables à la méthodologie appliquée. En effet, le stimulus nociceptif utilisé pour ce genre de test est celui de la plaque chaude. Comme nous l'avons mentionné plus haut, nous utilisons une méthode de notation des comportements différente de celle habituellement utilisée. Il serait intéressant de refaire l'expérience en vérifiant le temps de latence (réponse réflexe) afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature. Nos résultats nous démontrent toutefois qu'il existe bel et bien un effet des hormones sexuelles sur les mécanismes d'analgésie induite par le stress et que cet effet semblerait protecteur.

Comme il a été proposé par deux études antérieures (ALOISI et al., 1994; KIM et al., 1999), des différences entre les réponses nociceptives des rats mâles et femelles sont

observées suite à un test à la formaline. Exception faite de la phase tonique tardive (phase III), les femelles présentent plus de réponses nociceptives que les mâles (figure 15). Si nous supposons que les hormones sexuelles sont responsables de ce phénomène, nous pouvons espérer qu'il n'y aura plus de différence entre les mâles et les femelles gonadectomisés. C'est exactement ce que nous avons trouvé; il n'y a aucune différence significative entre les réponses nociceptives des mâles castrés et des femelles ovariectomisées (figure 16).

Avec de tels résultats, il serait intéressant de déterminer si ces différences sont causées par un rôle facilitateur des hormones femelles ou d'un rôle protecteur de la testostérone. Étant donné que chaque phase du test à la formaline semble représenter un aspect différent de la nociception, nous avons examiné chaque phase séparément plutôt que les réponses nociceptives entières comme étant un seul événement.

Phase I

Comme il a déjà été observé dans une autre étude (ALOISI et al., 1994), il y a une différence entre les mâles sains et les femelles saines lors de cette phase. Comme cette différence existe également entre les mâles sains et les mâles castrés, on peut soupçonner la testostérone d'être responsable de cet état de chose (figure 17).

Interphase

Pour l'interphase (entre la phase I et la phase II), la différence pourrait être attribuée aux hormones femelles (oestrogènes ou progestérone ou la combinaison des oestrogènes et de la progestérone); la seule différence significative entre un animal sain et son homologue gonadectomisé se retrouve chez les femelles (figure 18), et non chez les mâles. Donc, nous supposons que la testostérone ne jouerait pas un rôle dans l'interphase. Les différences trouvées durant l'interphase sont d'un intérêt particulier si nous considérons que cette phase pourrait être une inhibition active (HENRY et al., 1999). La réalité que l'ovariectomie influence l'interphase et que la castration n'a pas d'effet sur cette phase amène la possibilité que la fréquence plus élevée de maladies de douleur chronique chez les femmes comparativement aux hommes pourrait résulter d'un déficit des réponses d'inhibition endogène de la douleur plutôt que de seulement démontrer une augmentation de l'activité nociceptive (MARCHAND et ARSENAULT, 2002; STAUD et al., 2001).

Phase II

Contrairement à l'interphase mais similairement à la phase I, la différence entre les mâles sains et les femelles saines observée dans la phase II (phase tonique) pourrait être expliquée par un effet suppressif de la testostérone mais non par les hormones femelles parce que les mâles castrés présentent plus de réponses nociceptives que les

mâles sains (figure 19) mais il n'y a aucune différence significative entre les femelles saines et les femelles ovariectomisées.

Phase III

Finalement, au niveau de la phase III (phase tonique tardive), il semblerait que les hormones sexuelles mâles et femelles auraient un rôle protecteur ou suppressif parce que les mâles et les femelles présentent des réponses similaires (figure 20) et que les groupes d'animaux gonadectomisés présentent plus de réponses nociceptives que leurs homologues sains.

Les différences observées au niveau des phases toniques (II et III) laissent supposer le rôle des hormones sexuelles dans les douleurs persistantes. Cette possibilité est renforcée par le fait que certaines conditions de douleur chronique chez la femme changent avec le cycle menstruel (RILEY et al., 1999), durant la grossesse (WHIPPLE et al., 1990) et après la ménopause (BERKLEY, 1993).

