

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez
les femmes atteintes de fibromyalgie

Par
Émilie Paul-Savoie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)

Programme de sciences cliniques

Septembre 2008

© Émilie Paul-Savoie, 2008



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-53419-9
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-53419-9

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

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

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

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

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté de médecine et des sciences de la santé

Rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez
les femmes atteintes de fibromyalgie

Émilie Paul-Savoie

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Denise St-Cyr-Tribble, inf., Ph.D.	Présidente
Serge Marchand, Ph.D.	Directeur de recherche
Patricia Bourgault, inf., Ph.D.	Directrice de recherche
Isabelle Reeves, inf., Ph.D.	Membre du jury, interne au département
Jean-Patrice Baillargeon, M.D., M.Sc.	Membre du jury, externe au département

Mémoire accepté le

Sommaire

Des études et observations cliniques récentes démontrent que les femmes souffrent plus souvent de douleurs chroniques que les hommes. Cette situation est d'autant plus marquée chez les personnes souffrant de fibromyalgie, un syndrome de douleur chronique qui atteint plus de 630 000 canadiens, dont 9 personnes sur 10 sont des femmes. Plusieurs hypothèses ont été explorées pour expliquer les différences de perception de douleur entre les sexes, notamment les hormones. Les écrits scientifiques ont, en général, confirmé un rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur. Néanmoins, les mécanismes impliqués ainsi que la spécificité du rôle de chacune de ces hormones demeurent encore mal compris et une absence de consensus demeure. Le but de cette étude est donc d'évaluer la variation de la perception et de la modulation de la douleur chez un groupe de femmes atteintes de fibromyalgie. À l'aide de deux tests de douleur, soit par des stimulations thermiques localisées (test de la thermode) et celui de l'immersion du bras dans l'eau froide, effectués auprès de 13 femmes fibromyalgiques lors de 3 phases de leur cycle ovarien, nous avons fait les observations suivantes. La perception de la douleur thermique ne varie pas au cours du cycle ovarien, mais il en est tout autrement en ce qui concerne la modulation de la douleur. Ainsi, les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) sont déficients lors des deux premières phases du cycle ovarien, soit les phases folliculaire (bas niveaux d'oestrogène et de progestérone) et ovulatoire (haut niveau d'oestrogène, bas niveau de progestérone), mais présentent une efficacité significative au cours de la phase lutéale (bas niveau d'oestrogène, haut niveau de progestérone). En effet, le recrutement des CIDN lors de cette phase entraîne une réduction de la douleur de 11,0 sur une échelle visuelle analogique de 100. Cette étude démontre, pour la première fois, que les CIDN peuvent être fonctionnels chez les fibromyalgiques, mais uniquement pendant une des phases du cycle ovarien, soit la phase lutéale. Les retombées cliniques sont très prometteuses. En effet, les résultats obtenus ouvrent la porte à des traitements plus appropriés pour les personnes atteintes de douleur chronique, telle la fibromyalgie.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	3
REMERCIEMENTS.....	14
PREMIER CHAPITRE - INTRODUCTION.....	15
1.1. Problématique.....	15
1.1.1. Douleur.....	15
1.1.2. Hormones sexuelles.....	17
1.1.3. Fibromyalgie.....	18
1.1.4. Objectifs de l'étude.....	20
1.1.4.1. Objectifs généraux.....	20
1.1.4.2. Objectifs spécifiques.....	20
1.2. Recension des écrits.....	21
1.2.1 Phénomène de la douleur.....	21
1.2.1.1. Définition de la douleur.....	21
1.2.1.2. Physiologie de la douleur.....	22
A) Transduction.....	23
B) Transmission.....	25
C) Perception.....	26
D) Modulation.....	27
1.2.1.3. Composantes de la douleur.....	30
A) Composante nociceptive.....	32
B) Composante sensori-discriminative.....	32
C) Composante motivo-affective.....	33
D) Composante cognitivo-comportementale.....	33
1.2.1.4. Types de douleurs.....	34
A) Douleur nociceptive.....	34
B) Douleur inflammatoire.....	35
C) Douleur neurogène.....	35
D) Douleur fonctionnelle.....	35

1.2.1.5. Apparition et maintien de la douleur chronique.....	36
A) Facteurs psychologiques.....	37
B) Facteurs socioculturels.....	38
C) Facteurs biologiques.....	38
1.2.1.6. Différences entre les hommes et les femmes.....	38
1.2.2. Hormones sexuelles.....	41
1.2.2.1. Physiologie du système endocrinien.....	41
A) Hypothalamus.....	43
B) Hypophyse.....	43
C) Glandes surrénales.....	44
D) Gonades.....	45
1.2.2.2. Cycle ovarien.....	46
A) Phase folliculaire.....	46
B) Phase ovulatoire.....	47
C) Phase lutéale.....	47
D) Niveaux standards des hormones sexuelles.....	48
1.2.3. Fibromyalgie.....	49
1.2.3.1. Historique et définition.....	49
1.2.3.2. Épidémiologie.....	49
1.2.3.3. Symptomatologie.....	50
1.2.3.4. Hypothèses étiologiques.....	51
A) Sensibilisation centrale.....	52
B) Déficit des CIDN.....	52
C) Anormalité des neurotransmetteurs.....	53
D) Anormalité neuro-humorale.....	54
E) Conditions de comorbidités d'ordre psychologique.....	55
1.2.4. Rôle des hormones sexuelles dans la douleur chronique.....	56
1.2.4.1. Rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur.....	56

A) Études animales.....	56
B) Études humaines.....	59

DEUXIÈME CHAPITRE – MÉTHODOLOGIE.....	66
2.1. Devis méthodologique.....	66
2.2. Variables à l'étude.....	66
2.2.1. Variable indépendante.....	66
2.2.2. Variables dépendantes.....	66
2.2.2.1. Perception de la douleur.....	66
2.2.2.2. Seuils de douleur et de tolérance.....	67
2.2.2.3. Efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN).....	67
2.2.2.4. Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles.....	67
2.3. Hypothèses.....	67
2.4. Population à l'étude.....	68
2.4.1. Stratégies d'échantillonnage et de recrutement.....	68
2.4.2. Critères de sélection.....	68
2.4.2.1. Critères d'inclusion.....	68
2.4.2.2. Critères d'exclusion.....	69
2.4.3. Milieu.....	69
2.5. Instruments de mesure.....	69
2.5.1. Échelle visuelle analogique.....	69
2.5.2. Thermode.....	71
2.5.3. Bain d'eau froide.....	72
2.5.4. Questionnaires.....	72
2.5.4.1. Information sociodémographique.....	73
2.5.4.2. Évaluation de l'anxiété.....	73
2.5.4.3. Évaluation de l'humeur (dépression).....	74
2.5.4.4. Évaluation de la pensée catastrophique.....	75

2.5.4.5. Évaluation de la capacité fonctionnelle de la fibromyalgie et de la sévérité des symptômes de fibromyalgie.....	76
2.6. Déroulement de l'étude.....	76
2.6.1. Collecte de données.....	76
2.6.2. Procédure.....	77
2.6.3. Test de la thermode.....	78
2.6.3.1. Pré-tests de la thermode.....	78
A) Familiarisation.....	78
B) Seuils de douleur et de tolérance.....	78
C) Intensité et aspect désagréable de la douleur.....	79
D) Pré-test.....	79
2.6.3.2. Test de la thermode sur l'avant-bras gauche.....	80
2.6.4. Test de l'immersion dans l'eau froide.....	81
2.6.5. Dosage des hormones sexuelles.....	82
2.7. Analyses statistiques.....	82
2.8. Considérations éthiques.....	83
2.9. Critères de scientificité.....	83
TROISIÈME CHAPITRE – RÉSULTATS.....	84
3.1. Caractéristiques de l'échantillon.....	84
3.2. Ordre des rencontres.....	85
3.3. Anxiété situationnelle.....	85
3.4. Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles.....	86
3.5. Perception de la douleur.....	87
3.5.1. Test de la thermode.....	88
3.5.2. Douleur perçue lors du test de l'immersion.....	89
3.6. Efficacité des CIDN.....	91
3.6.1. Efficacité des CIDN au cours du cycle ovarien.....	91
3.6.2. Efficacité des CIDN en fonction de l'humeur.....	93

3.6.3. Efficacité des CIDN en fonction de la pensée catastrophique.....	93
---	----

QUATRIÈME CHAPITRE – DISCUSSION.....94

4.1. Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles chez les femmes fibromyalgiques.....	94
4.2. Effet du cycle ovarien sur la perception de la douleur.....	95
4.3. Effet du cycle ovarien sur le recrutement des CIDN.....	96
4.4. Forces et limites.....	100
4.4.1. Forces.....	100
4.4.2. Limites.....	101
4.5. Retombées de l'étude.....	102
4.5.1. Retombées scientifiques.....	102
4.5.2. Retombées cliniques.....	102
4.6. Conclusion.....	103

RÉFÉRENCES.....104

ANNEXE A – Questionnaire sociodémographique.....	119
ANNEXE B – Questionnaires sur l'anxiété (IASTA Y1 et Y2).....	124
ANNEXE C – Questionnaire sur l'humeur (BECK).....	127
ANNEXE D – Questionnaire sur la pensée catastrophique (PCS)	131
ANNEXE E – Questionnaire sur la capacité fonctionnelle de la fibromyalgie (FIQ)	133
ANNEXE F – Formulaire de consentement.....	136
ANNEXE G – Lettre d'approbation du comité d'éthique.....	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la douleur aiguë et de la douleur chronique.....	22
Tableau 2 : Niveaux sanguins des principales hormones sexuelles lors des trois différentes phases du cycle menstruel.....	48
Tableau 3 : Physiopathologie de la fibromyalgie : mécanismes potentiels.....	51
Tableau 4 : Études animales portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur.....	58
Tableau 5 : Études portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur chez les sujets sains.....	61
Tableau 6 : Déroulement de l'étude.....	77
Tableau 7 : Caractéristiques de l'échantillon.....	84
Tableau 8. Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles au cours du cycle ovarien.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Concepts clés du projet de recherche.....	21
Figure 2 : Terminaisons nerveuses.....	24
Figure 3 : Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.....	27
Figure 4 : Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN).....	29
Figure 5 : Modèle circulaire de la douleur.....	31
Figure 6 : Facteurs influençant l'apparition et le maintien de la douleur chronique...37	37
Figure 7 : Modèle biopsychosocial pouvant expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur.....	40
Figure 8 : Glandes endocrines.....	42
Figure 9 : Cycle ovarien.....	46
Figure 10 : Échelle visuelle analogique (ÉVA).....	70
Figure 11 : Échelle visuelle analogique électronique – Computerized visual analog scale (CoVAS).....	70
Figure 12 : Échelles visuelles analogiques numériques.....	71
Figure 13 : Thermode 3 cm ²	72
Figure 14 : Système de bain d'eau froide.....	81
Figure 15 : Test de l'immersion dans l'eau froide.....	86
Figure 16 : Anxiété situationnelle au cours du cycle ovarien.....	87
Figure 17 : Seuils de douleur suite à une stimulation thermique au cours du cycle ovarien.....	88
Figure 18 : Seuils de tolérance suite à une stimulation thermique au cours du cycle ovarien.....	89
Figure 19 : Intensité de la douleur perçue lors du test de l'immersion au cours du cycle ovarien.....	90

Figure 20 : Aspect désagréable de la douleur perçu lors du test de l'immersion au cours du cycle ovarien.....	91
Figure 21 : Efficacité des CIDN au cours du cycle ovarien.....	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<u>Abréviation</u>	<u>Signification</u>
ADH	Hormone anti-diurétique
BDI	Beck Depression Inventory
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
CoVAS	Computerized visual analog scale
DHEA	Déhydroépiandrostérone
EVA	Échelle visuelle analogique
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FSH	Hormone folliculostimulante
GnRH	Gonadolibérine
IASP	International Association for the Study of Pain
IASTA	Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété
LH	Hormone lutéinisante
NRM	Noyau raphé magnus
PCS	Pain Catastrophizing Scale
RBRV	Région bulbaire rostro-ventrale
SPGA	Substance grise périacquéducale
TEP	Tomographie par émission de positrons

À mes parents, Michelle et Clarence

REMERCIEMENTS

À la fin de cette belle expérience de vie et d'apprentissage, j'en profite pour remercier toute l'équipe du laboratoire de recherche sur la douleur. Je tiens d'abord à exprimer toute ma gratitude aux docteurs Patricia Bourgault et Serge Marchand, qui m'ont intégré généreusement dans leur équipe et qui, sans eux, cette expérience n'aurait pu être possible. Soutien, disponibilité et conseils abondants m'ont permis d'acquérir un magnifique bagage de connaissances.