Les études immunohistochimiques des tissus nerveux des quatre groupes de rats que nous avons étudié nous ont permis de vérifier l'hypothèse de l'action des hormones sexuelles sur les systèmes inhibiteurs de la douleur. Les mesures de densité de coloration de 5-HT sur les coupes de tronc des rats mâles et femelles montrent des différences peu significatives mais on peut toutefois mettre en lumière une tendance (figure 21). Les mâles CAST présentent beaucoup moins de 5-HT que les mâles sains.

Comme seuls les mâles castrés présentent cette diminution, on peut être porté à croire que la testostérone a un rôle important à jouer dans les systèmes sérotoninergiques du mâle. Comme il a été observé que les systèmes sérotoninergiques sembleraient d'une grande influence chez les mâles (ROEHR, 1998), cette hypothèse est des plus intéressantes. Pour leur part, les hormones sexuelles femelles ne semblent aucunement affecter les niveaux de sérotonine chez la femelle. Cependant, comme le n de chaque groupe est très faible, il nous faudra l'augmenter pour parvenir à une conclusion plus robuste.

Dans le cas du D β H, les mâles présentent moins d'immunoréactivité que les femelles (figure 22). On observe également une nette tendance de diminution de D β H chez les femelles OVX comparativement aux femelles saines ($p = 0.0580$). Ainsi, on peut croire que les hormones femelles jouent un rôle important dans la modulation des systèmes noradrénergiques, chez la femelle. Cette hypothèse semble plausible car Parada et ses collègues (1991) ont déjà démontré le fait que les hormones sexuelles femelles jouaient un rôle sur la modulation de la noradrénaline pendant le cycle oestrogénique chez la rate. Chez le mâle, on observe une tendance ($p = 0.0787$) d'augmentation des niveaux de D β H lorsqu'il y a castration. Ainsi, la testostérone semblerait avoir un effet inhibiteur sur l'expression de la noradrénaline.

Basé sur ces résultats, il est clair que les hormones sexuelles mâles et femelles jouent différents rôles dans les réponses nociceptives. Ces rôles semblent également très complexes. Par exemple, les différences observées au niveau du test à la formaline

varient en fonction de la phase, chez un même sexe : l'ovariectomie réduit les réponses nociceptives durant l'interphase mais les augmentent durant la phase III. Il est très intéressant d'observer que les réponses varient grandement selon le stimulus appliqué (thermique ou chimique).

En conclusion, les présents résultats suggèrent que la testostérone jouerait principalement un rôle protecteur lors de stimulations thermiques, lors du test à la formaline (sur toutes les phases autres que l'interphase) et procurerait un plus haut niveau d'analgésie suite à un stress. Comme nous avons observé que les mâles sains présentent beaucoup plus de 5-HT que leurs homologues castrés, peut-être est-ce que ce type d'analgésie est modulé par ce neurotransmetteur. Les oestrogènes et/ou la progestérone ont un rôle beaucoup plus complexe. Elles sembleraient avoir un rôle protecteur dans les cas de stimulations thermiques et procurer une plus grande analgésie suite à un stress. Cependant, lors du test à la formaline, elles agiraient par différents mécanismes endogènes dépendant de la phase. L'inhibition trouvée durant l'interphase est augmentée chez les femelles ovariectomisées tandis que, comme la testostérone, les hormones sexuelles joueraient potentiellement un rôle protecteur durant la phase III. Ainsi, l'action protectrice ou facilitatrice des hormones sexuelles mâles et femelles s'observe probablement plus au niveau du SNC qu'en périphérie (ALOISI, 2000) même si cette dernière éventualité ne peut être négligée (ROEHR, 1998).

Tout ceci encourage donc la recherche sur le rôle des hormones sexuelles sur la douleur. Il serait intéressant de vérifier si des suppléments d'hormones sexuelles mâles et femelles donnés à des rats gonadectomisés reproduiraient les réponses nociceptives des sujets sains, mâles et femelles. Ce type d'étude permettrait aussi de séparer l'effet de la progestérone et des oestrogènes chez la femelle.

Sur le plan clinique, les résultats obtenus lors de cette étude peuvent être d'un intérêt particulier. Comme nous l'avons mentionné auparavant, les mécanismes impliqués dans la modulation de la douleur semblent différents entre les mâles et les femelles, plus particulièrement dans le cas de l'inhibition de la douleur induite par le stress. L'identification de ces mécanismes et de l'implication des différents neurotransmetteurs dans ces mécanismes est très importante. Elle peut en effet mieux guider le choix du médicament à administrer dans une pathologie douloureuse et ce, en fonction du sexe. Selon nos résultats, les femmes bénéficieraient probablement d'un meilleur soulagement en utilisant des médicaments à activité noradrénergique tandis que les hommes obtiendraient de meilleurs résultats avec un médicament à activité sérotoninergique.

De plus, nous pouvons penser à la possibilité que certaines maladies présentant de la douleur soient en fait reliées à une déficience au niveau de ces mécanismes de contrôle endogène de la douleur. Le syndrome fibromyalgique pourrait être expliqué par ce genre de déficience puisqu'il a déjà été observé que les niveaux de 5-HT et de

NA du liquide céphalorachidien de ces patients sont diminués (BRADLEY et ALARCON, 2000).

Finalement, nos données soulèvent l'importance de vérifier l'état hormonal d'un patient lors d'une évaluation clinique car une hormonothérapie pourrait alors être envisagée.

Remerciements

Je voudrais premièrement remercier Paule Julien, notre indispensable agente de recherche. Elle a su donner de son temps sans compter, avec entrain et bonne humeur. Son amour immodéré des animaux m'a permis d'apprécier le rat à sa juste valeur.

Serge Daigle, pour sa part, a toujours été là pour mes problèmes techniques. Donnez-lui un délai raisonnable et il peut vous décrocher la lune!!! Pour toute ton aide, Sergio, merci!

Je remercie énormément Pascale Bélisle et Caroline Piché pour m'avoir aidé dans plusieurs de mes expérimentations, avec autant de passion que si c'était leur propre projet.

Un gros merci à Nancy Julien et Pierre Arsenault pour m'avoir aidé à cogiter sur le sujet des hormones sexuelles et la douleur. Un autre merci tout spécial à Nancy pour avoir pris le temps de corriger mes écrits en « Frenghish ».

Des milliers de remerciements à Serge Marchand, mon directeur de maîtrise. Que ce soit pour son enthousiasme dans la recherche, pour sa présence constante dans les parages du laboratoire ou pour sa grande compréhension, mes années dans son équipe de recherche ont été extraordinaires.

Il ne faudrait surtout pas oublier ma source de financement, le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG). Merci de m'avoir permis de poursuivre mes études sans avoir de soucis monétaires.

Enfin, je voudrais dire un merci tout spécial à mon conjoint, Yves, et à mes enfants, Noémie et Samuel. Vous avez toujours été mon support moral, mon moyen de décrocher un peu de la vie trépidante du laboratoire et ma motivation. Merci de croire en moi et de me supporter dans les moments un peu plus difficiles.

Liste des références

Abbott, F.V., Franklin, K.B. et Connell, B., The stress of a novel environment reduces formalin pain : possible role of serotonin, *Eur J Pharmacol*, 126 (1986) 141-144.

Abbott, F.V., Franklin, K.B. et Westbrook, R.F., The formalin test : scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats, *Pain*, 60 (1995) 91-102.

Aloisi, A.M., Albonetti, M.E. et Carli, G., Sex differences in the behavioural response to persistent pain in rats, *Neurosci Lett*, 179 (1994) 79-82.

Aloisi, A.M., Sensory effects of gonadal hormones. Dans : Fillingim, R.B. (édit.), *Sex, Gender, and Pain*, Vol. 17, IASP Press, Seattle, 2000, pp. 7-24.