Je tiens également à remercier mes collègues, Kathya Daigle, Janou Gaudreau, Mylène Ledoux, Edith Normand et Patricia Robichaud qui m'ont fait rire et sourire tant de fois. Finalement, merci à tous ceux qui m'ont aidé tout au long de mon parcours, à ceux qui m'ont enseigné leur sens critique ou simplement à ceux qui sont devenus des modèles ou amis Yannick Tousignant-Laflamme, Philippe Goffaux et Guillaume Léonard.

Finalement, je tiens à remercier toute ma famille, Michelle, Clarence, Diane et Samuel, pour leurs encouragements ou tout simplement leur affection. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection et de ma reconnaissance.

PREMIER CHAPITRE • INTRODUCTION

1.1. PROBLÉMATIQUE

1.1.1. Douleur

La douleur suscite l'attention de tous, d'abord, parce qu'elle constitue une sensation universelle. Son ampleur s'observe aisément puisqu'elle est la principale raison de consultation en milieu hospitalier (Koch, 1986). Ses conséquences personnelles, économiques et sociales en font un phénomène d'intérêt. De plus, le soulagement de la douleur est maintenant considéré comme un droit de l'homme, ainsi qu'une obligation éthique et morale pour les professionnels de la santé (Cousins, Brennan et Carr, 2004), ce qui justifie d'autant plus ce champ de recherche.

La douleur est une expérience subjective faisant appel à des mécanismes et à des interprétations extrêmement différentes, qui peuvent être de nature physiologique, comme la blessure, ou encore psychologique, comme la perte d'un être cher (Marchand, 1998). La notion de douleur est donc un phénomène complexe qui comporte différentes composantes.

Bien que désagréable, la douleur possède un rôle protecteur essentiel. Cette protection est visible lorsqu'une stimulation provoque un réflexe de retrait. À titre d'exemple, lorsque nous marchons sur un objet tranchant, nous retirons notre pied de façon immédiate et inconsciente. Outre cette fonction de protection, l'information nociceptive est acheminée au cerveau qui perçoit alors la douleur et enclenche une inhibition de cette dernière. En effet, notre corps est si bien fait que la douleur peut être modulée par divers mécanismes endogènes qui peuvent être divisés en trois niveaux : spinal, tronc cérébral et cortical. Les mécanismes provenant du tronc cérébral se nomment les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN). Plus spécifiquement, l'inhibition de la douleur à ce niveau est due à la libération de

neurotransmetteurs noradrénergiques et sérotoninergiques qui, à leur tour, stimulent la libération d'endorphines (Marchand, 2005a), un opioïde endogène. C'est grâce à l'effet de ces endorphines, qu'un soulagement dans tout le corps peut être ressenti.

Ainsi, de façon générale, la douleur est sans conséquence et de courte durée, il s'agit de la douleur aiguë. Plus concrètement, cette douleur peut survenir après un accident, une infection ou une chirurgie. La douleur aiguë est essentielle à la survie, car elle nous permet de préserver notre intégrité physique (Marchand, 1998). La douleur joue un rôle d'alarme extrêmement important : c'est en effet la principale façon de savoir qu'un de nos organes est malade (Marchand, 1998). Habituellement, lorsque l'on soigne sa source, ce type de douleur disparaît. Par contre, la douleur peut devenir problématique lorsqu'elle persiste au-delà du recouvrement normal. Cette douleur n'est plus essentielle et les personnes qui en sont atteintes souffrent alors de douleur chronique.

La douleur chronique constitue une cause courante d'invalidité et d'incapacité et il en découle d'importantes pertes économiques à travers le monde. Au Canada seulement, on estime qu'environ un million et demi de personnes âgées entre 15 et 64 ans sont touchées par des incapacités liées à la douleur (Sheehan, McKay, Ryan, Walsh et O'Keefe, 1996). La douleur chronique peut être associée à une maladie évolutive ou dégénérative ou encore à un désordre physiologique. Par exemple, elle peut être due à une dysfonction des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, mécanismes dont font partie les CIDN (Henriksson et Mense, 1994; Yunus, Dailey, Aldag, Masi et Jobe, 1992b). Malheureusement, certains de ces désordres sont encore mal compris et amènent des obstacles considérables à un soulagement adéquat des personnes qui en souffrent.

1.1.2. Hormones sexuelles

De nombreux facteurs psychologiques (anxiété, humeur, dramatisation) et socioculturels (éducation) ont été pris en considération pour expliquer le phénomène général de la douleur chronique (Chapman, Nakamura et Flores, 1999). Les facteurs biologiques demeurent néanmoins prédominants dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique. Parmi ces facteurs, on retrouve les hormones sexuelles. En ce sens, de plus en plus d'études suggèrent que les hormones sexuelles ont d'importantes influences sur l'ensemble des systèmes physiologiques, allant des os à la structure neuronale (Aloisi, 2000b).

Chez l'humain, la majorité des études avancent que les femmes sont plus susceptibles de développer de la douleur que les hommes. En effet, selon une étude canadienne, 31% des femmes affirment souffrir de douleurs chroniques comparativement à 27% des hommes (Moulin, Clark, Speechley et Morley-Forster, 2002). Cette prédominance des cas de douleur chronique chez les femmes par rapport aux hommes est également rapportée mondialement, notamment en Amérique du Sud (Carmona, Ballina, Gabriel et Laffon, 2001; Senna, De Barros, Silva, Costa, Pereira, Ciconelli et Ferraz, 2004), en Europe (Lindell, Bergman, Petersson, Jacobsson et Herrström, 2000), en Asie (Farooqi et Gibson, 1998) et en Australie (Blyth, March, Barnabic, Jorm, Williamson et Cousins, 2001).

Il est connu depuis plus de 30 ans, que les filles et les garçons ont des réponses similaires à des stimulations nociceptives avant la puberté, mais réagissent différemment pendant et après cette période (Robinson et Short, 1977). Par ailleurs, les femmes ont en général un seuil de douleur plus bas que les hommes et chez la femme, ce seuil varie au cours du cycle menstruel et la grossesse (Riley, Robinson, Wise et Price, 1999). Ainsi, durant la gestation, où les niveaux d'œstrogène et de progestérone sont croissants (Marieb, 2005), le seuil de douleur est aussi accru (Cogan et Spinnato, 1986; Gintzler, 2000). Sachant que la plupart des hormones

sexuelles varient durant le cycle menstruel, il est possible d'y voir un lien avec la douleur.

Les principales hormones sexuelles retrouvées chez l'être humain, sont l'œstrogène, la progestérone et la testostérone. Leurs fluctuations sont notables au cours de trois différentes phases, soit chronologiquement, les phases folliculaire, ovulatoire et lutéale (Marieb, 2005). Les hormones sexuelles dites femelles, c'est-à-dire l'œstrogène et la progestérone, varient tout au cours du cycle. Bien que l'œstrogène et la progestérone soient présents chez les deux sexes, les quantités retrouvées chez la femme sont beaucoup plus importantes. Ces deux hormones sont produites, en tout premier lieu, par les ovaires. Elles sont également produites en petites quantités par d'autres tissus tels la surrénale et le tissu adipeux (Marieb, 2005). Principalement connu pour son action sur les organes génitaux et pour le contrôle de la reproduction, l'œstrogène et ses récepteurs sont exprimés dans l'ensemble de l'organisme humain et affecte pratiquement tous les tissus, organes et cellules, incluant le cerveau. Il est donc possible de concevoir que les œstrogènes puissent affecter les fonctions cognitives, telle la mémoire (Lemieux, 2005) ainsi que la douleur. Quant à la progestérone, elle est surtout reconnue pour son rôle dans la grossesse, mais affecte également plusieurs structures. De son côté, la testostérone est habituellement associée à l'homme, mais elle est également retrouvée chez la femme en plus petite quantité. Ce stéroïde est surtout reconnu pour son rôle dans la différenciation sexuelle, mais tout comme l'œstrogène et la progestérone, ses récepteurs sont retrouvés à plusieurs endroits du corps humain, y compris au niveau du système nerveux central, ce qui laisse également croire à un possible rôle dans la douleur.

1.1.3. Fibromyalgie

La fibromyalgie est un syndrome de douleur chronique sans étiologie connue (Wolfe, 1993). Bien que le terme fibromyalgie soit relativement récent, le syndrome qu'il désigne est connu depuis des années sous d'autres noms, dont les troubles

fonctionnels psychosomatiques en France et la fibrosite dans la littérature anglosaxonne (Boutet, 2007). La fibromyalgie est caractérisée par de la douleur généralisée, par un sommeil agité et non réparateur ainsi qu'une fatigue persistante (Boissevain et McCain, 1991). Elle peut s'accompagner de comorbidités comme des maux de tête ou de fortes migraines, des troubles gastro-intestinaux et des troubles de l'humeur, notamment la dépression (Wolfe, Snilders et Yunus, 1990). Ce syndrome de douleur chronique touche plus de 630 000 Canadiens (McNally, Matheson et Bakowsky, 2006), dont 9 personnes sur 10 sont des femmes (Anderberg, Liu, Berglund et Nyberg, 1998). Cette forte prévalence féminine laisse présager l'implication de facteurs biologiques, tels que les hormones sexuelles. De nombreux chercheurs s'intéressent à l'étiologie de la fibromyalgie, ce qui a permis l'émergence de plusieurs hypothèses, dont l'une retient notre attention, soit un déficit des CIDN.

À ce titre, des études démontrent que la majorité des personnes souffrant de fibromyalgie présentent un déficit des CIDN (Julien, Arsenault et Marchand, 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997). De plus, il a été démontré que les hormones sexuelles influencent les niveaux plasmatiques de certains neurotransmetteurs impliqués dans les CIDN, telles la sérotonine et la noradrénaline (Haywood, Simonian, Van der Beek, Bicknell et Herbison, 1999). Ainsi, la grande prévalence féminine de la fibromyalgie peut suggérer un rôle prépondérant des hormones sexuelles dans ce syndrome. Mais un questionnement demeure puisqu'une étude a démontré qu'il n'y avait aucune différence significative au niveau des concentrations des hormones sexuelles entre des femmes fibromyalgiques et des femmes contrôles (Samborski, Sobieska, Pieta, Drews et Brzosko, 2005). Ainsi, ce lien demande assurément plus d'attention de par sa complexité et exige de considérer d'autres facteurs, notamment le fonctionnement des CIDN.

À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la fois à vérifier la relation entre les niveaux sanguins des hormones sexuelles et le fonctionnement des CIDN dans le trouble de douleur chronique qu'est la fibromyalgie. Une étude s'intéressant à

cette relation apparaît essentielle afin de permettre une meilleure compréhension de ce problème de douleur chronique diffuse et généralisée.

Ainsi, le but de la présente étude est d'évaluer le rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez les femmes atteintes de fibromyalgie. L'étude proposée répond au besoin de poursuivre les recherches dans ce domaine, étant donné qu'elles sont indispensables à une meilleure compréhension de l'origine des douleurs et des nombreuses plaintes de ces patients et à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (Boutet, 2007).

1.1.4. Objectifs de l'étude

1.1.4.1. Objectifs généraux

Les objectifs généraux de cette étude sont :

- 1) Évaluer la variation de la perception de la douleur au cours des différentes phases du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie;
- 2) Évaluer la variation des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, en l'occurrence les CIDN, au cours des différentes phases du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie.

1.1.4.2. Objectifs spécifiques

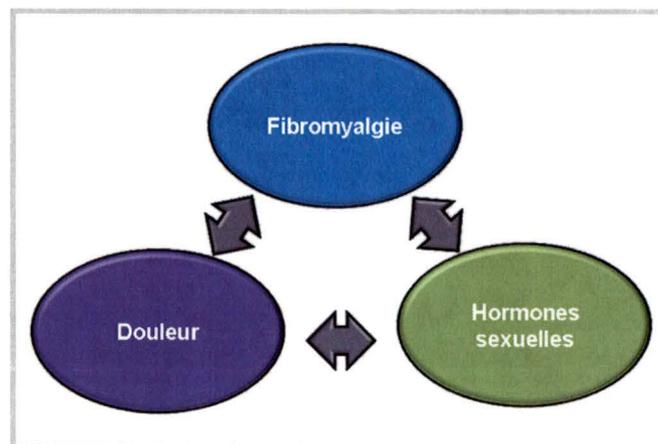
Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

- 1) Évaluer la variation des seuils de douleur et de tolérance thermiques au cours de différentes phases du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie;
- 2) Évaluer la variation de l'efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) au cours du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie.

1.2. RECENSION DES ÉCRITS

La présente recension des écrits fait ressortir les connaissances actuelles ainsi que les études maîtresses qui ont été effectuées en lien avec les concepts clés, soit la douleur, les hormones sexuelles et la fibromyalgie. Ces trois concepts seront traités successivement. Pour terminer, les diverses relations pouvant être établies entre ces trois notions, illustrées à la Figure 1 seront discutées.

Figure 1. Concepts clés de l'étude



1.2.1. Phénomène de la douleur

1.2.1.1. Définition de la douleur

Si tous les humains vont vivre une expérience douloureuse, tous ne la sentent pas, ne la ressentent pas et n'en parlent pas de la même façon. Selon la définition proposée par l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel ou décrite en de tels termes (Merskey et Bogduk, 1994). Étant à la fois une expérience sensorielle et émotionnelle, sa compréhension en est complexifiée, puisque, malgré qu'elle soit une sensation universelle, elle relève de la subjectivité de chacun.

La douleur est une perception qui est habituellement considérée comme une expérience négative et désagréable, mais elle est pourtant essentielle à la survie. La douleur aiguë est d'apparition récente et survient en général en réponse à des stimulations dommageables pour les tissus, comme par exemple, une brûlure, une piqûre ou encore une coupure (Besson, 1992). Toutefois, la douleur peut outrepasser sa fonction de système d'alarme et persister au-delà du recouvrement normal. C'est alors que la douleur devient chronique et qu'elle représente un véritable problème pour les personnes qui en sont atteintes (Besson, 1992). On admet arbitrairement qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle perdure au-delà de trois à six mois. Les principales caractéristiques permettant de différencier la douleur aiguë de la douleur chronique, sont présentées au Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la douleur aiguë et de la douleur chronique

Douleur aiguë	Douleur chronique
Essentielle	Non-essentielle
Système d'alarme	Limitante
Disparaît après un temps de recouvrement normal	Douleur qui perdure au-delà de trois à six mois

1.2.1.2. *Physiologie de la douleur*

Une bonne connaissance des mécanismes de la douleur permet une meilleure compréhension des complications observées en clinique. En ce sens, il est impossible d'étudier la douleur sans connaître le système nerveux (Marchand, 1998). En plus de contrôler toutes les sensations de notre corps, le système nerveux contrôle la pensée, les émotions et la mémoire. Pour parvenir à coordonner toutes ses fonctions, le système nerveux possède un nombre immense de cellules nerveuses, qu'on appelle les neurones. Dans le contexte de la douleur, il s'agit plus particulièrement des fibres

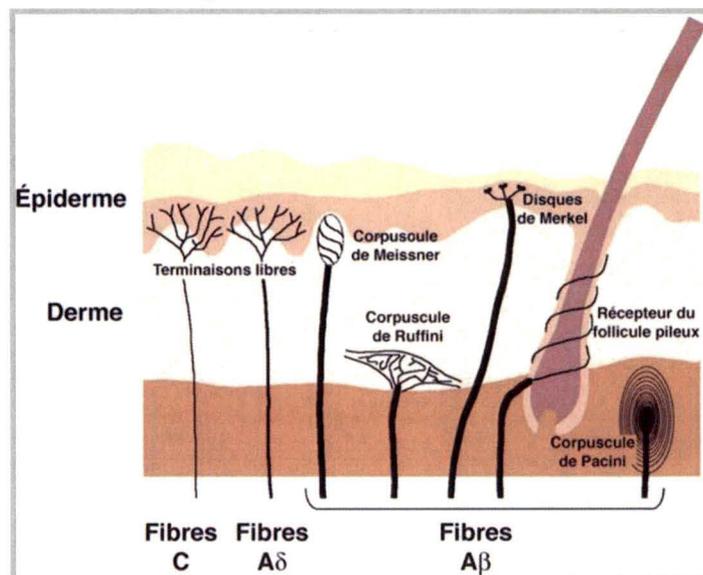
nociceptives. Ce sont ces fibres qui vont véhiculer le signal nociceptif de la périphérie vers les centres nerveux. Dans son parcours, ce signal passera par la moelle épinière pour ensuite parvenir au cortex, permettant la perception de la douleur. Toutefois, au cours de son trajet, la douleur peut être modulée à différents niveaux. Quatre étapes se succèdent au cours de ce trajet : la transduction de la stimulation nociceptive, la transmission de l'information nociceptive, la perception de la douleur et finalement sa modulation (Fields, 1987).

A) La transduction. La transduction est la première étape du trajet du message nociceptif et elle s'effectue via les fibres nociceptives. Il n'existe pas, à proprement parler, de récepteur de la douleur, mais plutôt des terminaisons nerveuses libres qui se retrouvent sur toute la surface du corps, mais aussi dans les muscles, les tendons et les viscères (Marchand, 2005b). Les fibres nociceptives sont constituées de l'axone de terminaisons nerveuses. Pour être qualifiée de nociceptive, une fibre doit répondre de façon sélective à des stimulations intenses (Marchand, 1998), c'est-à-dire à des stimuli qui peuvent potentiellement altérer les tissus. Les fibres nociceptives peuvent être classées en trois classes distinctes. Les principales classes de fibres cutanées qui jouent, directement ou indirectement, un rôle dans la perception de la douleur sont les fibres $A\alpha\beta$ (A-Alpha et A-Bêta), principalement responsables de la conduction des afférences non-nociceptives, mais impliquées dans la modulation de la douleur; les fibres $A\delta$ (A-Delta), qui ont un rôle important dans la localisation de la stimulation nociceptive; les fibres C qui sont aussi responsables des afférences nociceptives mais qui, à cause de leur faible vitesse de conduction, jouent principalement un rôle dans l'aspect « protection » d'une région douloureuse (Marchand, 1998). Plus précisément, les fibres $A\alpha\beta$ possèdent un diamètre compris entre 6 et 20 microns. De plus, elles possèdent une importante gaine de myéline et conduisent donc rapidement l'influx nerveux (35 à 75 mètres par seconde) (Marchand, 2005b). Ces fibres sont responsables de la sensibilité tactile et proprioceptive. Les fibres $A\delta$, quant à elles, sont des fibres myélinisées de petit diamètre qui ont des vitesses de conduction moins rapides que les $A\alpha\beta$, mais plus rapides (5 à 30 mètres par seconde) que les fibres C

non myélinisées. Ce sont donc ces fibres qui sont responsables de la première douleur. Les fibres C sont des fibres amyéliniques de faible calibre qui conduisent de façon relativement lente (Marchand, 2005b). Par contre, ce sont les fibres C que l'on retrouve en plus grande quantité et ce sont ces dernières qui contribuent à la seconde douleur. C'est la différence de vitesse de conduction des fibres A δ et C qui permet de percevoir une première et une seconde douleur (Marchand, 2005b).

Ces deux derniers types de fibres peuvent être classées parmi les récepteurs polymodaux, c'est-à-dire qu'elles peuvent répondre à plusieurs types de stimuli douloureux, qu'ils soient mécaniques, thermiques, électriques ou chimiques. Cependant, il existe certains nocicepteurs qui sont spécifiques en fonction de la nature du stimulus, tels les mécanorécepteurs qui répondent à des stimulations tissulaires intenses et les thermonocicepteurs, qui réagissent à des températures extrêmes (Marchand, 2005b). Les différentes fibres impliquées directement ou indirectement dans la douleur sont illustrées à la Figure 2.

Figure 2. Terminaisons nerveuses



Tirée de Le Bars, D. et Willer, J.C. (2004). Physiologie de la douleur, *EMC-Anesthésie Réanimation*, 1, 227-66.

Le mécanisme de transduction à proprement dit, qui peut aussi être nommé l'excitation du récepteur, survient suite à une stimulation douloureuse. Une fois activé, le nocicepteur crée un potentiel d'action qui est véhiculé via les fibres nociceptives (neurones primaires) jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière. L'intensité du signal électrique dépend à la fois de la fréquence des potentiels d'action et du nombre de nocicepteurs qui produisent ces potentiels d'action (Le Bars et Willer, 2004). Plus simplement, au cours de la transduction, l'information du message nociceptif (chaleur, pression, etc.) est convertie dans une configuration qui sera accessible au cerveau.

B) Transmission. Une fois les fibres nociceptives primaires activées, elles vont véhiculer l'influx vers la corne postérieure de la moelle épinière, pour effectuer un premier contact avec les neurones secondaires. Les études électrophysiologiques menées dans la corne postérieure de la moelle ont permis d'identifier trois classes de neurones recevant des afférences des fibres sensorielles primaires, soit les neurones nociceptifs spécifiques, les neurones nociceptifs non spécifiques et les neurones non nociceptifs spécifiques (Calvino et Grilo, 2006). Une attention particulière est portée sur les deux premiers types de neurones.

Les neurones nociceptifs spécifiques sont principalement situés dans les couches superficielles de la corne dorsale; ils ne répondent qu'à des stimulations périphériques de haute intensité, de multiple origines (cutanée, articulaire et viscérale); ils reçoivent principalement des afférences des fibres A δ et C, et leur champ récepteur périphérique est de petite taille (Calvino, 2007).

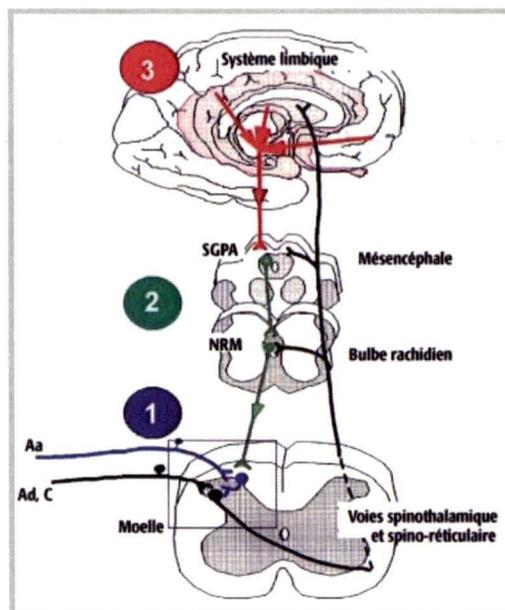
Les neurones nociceptifs non spécifiques sont aussi nommés les neurones à large gamme réceptive. Ils sont principalement localisés dans la couche plus profonde de la corne dorsale, mais il est aussi possible de les retrouver dans les couches plus superficielles (Le Bars et Willer, 2004). Ces neurones répondent à des stimulations périphériques aussi bien de faible que de haute intensité et leur fréquence de réponses

augmente proportionnellement avec l'intensité du stimulus. Un même neurone peut recevoir des afférences de territoires aussi bien cutanés que viscéraux, musculaires ou articulaires, ce qui permet par l'intermédiaire de cette convergence, d'expliquer le phénomène de douleur projetée. Une lésion viscérale cardiaque, par exemple, est rapportée comme ressentie douloureusement dans un territoire cutané, plus précisément le bras gauche (Calvino, 2007). Ce type de neurone peut à la fois être recruté par les fibres non nociceptives $A\alpha\beta$ et les fibres nociceptives $A\delta$ et C et leur champ de récepteur périphérique est de taille variable.