Anderberg, U.M., Comments on : Johns and Littlejohn, The role of sex hormones in pain response, *Pain*, 87 (2000) 109-111.

Barber, J. et Gitelson, J., Cancer pain : Psychological management using hypnosis, *CA : a cancer journal for clinicians*, 30 (1980) 130-136.

Basbaum, A.I. et Fields, H.L., Endogenous pain control systems : Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry, *Annu Rev Neurosci*, 7 (1984) 309-338.

Basbaum, A.I. et Jessell, T.M., The Perception of Pain. Dans : Kandel, E.R. et al. (édit.), Principles of Neural Science, 4th edition, McGraw-Hill, New York, 2000, pp. 472-291.

Bear, M.F., Connors, B.W. et Paradiso, M.A., Neurosciences, à la découverte du cerveau, Pradel, Paris, 1997, 654 pages.

Beester, H., Menendez, L., Besson, J.-M. et Bernard, J.F., Spino (trigemino) parabrachiohypothalamic pathway : electrophysiological evidence for an involvement in pain processes, J Neurophysiol, 73 (1995) 568-585.

Bem, S.L., The measurement of psychological androgyny, J Consult Clin Psychol, 42 (1974) 155-162.

Bendelow, G., Pain perceptions, emotions and gender, Sociology of Health & Illness, 15 (1993) 273-294.

Berkley, K.J., Sex and chronobiology : opportunities for a focus on the positive, IASP Newsletter, Jan/Feb (1993) 2-5.

Berkley, K.J., Sex differences in pain, Behav Brain Sci, 20 (1997) 371-380.

Bernard, J.F. et Besson, J.-M., The spino (trigemino)-ponto amygdaloid pathway : electrophysiological evidence for an involvement in pain processes, *J Neurophysiol*, 63 (1990) 473-490.

Besson, J.-M., Guilbaud, G., Abdelmoumene, M. et Chaouch, A., Physiologie de la nociception, *J Physiol*, 78 (1982) 7-107.

Blanchard, E., Andrasik, F., Ahles, T., Tedrs, S. et O'Keefe, D., Migraine and tension headache : a meta-analytic review, *Behavior Therapy*, 11 (1980) 613-631.

Bradley, L.A. et Alarcon, G.S., Sex-related influences in fibromyalgia. Dans : Fillingim, R.B. (édit.), *Sex, Gender, and Pain*, Vol. 17, IASP Press, Seattle, 2000, pp. 281-307.

Brasseur, L., Chauvin, M. et Guilbaud, G., *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*, Maloine, Paris, 1997, 851 pages.

Cervero, F. et Jänig, W., Visceral Nociceptors – A New World Order, *Trends Neurosci*, 15 (1992) 374-378.

Cogan, R. et Spinnato, J.A., Pain and discomfort thresholds in late pregnancy, *Pain*, 27 (1986) 63-68.

Cotanch, P.H., Harrison, M. et Roberts, J., Hypnosis as an intervention for pain control, *Nursing Clinic of North America*, 22 (1987) 699-704.

Dawson-Basoa, M.E. et Gintzler, A.R., Estrogen and Progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms, *Pain*, 64 (1996) 607-615.

Dawson-Basoa, M.E. et Gintzler, A.R., Involvement of spinal cord δ opiate receptors in the antinociception of gestation and its hormonal simulation, *Brain Res*, 757 (1997) 37-42.

Dickenson, A.H. et Chapman, V., Neurotransmetteurs et neuromodulateurs de la douleur au niveau spinal. Dans : Brasseur, L. et al. (édit.), *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*, Maloine, Paris, 1997, pp. 39-46.

Dickenson, A.H., Rivot, J.-P., Chaouch, A., Besson, J.-M. et Le Bars, D., Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) in the rat with and without pCPA pretreatment, *Brain Res*, 216 (1981) 313-321.

Dubner, R. et Basbaum, A.I., Plasticité de la corne dorsale de la moelle provoquée par une lésion tissulaire ou nerveuse. Dans : Brasseur, L. et al. (édit.), *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*, Maloine, Paris, 1997, pp. 91-100.

Dubner, R., Methods of assessing pain in animals. Dans : Wall, P.D. et Melzack, R. (édit.), Textbook of pain, Churchill-Livingstones, New York, 1994, pp. 293–302.

Dubuisson, D. et Dennis, S.G., The formalin test : a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats, *Pain*, 4 (1977) 161-174.

Fields, H.L. et Heinricher, M., Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system, *Phil Trans R Soc Lond*, 308 (1985) 361-374.

Giesler, G.J., Katter, J.T. et Dado, R.J., Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information, *Trends Neurosci*, 17 (1994) 244-250.

Guilbaud, G. et Besson, J.-M. Physiologie du circuit de la douleur. Dans : Brasseur, L. et al. (édit.), Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques, Maloine, Paris, 1997, pp. 7-22.

Henry, J.L., Yashpal, K., Pitcher, G.M. etCoderre, T.J., Physiological evidence that the “interphase” in the formalin test is due to active inhibition, *Pain*, 82 (1999) 57-63.

Hogeweg, J.A., Langereis, M.J., Bernardis, A.T., Faber, J.A. et Helders, P.J., Algometry. Measuring pain threshold, method and characteristics in healthy subjects, *Scand J Rehabil Med*, 24 (1992) 99-103.

International Association for the Study of Pain (IASP), Pain terms : A list definitions and notes on usage, Pain, 6 (1979) 249-252.

International Association for the Study of Pain (IASP), Pain terms : A supplementary note, Pain, 14 (1982) 205-206.

Jessup, B.A. et Gallegos, X., Relaxation and biofeedback. Dans : Wall, P.D. et Melzack, K. (édit.), Textbook of Pain, Churchill-Livingstones, New York, 1994, pp. 1321-1336.

Kandel, E.R., Central representations of pain and analgesia. Dans : Kandel, E.R. et Schwartz, J.H. (édit.), Principles of Neural Science, Elsevier, New York, 1985, pp. 331-343.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. et Jessell, T.M., Principles of Neural Science, 4th edition, McGraw-Hill, New York, 2000, 1414 pages.

Kavaliers, M. et Galea, L.A.M., Sex differences in the expression and antagonism of swim stress-induced analgesia in deer mice vary with the breeding season, Pain, 63 (1995) 327-334.

Kim, S.J., Calejesan, A.A., Li, P., Wei, F. et Zhuo, M., Sex differences in late behavioral response to subcutaneous formalin injection in mice, *Brain Res*, 829 (1999) 185-189.

Kuttner, L., Favorite Stories : A hypnotic pain-reduction technique for children in acute pain, *Am J Clin Hypn*, 30 (1988) 289-295.

Larkin, W.D., Reilly, J.P. et Kittler, L.B., Individual differences in sensitivity to transient electrocutaneous stimulation, *IEEE Trans Biomed Eng*, 33 (1986) 495-504.

Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.-M., Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) : 1. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat, *Pain*, 6 (1979a) 283-304.

Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.-M., Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) : 2. Lack of effect on non-convergent neurones supraspinal involvement and theoretical implications, *Pain*, 6 (1979b) 305-327.

Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.-M., *Opiate Analgesia and Descending Control Systems*, Raven Press, New York, 1982.

Le Bars, D., Villanueva, L. et Chitour, D. Les mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur. Dans : Brasseur, L. et al. (édit.), Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques, Maloine, Paris, 1997, pp. 23-37.

Lewis, T. et Pochin, E.E., The double pain response of the human skin to a single stimulus, *Clin Sci*, 3 (1937) 67-76.

Linton, S.J. et Gotestam, K.G., A controlled study of the effects of applied relaxation and applied relaxation plus operant procedures in the regulation of chronic pain, *Br J Clin Psychol*, 23 (1984) 291-299.

Liu, N.-J. et Gintzler, A.R., Prolonged ovarian sex steroid treatment of male rats produces antinociception : identification of sex-based divergent analgesic mechanisms, *Pain*, 85 (2000) 273-281.