C) Perception. Malgré qu'il existe plusieurs voies pour conduire les afférences nociceptives, il est possible de diviser en deux voies principales les chemins que peuvent prendre les informations nociceptives : la voie spinothalamique latérale et la voie spinothalamique réticulaire ou spinothalamique médiane. Une troisième voie est principalement responsable de l'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres $A\beta$, elle se nomme la voie lemniscale (Marchand, 2005b). Le faisceau spinothalamique se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux du complexe ventrobasal (Marchand, 2005b). Le thalamus contient ainsi le corps du troisième neurone de la voie nociceptive et représente le lieu du deuxième relais des voies de projection où l'information nociceptive sera acheminée jusqu'au cortex somatosensoriel primaire et secondaire (Marieb, 2005). Il s'agit d'une voie à conduction rapide. Cette voie joue un rôle dominant dans la perception de la composante sensori-discriminative de la douleur, soit sa localisation (Willis, 1985). Le faisceau spinoréticulaire est en position plus médiane (Marchand, 2005b). Cette voie projette vers les noyaux thalamiques médians ainsi que vers certaines régions du tronc cérébral, dont les noyaux raphés magnus (NRM) et la substance grise périacqueducale (SGPA) (Willis, 1985). D'ailleurs, ces deux dernières structures jouent un rôle important dans les CIDN qui seront discutés ultérieurement. Par la suite, cette voie atteint le cortex frontal qui analyse et définit l'aspect affectif (aspect désagréable) du message douloureux. Le cortex frontal est aussi responsable des émotions et de la mémoire (Marieb, 2005).

D) Modulation. Tout au long de son trajet, la douleur est en permanence modulée par des systèmes régulateurs au niveau de divers relais du système nerveux central. Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive ou inhibitrice et produire de l'analgésie (Millan, 2002). C'est ainsi que l'interaction de ces deux systèmes agit comme une balance pour équilibrer le message nociceptif (Malmberg, Chen, Tonegawa et Basbaum, 1997). Il est possible qu'un dérèglement de ces mécanismes endogènes de contrôle de la douleur soit la source de certaines douleurs chroniques (Marchand, 2005b). Il existe plusieurs mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, que l'on peut résumer en trois niveaux, soit les mécanismes spinaux, les contrôles inhibiteurs descendants et les mécanismes des centres supérieurs (Marchand, 1998). La Figure 3 illustre les trois niveaux des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.

Figure 3. Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur



Tirée de Marchand, S. (2005a). Les douleurs d'origine centrale : quand la douleur est entre les deux oreilles. *Le Clinicien*, 20(2), 59-62.

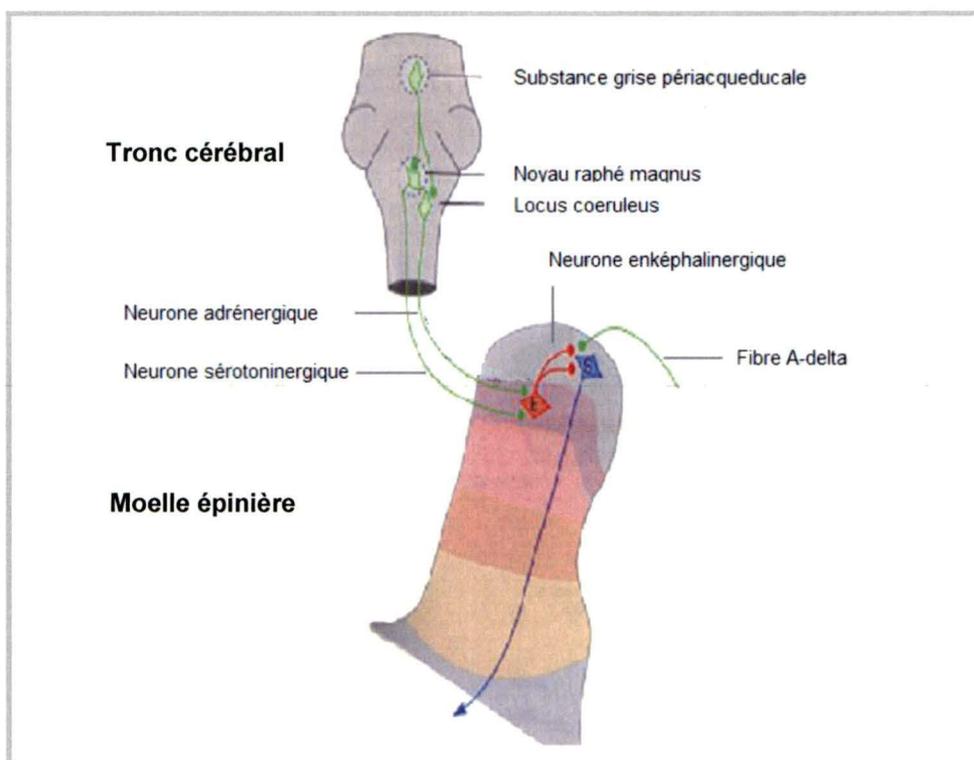
Légende : 1) moelle épinière, 2) tronc cérébral, 3) cortex. SPGA : substance grise périacqueducale, NRM : noyau raphé magnus

Les contrôles segmentaires spinaux ont été les plus étudiés et ont permis de mettre en évidence l'importance du rôle de la corne postérieure de la moelle épinière dans la modulation de la transmission des messages nociceptifs (Calvino, 2007). Ce mécanisme, modélisé par Melzak et Wall (1965) est connu sous le nom de la « Théorie du portillon ». Il nous est tous déjà arrivé, par mégarde, de nous frapper un orteil sur le coin d'un mur. Dans la majorité des cas, notre réflexe est de rapidement se frotter le pied à l'endroit même où la collision a eu lieu. La théorie du portillon permet d'expliquer ce fait. En effectuant un léger massage sur l'orteil, le recrutement de grosses fibres non nociceptives (fibres A β) permet de recruter des interneurones inhibiteurs au niveau de la couche supérieure de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces interneurones inhibiteurs, comme suggère leur nom, diminuent l'activité des fibres nociceptives A δ et C qui transportent l'information douloureuse. Ainsi, un simple massage léger peut engendrer un effet analgésique et subséquemment soulager la douleur ressentie.

Les contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral s'exercent principalement à partir de deux structures à l'origine des voies descendantes dans la moelle épinière, l'une mésencéphalique, la SGPA et l'autre bulbaire, la région bulbaire rostro-ventrale (RBRV), associant le (NRM) et les noyaux paragigantocellulaire et gigantocellulaire (Calvino, 2007). En 1979, Le Bars et ses collaborateurs nommèrent ce mécanisme « les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) ». Ce modèle expose comment une stimulation nociceptive localisée peut arriver à produire une inhibition généralisée des afférences nociceptives (Marchand, 2005b). Lors d'une stimulation douloureuse, l'influx nociceptif emprunte deux voies distinctes pour se rendre au cortex et être interprété. L'une de ces voies est la voie spinoréticulaire. Cette voie projette l'information douloureuse à différentes structures du tronc cérébral et les active. Parmi ces structures, notons le NRM et la SGPA. Une fois activées, ces structures vont envoyer à leur tour des efférences inhibitrices vers les différents niveaux spinaux et ainsi produire une inhibition diffuse (Marchand, 2005b). Plus spécifiquement, l'activation de ces efférences inhibitrices va permettre

une libération de sérotonine et de noradrénaline dans les couches superficielles de la moelle épinière. Il va s'en suivre une libération d'endorphines, des opioïdes endogènes, au niveau spinal, ce qui induit une inhibition de la douleur perçue et des douleurs subséquentes. C'est d'ailleurs la faible concentration de sérotonine et de noradrénaline dans le liquide céphalorachidien chez certaines personnes qui souffrent de douleurs chroniques, comme la fibromyalgie (Russell, 1998), qui soulève la possibilité d'un déficit de ces mécanismes inhibiteurs (Marchand, 2005b). Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs sont illustrés à la Figure 4.

Figure 4. Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)



Tirée, traduite et adaptée de Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. et Squire, L.R. (1999). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press : San Diego, USA.

Au niveau cortical, les centres supérieurs jouent un rôle dominant dans la modulation de la douleur (Marchand, 2005a). Le développement des techniques d'imagerie

cérébrale a permis de mettre en lumière le rôle des différents centres supérieurs dans la perception de la douleur (Casey et Bushnell, 2000). Il ne fait aucun doute que les manipulations cognitives influencent la perception de la douleur (Marchand, 2005b). L'hypnose en est un bon exemple. Des études ont été réalisées concernant l'effet analgésique de l'hypnose sur l'activité cérébrale (Rainville *et al.*, 1999). Ces études ont démontré que selon les différentes suggestions hypnotiques, la perception de la douleur changeait, mais également l'activité cérébrale. L'effet placebo est un autre exemple probant. Il est connu depuis maintenant plusieurs années que le placebo produit son effet analgésique par des mécanismes endorphinergiques qui peuvent être inhibés par la naloxone (Levine, Gordon et Fields, 1978). Néanmoins, l'équipe de Benedetti et ses collègues ont très bien démontré que le placebo implique beaucoup plus qu'uniquement les endorphines (Amanzio, Pollo, Maggi et Benedetti, 2001; Price, Finniss, Benedetti, 2008).

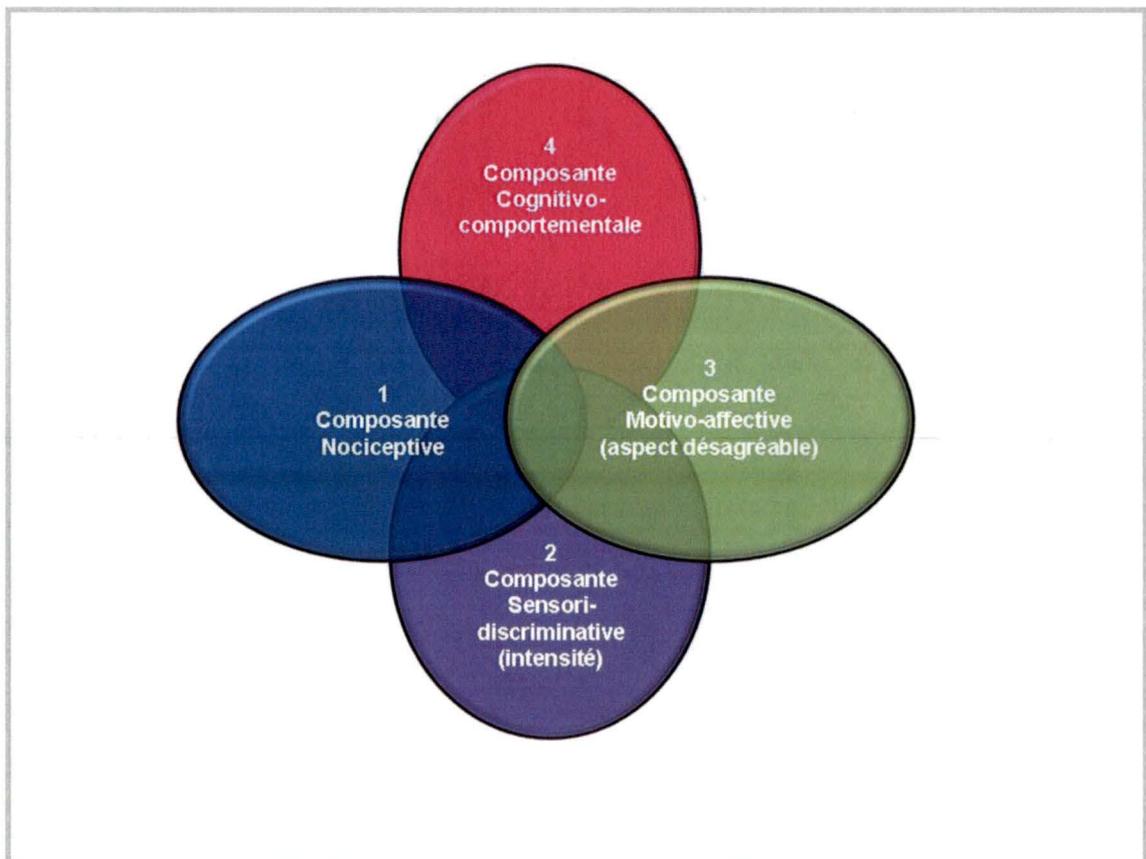
Les mécanismes physiologiques de la douleur ne peuvent se limiter à la description d'un simple système à sens unique. Au-delà d'une simple succession de neurones, la physiologie de la douleur consiste en un système raffiné de traitement de l'information nociceptive. Depuis sa source, la douleur emprunte de multiples chemins entrecoupés d'escalas avant d'atteindre son centre d'interprétation, le cerveau. À ce niveau, la complexité n'y est pas moindre. En effet, la douleur comporte de multiples composantes qui jouent chacune un rôle prédominant dans la perception finale de la douleur.