Marchand, S. et Arsenault, P., Spatial summation for pain perception : interaction of inhibitory and excitatory mechanisms, *Pain*, 95 (2002) 201-206.

Marchand, S. Neurophysiologie de la douleur. Dans : Marchand, S. (édit.), Le phénomène de la douleur, Chenelière/McGraw-Hill, Montréal, 1998a, 69-101.

Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenelière/McGraw-Hill, Montréal, 1998b, 312 pages.

Marcus, D.A., Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache, *Pain*, 62 (1995) 129-139.

Marieb, E.N., *Anatomie et Physiologie humaines*, ERPI, Saint-Laurent, 1993, 1014 pages.

McEwen, B.S. et Alves, S.E., Estrogen actions in the central nervous system, *Endocr Rev*, 20 (1999) 279-307.

Meier, P., Berde, C., Di Canzio, J., Zurakowski, D. et Sethna, N., Thermal and vibratory perception pain thresholds in children, Abstracts 9th World Congress on Pain, IASP Press, Seattle, 1999, p. 406.

Melzack, R. et Casey, K.L., Sensory, motivational, and central control determinants of pain : A new conceptual model. Dans : Kenshalo, D. (édit.), *The skin senses*, CC Thomas, Springfield, 1968, pp. 423-439.

Melzack, R. et Wall, P.D., Pain mechanisms : a new theory, *Science*, 150 (1965) 971-979.

Melzack, R., The tragedy of needless pain, *Sci Am*, 262 (1990) 27-33.

Miller, M.F., Effects of active alert relaxation hypnotic induction on cold pressor pain, *J Abnorm Psychol*, 100 (1991) 223-226.

Mogil, J.S., Chesler, E.J., Wilson, S.G., Juraska, J.M. et Sternberg, W.F., Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype, *Neurosci Biobehav Rev*, 24 (2000) 375-389.

Mogil, J.S., Interactions between sex and genotype in the mediation and modulation of nociception in rodents. Dans : Fillingim, R.B. (édit.), *Sex, Gender, and Pain*, Vol. 17, IASP Press, Seattle, 2000, pp. 25-40.

Otto, M.W. et Dougher, M.J., Sex differences and personality factors in responsivity to pain, *Percept Mot Skills*, 61 (1985) 383-390.

Page, G.D. et France, C.R., Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension, *Pain*, 73 (1997) 173-180.

Papka, R.E., Williams, S., Miller, K.E., Copelin, T. et Puri, P., CNS location of uterine-related neurons revealed by trans-synaptic tracing with pseudorabies virus and their relation to estrogen receptor-immunoreactive neurons, *Neuroscience*, 84 (1998) 935-952.

Parada, S., Galleguillos, X., Forray, M.I. et Belmar, J., Changes of norepinephrine levels and release in rat cerebral cortex during the estrous cycle, *Neuroendocrinology*, 2 (1991) 801-804.

Patterson, D.R., Questad, K.A. et Boltwood, M.D., Hypnotherapy as a treatment for pain in patients with burns : Research and clinical considerations, *J Burn Care Rehabil*, 8 (1987) 263-268.

Paxinos, G. et Watson, C., *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*, 3rd edition, Academic Press, San Diego, 1997.

Pomeranz, B., Wall, P.D., Weber, M., Cord cells responding to fine myelinated afferents from viscera muscle and skin, *J Physiol London*, 199 (1968) 511-532.

Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R. et Gracely, R.H., Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses, *Pain*, 3 (1977) 57-68.

Procacci, P., Zoppi, M., Maresca, M. and Romano, S., Studies on the pain threshold in man. Dans : Bonica, J.J. (édit.), *Advances in Neurology*, Vol. 4, Raven Press, New York, 1974, pp. 107-113.

Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. et Bushnell, M.C., Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex, *Science*, 277 (1997) 968-971.