1.2.1.3. Composantes de la douleur

Comme il a été mentionné précédemment, la douleur est une expérience complexe qui comporte de multiples composantes. L'interprétation de la douleur peut être effectuée de façon sensorielle et émotionnelle. Ainsi, il est possible de décrire la douleur en termes d'intensité et d'aspect désagréable. Pour bien comprendre la notion de douleur, il est primordial de bien saisir les possibles relations entre ces

composantes. Plusieurs modèles schématiques existent afin d'illustrer ces relations entre les diverses composantes, comme par exemple le modèle de Loeser (1980) et celui de Marchand (1998). Le « modèle circulaire de la douleur » proposé par Marchand, fait ressortir les différents liens possibles entre les quatre composantes : soit les composantes nociceptive, sensori-discriminative (intensité de la douleur), motivo-affective (aspect désagréable de la douleur) et cognitivo-comportementale. Ces quatre composantes sont représentées à la Figure 5.

Figure 5. Modèle circulaire de la douleur



Tirée de Marchand, S. (1998). Le phénomène de la douleur, Chenelière/McGraw-Hill : Montréal, Canada.

Le « modèle circulaire de la douleur » met en évidence que chacune des composantes peut co-exister selon différentes combinaisons et s'influencer mutuellement. Ainsi, chaque expérience douloureuse, allant de la perte d'un être cher à une chute en vélo, peut se traduire par une de ces combinaisons. Pour mieux saisir la signification de chaque expérience douloureuse, voyons-les de façon détaillée.

A) Composante nociceptive. Dans son ouvrage, Marchand (1998) décrit la composante nociceptive comme étant l'activité nerveuse engendrée par l'activation de fibres nociceptives par un stimulus potentiellement dangereux pour l'intégrité physique du corps. Il s'agit d'une composante purement physiologique. La seule activation des fibres responsables de la conduction nociceptive n'est pas une condition suffisante pour provoquer de la douleur (Merskey et Bogduk, 1994). D'ailleurs, chez la personne fibromyalgique, des hypothèses étiologiques suggèrent une déficience au niveau de cette composante, comme par exemple une sensibilisation centrale (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli et Price, 2001; Yunus, 1992c) ou une déficience au niveau des CIDN (Julien *et al.*, 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997).

B) Composante sensori-discriminative. La composante sensori-discriminative ou la dimension sensorielle, correspond aux aspects qualitatifs et quantitatifs de la sensation douloureuse. Cette composante réfère à la localisation de la douleur, le type de douleur, la durée et l'intensité de cette douleur (Marchand, 1998). En général, lorsqu'une personne consulte pour une douleur, le professionnel de la santé s'attarde particulièrement à cette composante avec des questions comme : « à quel endroit avez-vous mal? Depuis combien de temps avez-vous mal? À quelle intensité avez-vous mal? ». Toutes ces questions constituent une stratégie forte utile pour identifier la cause possible d'apparition. Ce questionnement pourrait permettre à la personne fibromyalgique de décrire sa douleur comme étant généralisée, diffuse et très intense.

C) Composante motivo-affective. La composante motivo-affective est décrite comme étant la souffrance reliée à la douleur (Marchand, 1998). En général, la douleur est perçue comme étant négative et désagréable. Elle est causée non seulement par la douleur dite physique, mais aussi par une variété d'états émotionnels négatifs tels l'isolement, la dépression, la peur et l'angoisse qui peuvent accompagner la douleur (Robinson et Riley, 1999). Cette composante est très importante dans les cas de douleur chronique, comme la fibromyalgie et elle doit être considérée lors du traitement sur le plan clinique. D'ailleurs, la dépression et l'anxiété sont souvent retrouvées parmi les principaux symptômes des fibromyalgiques (Bernatsky, Dobkin, De Civita et Penrod, 2005; Yunus, 1994) et il devient difficile pour les personnes atteintes, de voir une issue à leur douleur.

D) Composante cognitivo-comportementale. La composante cognitivo-comportementale regroupe les manifestations physiques, conscientes ou non, produites suite à une douleur (Marchand, 1998). Parmi les manifestations inconscientes, notons les contrôles neuro-endocriniens, le système neurovégétatif, ainsi que plusieurs réactions non verbales comme des réflexes de retrait ou encore des expressions faciales. Les comportements conscients, comme les manifestations verbales tels le cri, la plainte ou la parole, en disent aussi beaucoup sur l'expérience douloureuse vécue par la personne (Block, 1999). Cette composante consiste donc un moyen de communication de la douleur. À titre d'exemple, on constate que la pensée catastrophique face à la douleur est retrouvée chez plusieurs personnes fibromyalgiques et arthritiques (Edwards, Clifton, Bathon et Haythornthwaite, 2006). Edwards et son équipe (2006) décrivent la pensée catastrophique comme étant un processus cognitif et émotionnel qui augmente la perception des stimulations douloureuses, les sentiments d'impuissance et une orientation généralement pessimiste, face à l'expérience de douleur. Malgré que la pensée catastrophique face à la douleur influence davantage l'incapacité fonctionnelle associée à la douleur (Sullivan, Stanish, Waite, Sullivan et Tripp, 1998), cette caractéristique cognitive peut posséder un rôle dans la persistance de la douleur.

En somme, le « modèle circulaire de la douleur » vise deux objectifs, soit de faire ressortir la complexité et l'interdépendance des composantes de la douleur et de donner à l'intervenant un modèle conceptuel lui permettant de mieux comprendre les différents facteurs qui interviennent dans la douleur et son traitement (Marchand, 1998). Ainsi, la douleur des personnes fibromyalgiques doit être étudiée selon toutes ces composantes, en se rappelant qu'elles s'influencent mutuellement.

1.2.1.4. Types de douleurs

Pour favoriser une meilleure prise en charge des personnes souffrant de douleurs, il est possible de diviser les douleurs en quatre grandes catégories, soit les catégories nociceptive, inflammatoire, neurogène et fonctionnelle (Scholz et Woolf, 2002; Turk et Okifuji, 2004). Une autre catégorie est parfois citée, c'est-à-dire les douleurs psychogènes (Dambreville, 2000). Par contre, cette classification tend à disparaître car la douleur purement psychogène est une situation plus rare et il est difficile de départager complètement une composante psychologique d'autres facteurs pouvant influencer la perception de la douleur (Turk et Okifuji, 2004). Ainsi, seulement les quatre grandes catégories énumérées précédemment seront abordées.

A) Douleur nociceptive. Le type de douleur le plus fréquemment rencontré est la douleur dite nociceptive. Elle est causée par une activation des neurones primaires afférents appelés nocicepteurs et par un état d'inflammation en réponse à une lésion ou à une blessure (Nehmé, 2006). Le système nerveux, dans ce cas, demeure intact. À titre d'exemple, elle peut prendre source suite à une simple coupure ou suite à une intervention chirurgicale. Ce type de douleur se subdivise en deux, soit la douleur nociceptive somatique et la douleur nociceptive viscérale. La première est une douleur bien localisée, intense et souvent accentuée par la mobilisation. La seconde est une douleur diffuse et difficile à localiser. Cette douleur est dite colique (Nguon, 2007). En général, la douleur nociceptive prend la forme d'une douleur aiguë qui

remplit une fonction biologique, soit de protéger notre corps. En ce sens, elle est moins problématique qu'une douleur neurogène et demeure plus simple à traiter.

B) Douleur inflammatoire. Les douleurs inflammatoires s'expliquent par une hyperalgésie associée au processus de réparation tissulaire à la suite d'une lésion, soit l'inflammation (Marchand, 2005b). Ce type de douleur se décrit généralement par une sensation lourde et diffuse. La douleur inflammatoire joue un rôle protecteur de la région lésée et participe à la guérison de la blessure (Marchand, 2005b). Ainsi, elle disparaît, notamment lors de la guérison.

C) Douleur neurogène. La douleur neurogène ou neuropathique se démarque de la douleur nociceptive par sa qualité, sa durée et ses conséquences sur la qualité de vie en général (Nehmé, 2006). La douleur neurogène provient directement d'une atteinte du système nerveux (Marchand, 2005b), c'est-à-dire qu'elle est causée par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique et peut ne pas être liée à une lésion actuelle des tissus (Dworkin, Backonja, Rowbotham, Allen, Argoff, Bennett, Bushnell, Farrar, Galer, Haythornthwaite, Hewitt, Loeser, Max, Saltarelli, Schmader, Stein, Thompson, Turk, Wallace, Watkins et Weinstein, 2003). Ce type de douleur est fréquemment à la source de la douleur chronique. Les sensations ressenties se caractérisent comme étant des brûlures, des décharges électriques ou encore des picotements. Cette douleur mystérieuse, décrite comme fulgurante, effrayante et infernale, représente un défi pour les professionnels de la santé (Cousins *et al.*, 2004). En ce sens, la douleur neurogène doit être considérée comme une pathologie en soi et on estime qu'elle touche au moins 2 à 3% de la population (Moulin, 2004).

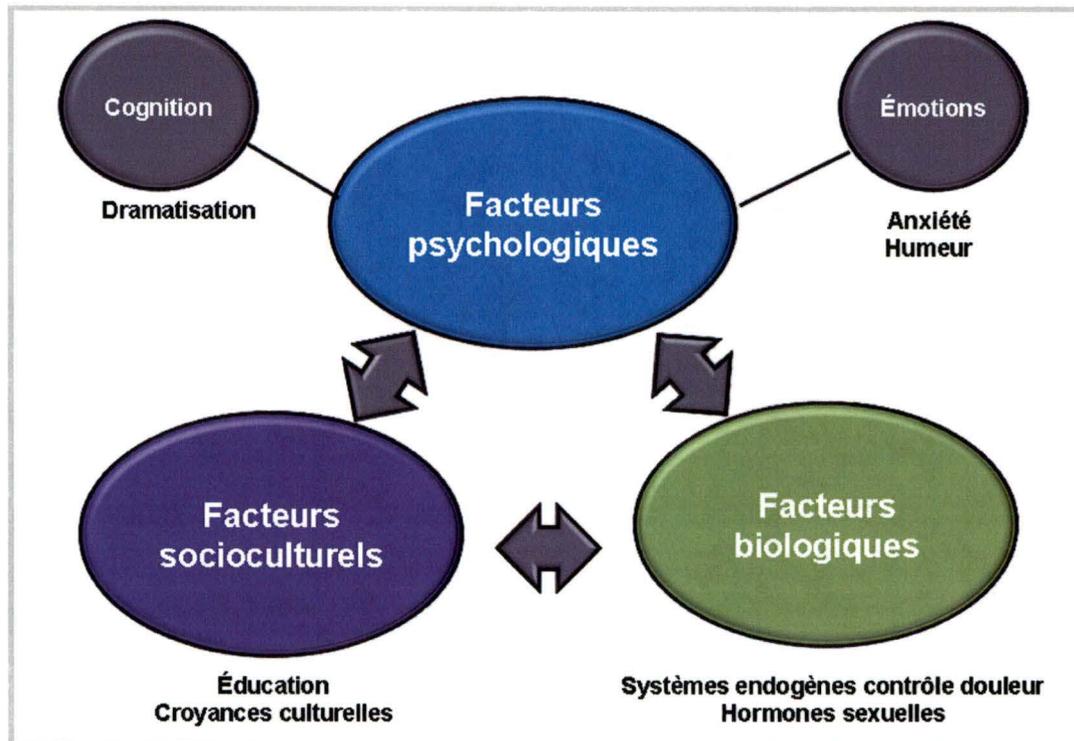
D) Douleur fonctionnelle. La douleur fonctionnelle est un type de douleur neurogène. Elle s'explique par une dysfonction du système nerveux central qui active des systèmes excitateurs qui vont potentialiser la douleur ou encore bloquer les systèmes endogènes de contrôle de la douleur (Marchand, 2005b). À titre d'exemple, la

sensibilisation centrale consiste en une dysfonction du système nerveux central. En effet, ses mécanismes reposent sur le recrutement répété des fibres C à la suite d'une blessure, ce qui par conséquent, provoque une cascade d'événements au niveau spinal qui auront pour effet de sensibiliser les neurones de projections dans les cornes postérieures de la moelle (Marchand, 2005b). Ainsi, la fibromyalgie est un bel exemple de douleur fonctionnelle, où les possibilités d'une sensibilisation centrale (Li, Simone et Larson, 1999) ainsi qu'un déficit des CIDN (Julien *et al.*, 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997) sont suggérées.

1.2.1.5. Apparition et maintien de la douleur chronique

Comme il a été mentionné précédemment, la douleur chronique représente un véritable problème pour les personnes qui en sont atteintes (Besson, 1992). Malgré les connaissances naissantes dans le domaine de la douleur, l'origine de certaines pathologies demeurent encore inconnue. Néanmoins, plusieurs facteurs semblent influencer l'apparition et le maintien de la douleur chronique. D'ailleurs, Chapman et ses collègues (1999) proposent un modèle où ils regroupent les différents facteurs en trois catégories, soit les facteurs psychologiques, socioculturels et biologiques. Ce modèle est présenté à la Figure 6.

Figure 6. Facteurs influençant l'apparition et le maintien de la douleur chronique



Tirée, traduite et adaptée de : Chapman, C.R, Nakamura, Y. and Flores, L.Y. (1999). In Gatchel, Rj. And Turk, D.C. (dir.), *Psychosocial factors in pain* (p.43). New York : The Guilford Press.

A) *Facteurs psychologiques*. La douleur est une perception et son interprétation est influencée par les expériences passées et les émotions du sujet (Price, 1999). En ce sens, certaines études proposent l'existence d'une relation entre l'humeur, telle la dépression et la douleur chronique (Garcia-Cebrian, Gandhi, Demyttenaere et Peveler, 2006). La pensée catastrophique est également une caractéristique retrouvée chez les personnes atteintes de douleur chronique. Ainsi, il est reconnu que la tendance à dramatiser face à la douleur peut augmenter la perception de cette dernière, en influençant également l'incapacité fonctionnelle associée à la douleur (Sullivan *et al.*, 1998) et ainsi favoriser son maintien.

B) Facteurs socioculturels. Le milieu social et culturel est un autre facteur qui influence l'apparition et le maintien de la douleur. Flor et Hermann (2004) suggèrent que l'entourage favorise la manifestation d'une douleur chronique en conséquence aux attitudes et aux réactions douloureuses observées depuis l'enfance. D'ailleurs, il est supporté que l'éducation joue un rôle primordial dans la prédisposition à la douleur chronique (Ceranoglu et Stern, 2006). Par exemple, un enfant qui voit un parent lui porter une attention particulière lorsqu'il se blesse, est plus à risque de développer une sensibilisation de la douleur (Fearon, McGrath et Achat, 1996). La diversité culturelle rend donc ce sujet fort complexe et ces facteurs peuvent, à eux seuls, constituer l'objet de plusieurs recherches.

C) Facteurs biologiques. Les caractéristiques physiologiques jouent également un rôle très important dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique. Certains chercheurs soutiennent une prédisposition génétique à la douleur chronique (Buskila, Sarzi-Puttini et Ablin, 2007; Gjerstad, 2007), tandis que d'autres proposent un déficit des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur chez des populations de douleur chronique, tels les fibromyalgiques (Julien *et al.*, 2005). Des facteurs biologiques, tels les hormones sexuelles, peuvent également avoir un rôle à jouer dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique. En ce sens, la forte prévalence féminine dans la douleur chronique (Moulin *et al.*, 2002) suggère l'implication des hormones sexuelles dans ce phénomène.

1.2.1.6. Différences entre les hommes et les femmes

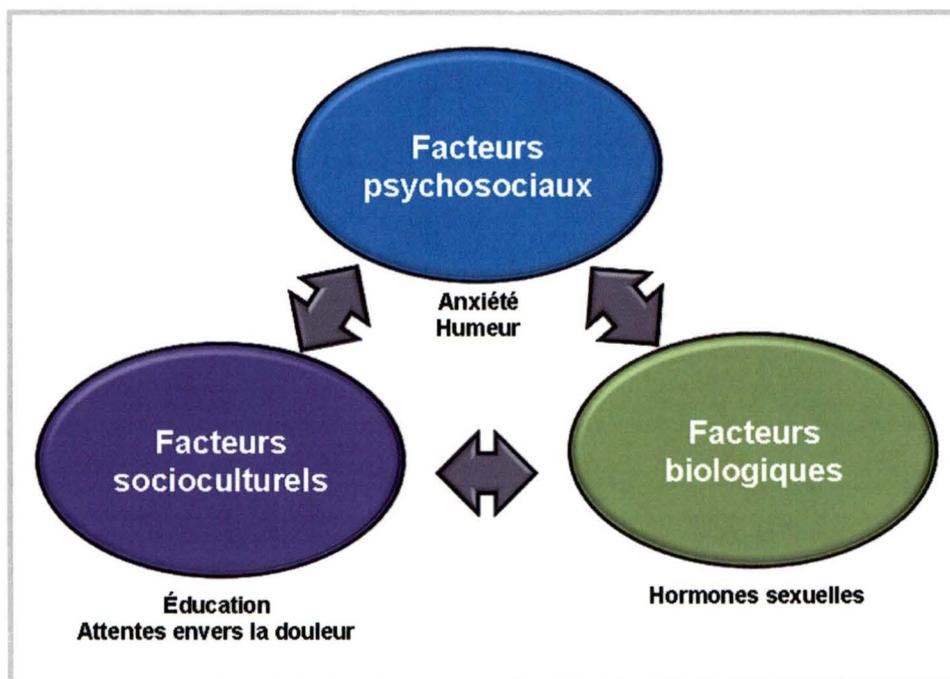
L'importance des différences selon le sexe ne peut passer sous silence dans la compréhension des mécanismes neurophysiologiques qui régissent la douleur et son traitement (Marchand, 2005b). D'ailleurs, un bon nombre d'études rapportent que les femmes perçoivent la douleur clinique de façon plus intense et plus prolongée que les hommes (Robinson, Riley, Brown et Gremillon, 1998). De plus, en ce qui concerne la douleur chronique, les statistiques démontrent clairement que la population féminine

en est plus affectée (Moulin *et al.*, 2002; Farooqi et Gibson, 1998; Carmona *et al.*, 2001; Senna *et al.*, 2004; Blyth *et al.*, 2001; Lindell *et al.*, 2000).

Le même phénomène est observé pour la douleur expérimentale. Plusieurs études expérimentales ont indiqué que les seuils de douleur étaient plus bas chez les femmes que chez les hommes (Ellermeier et Westphal, 1995; Feine, Bushnell, Miron et Duncan, 1991; Lautenbacher et Rollman, 1993; Maixner et Humphrey, 1993). Ces études ont utilisé divers stimuli douloureux (thermique, ischémique, électrique) et ont démontré des seuils de douleur généralement plus bas chez les femmes par rapport aux hommes, ce qui suggère que les femmes sont plus sensibles à la douleur que les hommes.

En ce sens, Fillingim (2000) a proposé que de nombreux facteurs biologiques, socioculturels et psychosociaux pouvaient expliquer la différence au niveau de la perception de la douleur entre les hommes et les femmes. Ces facteurs, présentés à la Figure 7, ont trait à l'éducation, à l'anxiété ou encore à l'humeur. Ils diffèrent d'une personne à une autre et cette différence est surtout notable entre les deux sexes. Encore une fois, la plus grande prévalence féminine dans les problèmes de douleur chronique a su susciter l'intérêt de nombreux chercheurs en ce qui concerne le rôle des hormones sexuelles dans la douleur, autant chez l'animal (Dawson-Basoa et Gintzler, 1996; Gaumont, Arsenault et Marchand, 2002; Gaumont, Arsenault et Marchand, 2005; Kuba *et al.*, 2005) que chez l'humain (Riley *et al.*, 1999; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008). Ainsi, cette différence physiologique entre les hommes et les femmes pourraient expliquer partiellement cette différence de la perception de la douleur observée entre les deux sexes.

Figure 7. Modèle biopsychosocial pouvant expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur



Tirée, traduite et adaptée de Fillingim, R.B. (2000). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Current review of pain*, 4(1), 24-30

En somme, le premier concept clé présenté, c'est-à-dire le phénomène de la douleur, repose sur la complexité des mécanismes de la douleur. Avant même d'être interprété, le message nociceptif est modulé à différents niveaux. Ainsi, la douleur peut être diminuée grâce à des mécanismes endogènes qui offrent une protection contre la douleur, notamment, les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN). La douleur est également une expérience multifactorielle, ce qui la rend unique à chacun. D'une façon plus schématisée, il est possible de voir le phénomène de la douleur à l'aide de quatre composantes dites nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et cognitivo-comportementale. De plus, la douleur peut être classifiée en différents types soit la douleur nociceptive, inflammatoire, neurogène et fonctionnelle. Ainsi, il devient plus aisé de classifier les différentes douleurs et d'offrir un traitement plus approprié à chacun. Pour renforcer sa complexité, plusieurs facteurs psychologiques, socioculturels et biologiques peuvent influencer l'apparition

et la persistance de la douleur. Parmi ces facteurs, on retrouve les hormones sexuelles, qui en plus de jouer un rôle dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique, peuvent expliquer les différences au niveau de la perception de la douleur entre les hommes et les femmes. Ce facteur biologique mérite davantage d'attention.

1.2.3. Hormones sexuelles

Afin de permettre une compréhension adéquate du rôle des hormones sexuelles dans la douleur, la physiologie du système endocrinien, les différentes hormones ainsi que leurs rôles généraux seront discutés. De plus, la régulation du cycle ovarien sera présentée afin d'illustrer son fonctionnement et les variations des différentes hormones.

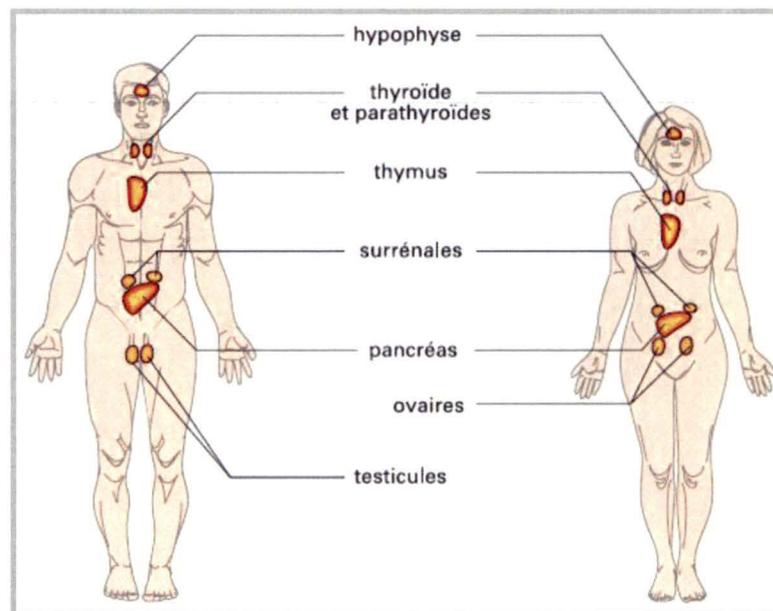
1.2.3.1. Physiologie du système endocrinien

Le corps humain est un système fort complexe qui met en relation plusieurs organes qui doivent travailler en synergie pour assurer son bon fonctionnement. Le système endocrinien constitue un des deux grands systèmes de communication de l'organisme, l'autre étant le système nerveux (Bartolami, 2007).