Riley, J.L. III, Robinson, M.E., Kvaal, S.A. et Gremillion, H.A., Effects of physical and sexual abuse in facial pain : direct or mediated?, *Cranio*, 16 (1998) 259-266.

Riley, J.L. III, Robinson, M.E., Wise, E.A. et Price, D.D., A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle, *Pain*, 81 (1999) 225-235.

Robinson, J.E. et Short, R.V., Changes in breast sensitivity at puberty, during the menstrual cycle, and at parturition, *Br Med J*, 1 (1977) 1188-1191.

Roehr, B., The Puzzle of Gender and Pain, *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 1998, 1-8.

Rollman, G.B., Hapidou, E.G. et Jarman, S.H., Gender differences in pain responsiveness : contributing factors, *Pain Suppl.* 5 (1990) 314.

Romero, M.T. et Bodnar, R.J., Gender differences in two forms of cold water swim analgesia, *Physiol Behav*, 37 (1986) 893-897.

Rust, M., Egbert, R., Gessler, M., Johannigman, J., Kolb, E., Struppler, A. et Zieglansberger, W., Verminderte Schmerzempfindung während schwangerschaft und geburt, Arch Gynecol, 235 (1983) 676-677.

Scott, C.J., Rawson, J.A., Pereira, A.M. et Clarke, I.J., The distribution of estrogen receptors in the brainstem of female sheep, Neurosci Lett, 241 (1998) 29-32.

Spiegel, D., Use of hypnosis in managing medical symptoms, Psychiatr Med, 9 (1991) 521-533.

Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P. et Price, D.D., Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome, Pain, 91 (2001) 165-175.

Sternberg, W.F. et Wachterman, M.W., Experimental studies of sex-related factors influencing nociceptive responses : nonhuman animal research. Dans : Fillingim, R.B. (édit.), Sex, Gender, and Pain, Vol. 17, IASP Press, Seattle, 2000, pp. 71-88.

Strong, J., Ashton, R. et Chant, D., The measurement of attitudes towards and beliefs about pain, Pain, 48 (1992) 227-236.

Talbot, J.D., Duncan, G.H. et Bushnell, M.C., Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensorydiscriminative dimension of pain perception, *Pain*, 36 (1989) 231-238.

Talbot, J.D., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. et Boyer, M., Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) : Psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain, *Pain*, 30 (1987) 221-232.

Thomas, B.L., Self-esteem and life satisfaction, *J Gerontol Nurs*, 14 (1988) 25-30.

Tjölse, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. et Hole, K., The formalin test : an evaluation of the method, *Pain*, 51 (1992) 5-17.

Unruh, A.M., Gender variations in clinical pain experience, *Pain*, 65 (1996) 123-167.

Valente, S.M., Using hypnosis with children for pain management, *Oncol Nurs Forum*, 18 (1991) 699-704.

VanderHorst, V.G., Schasfoort, F.C., Meijer, E., Le euwen, F.W. et Holstege, G., Estrogen receptor-alpha-immunoreactive neurons in the periaqueductal gray of the adult ovariectomized female cat, *Neurosci Lett*, 240 (1998) 13-16.

Velle, W., Sex differences in sensory functions, *Perspect Biol Med*, 30 (1987) 490-522.

Von Korff, M., Dworkin, S.F., Le Resche, L. et Kruger, A., An epidemiologic comparison of pain complaints, *Pain*, 32 (1988) 173-183.

Wall, P.D., The gate control theory of pain mechanisms : a re-examination and re-statement, *Brain*, 101 (1978) 1-18.

Watson, G.S., Sufka, K.J. et Coderre, T.J., Optimal scoring strategies and weights for the formalin test in rats, *Pain*, 70 (1997) 53-58.

Whipple, B., Josimovich, J.B. et Komisaruk, B.R., Sensory thresholds during the antepartum, intrapartum and postpartum periods, *Int J Nurs Stud*, 27 (1990) 213-221.

Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. et Squire, L.R., *Fundamental Neuroscience*, Academic Press, San Diego, 1999, 1600 pages.