Si le système endocrinien peut exécuter ses fonctions adéquatement, c'est en partie grâce à l'ensemble de cellules glandulaires qui le composent. Il est possible de retrouver ces cellules sous deux formes distinctes de rassemblements. Dans un premier ordre, elles peuvent s'amalgamer pour former de véritables organes endocrines, telles les surrénales, elles sont alors appelées les glandes strictement endocrines. Parmi les glandes strictement endocrines, l'on retrouve l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, le corps pinéal et le thymus (Marieb, 2005). Dans un second ordre, il existe des cellules glandulaires qui ne forment pas, elles-mêmes, des organes à proprement parler, mais qui sont localisées dans des organes de composition hétérogène exerçant d'autres fonctions

(Heinen, 2006). On les appelle les « glandes mixtes ». Parmi ces dernières, on retrouve des cellules qui produisent les hormones sexuelles dans les ovaires et les testicules (Heinen, 2006). Ce sont ces mêmes cellules glandulaires qui sont responsables de la synthèse et de la libération des messagers chimiques, c'est-à-dire les hormones. Une fois sécrétées et libérées, les hormones sont véhiculées par le sang jusqu'aux cellules sur lesquelles elles agissent (Barsolami, 2007), c'est-à-dire les cellules cibles. Par contre, ce parcours est loin d'être si simple puisque la sécrétion et la libération d'hormones sont modulées par divers facteurs et ce, à plusieurs niveaux. L'hypothalamus fait partie d'une catégorie particulière, puisqu'il remplit à la fois des fonctions nerveuses et libère des hormones, si bien qu'on peut le considérer comme un organe neuroendocrinien (Marieb, 2005). Pour permettre une meilleure compréhension et une visualisation anatomique, les localisations des diverses glandes endocrines sont présentées à la Figure 8.

Figure 8. Glandes endocrines



Tirée de Falcy, M., Mur, J.M., Pillière, F. et Dornier, G. (2000). Le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Institut national de recherche scientifique, ED 5008, 1-4.

Il existe plusieurs interrelations entre les diverses glandes endocrines et leurs hormones. Par exemple, une même glande endocrine peut sécréter plusieurs hormones, de même qu'une hormone donnée peut avoir des effets différents sur différentes cellules cibles. De plus, un processus physiologique peut être contrôlé par plusieurs hormones et il est fréquent que différentes structures endocrines agissent les unes sur les autres afin de moduler leurs fonctionnements (Barsolami, 2007). Dans les prochains paragraphes, les structures endocriniennes responsables de la production des hormones sexuelles ainsi que l'hypothalamus et l'hypophyse seront abordés, étant donné leurs rôles capitaux dans le cycle hormonal.

A) Hypothalamus. L'hypothalamus est une aire du cerveau qui a pour rôle d'orchestrer les liens entre le système nerveux et le système endocrinien. On le considère ainsi comme un organe neuroendocrinien. L'hypothalamus opère différentes fonctions et il est possible de les séparer en trois; neurométabolique, neurohypophysaire et neuro-endocrinienne (Heinen, 2006). La fonction neurométabolique est, entre autre, responsable de la satiété, des sécrétions glandulaires et du système cardiovasculaire. La fonction neurohypophysaire, comme son nom l'indique, se résume en l'action de l'hypothalamus sur la neurohypophyse, ce qui induit une libération d'hormones. Parmi ces hormones, il y a l'hormone anti-diurétique (ADH) qui agit au niveau du rein pour modifier le volume sanguin. Enfin, l'hypothalamus possède une fonction neuroendocrinienne. Cette fonction lui permet de moduler la sécrétion et la libération de diverses hormones via la relâche de neurohormones qui agissent sur plusieurs organes, dont l'hypophyse. On retrouve cette fois, parmi ces hormones, la gonadolibérine (GnRH) qui possède un rôle important dans la régulation du cycle menstruel.

B) Hypophyse. D'un point de vue anatomique, l'hypophyse peut être divisée en deux portions distinctes, soit l'adénohypophyse et la neurohypophyse. À elles deux, elles libèrent plus de neuf hormones importantes. L'hypophyse, anciennement appelée glande pituitaire, est souvent désignée comme la glande maîtresse qui agit sur les

autres glandes endocrines. Par contre, la production d'hormones de la neurohypophyse est contrôlée par les neurohormones issues de l'hypothalamus (Heinen, 2006). Par conséquent, la neurohypophyse est davantage un site de stockage qu'une glande endocrine (Marieb, 2005). Ceci est dû au fait que cette portion de l'hypophyse contient le prolongement des neurones hypothalamiques et elle est responsable de la libération de neurohormones qu'elle reçoit, préfabriquées, de l'hypothalamus (Marieb, 2005). Contrairement à la neurohypophyse, l'adénohypophyse produit et libère plusieurs hormones, dont les gonadotrophines, c'est-à-dire l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). Ces deux hormones régissent le fonctionnement des gonades (Marieb, 2005) et ce, autant chez la femme que chez l'homme. La FSH stimule le fonctionnement des gonades, c'est-à-dire les ovaires et les testicules et est la principale hormone hypophysaire responsable de la production d'œstrogène via les cellules de la granulosa. La LH favorise, quant à elle, la production de progestérone et d'androgènes. C'est alors que les androgènes produits par les cellules thécales du follicule sont par la suite convertis en œstrogènes par les cellules de la granulosa si ces dernières sont adéquatement développées et expriment suffisamment de récepteurs à la FSH. Ainsi, l'hypophyse joue un rôle primordial dans la régulation des hormones sexuelles.

C) Glandes surrénales. Chaque surrénale est formée de deux glandes ayant des structures et des fonctions différentes : la corticosurrénale (ou cortex surrénal) et la médullosurrénale, dont la première est associée aux hormones sexuelles. Cette portion de la surrénale synthétise une trentaine d'hormones stéroïdes, appelées corticostéroïdes (Marieb, 2005). Parmi ces hormones, l'on y retrouve les glucocorticoïdes et les gonadocorticoïdes ou les hormones sexuelles, nos hormones d'intérêts. Les hormones sexuelles produites par le cortex surrénalien sont principalement le déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione, précurseurs de la testostérone. Il est à considérer que la quantité d'hormones sexuelles fabriquée par le cortex surrénal est négligeable comparativement à celle que produisent les

gonades à la fin de la puberté et à l'âge adulte (Marieb, 2005). En ce qui concerne la régulation des hormones sexuelles du cortex surrénal, elle paraît encore ambiguë.

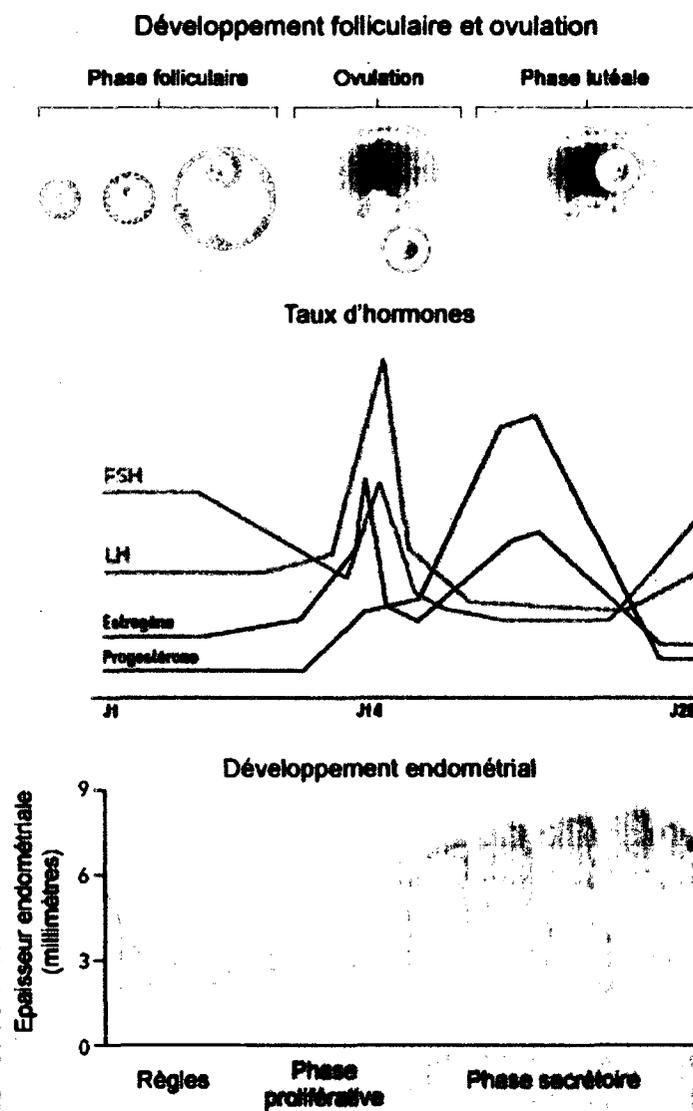
D) Gonades. Les gonades retrouvées chez l'homme sont les testicules et celles retrouvées chez la femme sont les ovaires. Les ovaires synthétisent l'œstrogène et la progestérone, tandis que les testicules produisent la testostérone. La libération des hormones gonadiques, c'est-à-dire la testostérone, l'œstrogène et la progestérone, est régie par les gonadotrophines (FSH et LH) (Marieb, 2005) qui sont produites et sécrétées par l'adénohypophyse.

En résumé, notre intérêt repose particulièrement sur les surrénales ainsi que sur les gonades, lieux de production des hormones sexuelles. Par contre, les autres glandes endocrines doivent être considérées, dans l'optique où la sécrétion de leurs hormones possède un impact sur la régulation de la production des hormones sexuelles. En ce sens, l'interaction des différentes hormones abordées est bien démontrée dans la régulation du cycle ovarien.

1.2.3.2. Cycle ovarien

Chez la femme, le mécanisme des sécrétions hormonales sexuelles est de nature cyclique. Le terme « cycle menstruel » désigne les modifications qui surviennent dans l'utérus et il est possible de distinguer trois phases, soit menstruelle, proliférative et sécrétoire (Campbell, 1995). Un cycle menstruel dit régulier se déroule sur une période de 28 jours, où par convention, le premier jour correspond au début de la menstruation. Le cycle ovarien fonctionne parallèlement au cycle menstruel et il se divise également en trois phases, soit folliculaire, ovulatoire et lutéale (Campbell, 1995). Les ovaires étant le principal lieu de production des hormones sexuelles (Marieb, 2005), chacune des phases du cycle ovarien sera discutée en détail. La Figure 9 résume, de façon schématisée, le déroulement de ce cycle chez la femme.

Figure 9. Cycles menstruel et ovarien



Tirée de Laboratoire Serono. (2005). Fertility. *Anomalies ovulatoires*. Document téléaccessible à l'adresse URL : <<http://fertility.com>>

A) *Phase folliculaire*. Le cycle ovarien débute par la phase folliculaire. Pendant cette phase, l'adénohypophyse sécrète des quantités relativement faibles de FSH et de LH, en réponse à la stimulation exercée par la GnRH en provenance de l'hypothalamus. Lors des premiers jours du cycle, les cellules folliculaires immatures de l'ovaire

possèdent des récepteurs pour la FSH et non pour la LH. La FSH a pour rôle de stimuler la croissance des follicules, qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'œstrogène (Campbell, 1995). C'est au cours de la phase folliculaire que les taux d'œstrogène et de progestérone sont à leur plus bas.

B) Phase ovulatoire. La deuxième phase du cycle ovarien se nomme ovulatoire. À ce stade, la sécrétion d'œstrogène par le follicule en croissance augmente fortement, ce qui a pour effet de modifier brutalement et de façon radicale les proportions existant entre les différentes hormones (Campbell, 1995). En effet, de forts taux d'œstrogène stimulent la sécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus, ce qui a pour effet d'augmenter la sécrétion de FSH et de LH. De plus, l'apparition de récepteurs à la LH sur les follicules fait en sorte que ces derniers deviennent sensibles à la LH. Le follicule continue de sécréter, de façon croissante de l'œstrogène, ce qui stimule la sécrétion de LH et entraîne la maturation finale du follicule et ainsi l'ovulation (Campbell, 1995). C'est au cours de la phase ovulatoire que les taux d'œstrogène sont à leur plus haut niveau.

C) Phase lutéale. La phase lutéale est la dernière phase du cycle ovarien. Après l'ovulation, la LH stimule la transformation du tissu folliculaire en corps jaune (Campbell, 1995). Au cours de la phase lutéale, la LH exerce une stimulation continue du corps jaune, qui sécrète toujours de l'œstrogène, mais surtout une autre hormone sexuelle, la progestérone. Suite à l'accroissement et à la combinaison de ces deux hormones, une rétro-inhibition est exercée sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse, ce qui par conséquent, diminue la sécrétion de FSH et LH. C'est à ce moment que les plus forts niveaux de progestérone sont atteints. La croissance du corps jaune nécessite la présence de LH et la diminution des concentrations de LH entraîne la dégénération du corps jaune. Ainsi, les concentrations d'œstrogène et de progestérone chutent vers la fin de la phase lutéale et la rétro-inhibition causée par ces deux hormones est cessée. L'adénohypophyse recommence alors à sécréter de la FSH et la phase folliculaire du prochain cycle est amorcée (Campbell, 1995).

D) *Niveaux standards des hormones sexuelles.* Au cours des trois phases du cycle ovarien, les niveaux sanguins de l'œstrogène et de la progestérone varient. Selon les laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) (2007), au début de la phase folliculaire (jours 1 à 3), l'œstrogène et la progestérone sont à leurs plus bas niveaux, en atteignant respectivement les 69 à 905 et 500 à 4 500 pico moles par litre. Au cours de la phase ovulatoire (jours 12 à 14), l'œstrogène atteint ses plus hauts niveaux, c'est-à-dire entre 130 et 2095 pico moles par litre et retourne à des niveaux plus bas au cours de la phase lutéale (20 à 22 jours) en atteignant de 82 à 940 pico moles par litre. Durant la phase ovulatoire, la progestérone atteint des niveaux se situant entre 500 et 4 500 pico moles par litre et ses niveaux augmentent lors de la phase lutéale, pour atteindre les 10 600 à 81 300 pico moles par litre. Par contre, le niveau sanguin de testostérone demeure sensiblement le même tout au cours du cycle menstruel, atteignant des taux entre 0 et 58 pico moles par litre. Chez les femmes prenant des anovulants, les taux de testostérone peuvent être diminués de moitié. Le Tableau 1 résume bien les niveaux sanguins des hormones sexuelles lors des trois différentes phases du cycle ovarien chez la femme.

Tableau 2. Niveaux sanguins des principales hormones sexuelles lors des trois différentes phases du cycle menstruel

Hormones	Niveaux sanguins (pmol/L)		
	Phase menstruelle	Phase ovulatoire	Phase lutéale
Œstrogène	69 - 905	130 – 2 095	82 – 940
Progestérone	500 – 4 500		10 600 – 81 300
Testostérone	0 - 58		

Tiré et adapté des Laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. (2007). *Les analyses hématologiques*. Documents téléaccessibles à l'adresse URL : <http://www.lab.chus.qc.ca/>

Ainsi, les hormones sexuelles sont des facteurs biologiques qui peuvent influencer l'apparition et le maintien de la douleur chronique. Cette hypothèse peut être

soutenue par le fait que plusieurs études suggèrent une variation de la perception douloureuse à travers le cycle menstruel (Riley *et al.*, 1999) et qu'une majorité féminine est atteinte de douleur chronique (Moulin *et al.*, 2002). La fibromyalgie mérite une attention particulière, puisqu'il s'agit d'un syndrome de douleur chronique où la prédominance féminine est très frappante.

1.2.4. Fibromyalgie

1.2.4.1. Historique et définition

Le concept de la fibromyalgie a été défini pour la première fois au courant des années 1920. Par contre, ce n'est qu'au cours des années 1950 que Graham (1953) établit le concept moderne de ce trouble de douleur chronique. La fibromyalgie se définit comme étant un syndrome de douleur chronique caractérisé par de la douleur diffuse et une sensibilité généralisée (Wolfe *et al.*, 1990). Ce n'est qu'en 1990 que l'American College of Rheumatology (Wolfe *et al.*, 1990) établit les critères suivants pour le diagnostic de fibromyalgie : une histoire de douleur diffuse et une sensibilité positive à la palpation digitale d'au moins 11 sur 18 points de sensibilité spécifiques. La palpation digitale consiste à exercer une pression maximale de quatre kilogrammes par centimètre carré sur les points douloureux. Cette pression peut être effectuée à l'aide d'un algomètre, mais en clinique, le pouce est fréquemment utilisé et l'examineur appuie jusqu'au blanchiment de la pulpe de son ongle. L'association d'une douleur diffuse à au moins 11 points douloureux a permis de reconnaître la fibromyalgie avec une sensibilité de 88,4% et une spécificité de 81,1% (Boutet, 2007).

1.2.4.2. Épidémiologie

Il est rapporté que les femmes sont plus à risque de souffrir de désordres reliés au stress et à la douleur chronique, tels la fibromyalgie, les douleurs encourues par

l'ostéoporose et la douleur musculo-squelettique (Wolfe, Ross, Anderson et Russell, 1995; Rollman et Lautenbacher, 2001; Ho, Lau, Woo, Sham, Chan, Lee et Leung, 1999). À titre d'exemple, au Canada la fibromyalgie touche plus de 2% de la population (McNally *et al.*, 2006). La prévalence de la fibromyalgie est évaluée à 2% dans la population adulte américaine et à 1,3% en Europe, avec une grande prédominance féminine, soit plus de 90% des cas (Anderberg *et al.*, 1998). Fait intéressant, Unruh (1996) précise que plusieurs conditions de douleur persistantes, comme par exemple la fibromyalgie ou les douleurs temporomandibulaires, sont plus fréquemment diagnostiquées chez les femmes, mais seulement après la maturation des gonades. Ce qui soutient encore plus étroitement l'implication potentielle des hormones sexuelles dans les douleurs chroniques en général et plus particulièrement chez les fibromyalgiques.

1.2.4.3. Symptomatologie

Boutet (2007) décrit la symptomatologie de la fibromyalgie comme étant assez univoque, c'est-à-dire dominée par des douleurs musculaires diffuses accompagnées d'une fatigue souvent intense et de troubles du sommeil, dans un contexte d'anxiété et de dépression. La fibromyalgie peut également s'accompagner de comorbidités comme des maux de tête, de fortes migraines ou des troubles gastro-intestinaux (Wolfe *et al.*, 1990). D'autres symptômes moins courants, mais tout de même communs, peuvent survenir, tels des douleurs pelviennes, de la dystonie temporomandibulaire et des troubles cognitifs (Boutet, 2007). Contrastant avec cette riche symptomatologie fonctionnelle, l'examen physique est pauvre et ne met en évidence aucune anomalie articulaire, musculaire, ni neurologique, hormis la douleur provoquée par la pression modérée de certaines zones corporelles (Boutet, 2007), c'est-à-dire les points de sensibilité. Malgré ce grand nombre de symptômes, un problème perdure : quelles sont les causes d'apparition et de maintien de la fibromyalgie?

1.2.4.4. Hypothèses étiologiques

Quoique bientôt 20 années se soient écoulées depuis l'établissement des critères de fibromyalgie par l'American College of Rheumatology, aucun consensus n'existe sur la cause de ce syndrome, son traitement et certains s'interrogent même à savoir s'il mérite la considération d'une entité clinique distincte (Cohen, 1999; Hadler, 2003). Par contre, plusieurs chercheurs s'intéressent à l'étiologie de la fibromyalgie et de plus en plus d'hypothèses prennent naissance. Parmi les principales hypothèses, on retrouve une sensibilisation centrale, des anomalies au niveau des mécanismes descendants d'inhibition de la douleur, au niveau des neurotransmetteurs et au niveau neurohumoral, ainsi que des conditions de comorbidité d'ordre psychologique (Abeles, Pillinger, Solitar et Abeles, 2007). Le Tableau 3 présente un résumé de ces hypothèses.

Tableau 3. Physiopathologie de la fibromyalgie : mécanismes potentiels

Mécanismes	Description
Sensibilisation centrale	Amplification de la douleur dans la moelle épinière via une activité spontanée des nerfs et une augmentation des réponses face au stimulus
Déficit des CIDN	Déficit des voies bulbo-spinales qui normalement inhibent la signalisation de la douleur
Anormalités des neurotransmetteurs	Diminution de la sérotonine au niveau du système nerveux central qui mène à une signalisation aberrante de la douleur Diminution de la transmission dopaminergique au cerveau
Anormalités neuro-humorales	Dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien incluant les variations de cortisol
Conditions de comorbidités psychologiques	Présence marquée de conditions de comorbidité d'ordre psychologique comme la dépression, l'anxiété, le syndrome de stress post-traumatique et la somatisation

Tiré, traduit et adapté de Abeles, A.M., Pillinger, M.H., Solitar, B.M. et Abeles, M. (2007). Narrative review : the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 146(10), 726-35.

A) Sensibilisation centrale. Dès 1944, Elliott propose la possibilité que la douleur périphérique normale soit amplifiée par un dysfonctionnement du système nerveux, en impliquant la moelle épinière ainsi que le thalamus. Une cinquantaine d'années plus tard, Yunus (1992c) affirme que la pathophysiologie de la fibromyalgie serait probablement due à des mécanismes centraux aberrants de la douleur, puisque aucune anomalie périphérique n'a été trouvée. Par contre, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que Li et ses collègues (1999) apportent réellement la possibilité d'une sensibilisation centrale, via l'activité spontanée des nerfs et une augmentation des réponses aux stimuli dans la moelle épinière. Reste que les anomalies spécifiques menant à l'amplification ne sont toujours pas entièrement élucidées.

B) Déficit des CIDN. Il existe maintes évidences suggérant une inhibition inadéquate de la douleur chez les personnes atteintes de fibromyalgie (Julien *et al.*, 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997). Deux de ces études (Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997) ont démontré qu'une procédure douloureuse intense entraînait une diminution de la douleur chez les sujets sains et non chez les fibromyalgiques. Plus près de nous, Nancy Julien et son équipe (2005) se sont intéressées à mesurer l'efficacité des CIDN chez les fibromyalgiques à l'aide de la sommation spatiale. Cette procédure douloureuse, développée par Marchand et Arsenault (2002), permet d'activer les CIDN. Elle consiste en l'immersion progressive du bras dans l'eau froide. L'immersion est faite en deux directions, soit une session ascendante (doigts, coude, bras, épaule) et une session descendante (épaule, bras, coude, doigts). Julien et ses collaborateurs (2005) ont ainsi comparé le fonctionnement des CIDN chez des fibromyalgiques (douleur diffuse), chez des lombalgiques (douleur localisée) et chez des sujets sains. Ils ont démontré que seuls les fibromyalgiques présentaient un déficit de ces mécanismes. Par contre, les raisons pour lesquelles les CIDN sont déficitaires n'ont pu être clairement établies dans le cadre de l'étude.

C) Anormalité des neurotransmetteurs. Un neurotransmetteur est une substance chimique libérée par les neurones et qui, en se liant aux récepteurs des neurones postganglionnaires ou des cellules effectrices, stimule ou inhibe ces cellules (Marieb, 2005). Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués, de près ou de loin, dans la douleur. Parmi ces neurotransmetteurs, certains jouent principalement un rôle excitateur comme la substance P ou le glutamate, tandis que d'autres sont impliqués dans les mécanismes inhibiteurs descendants telles la sérotonine et la dopamine (Marcus, 1995). Or, des anormalités au niveau de ces neurotransmetteurs ont été retrouvées chez les fibromyalgiques.

La sérotonine est un neurotransmetteur dérivé du tryptophane qui est largement distribué dans le système nerveux et qui possède des effets inhibiteurs dans le trajet de la douleur (Abeles *et al.*, 2007). Afin de tenter d'élucider les causes de la douleur des personnes fibromyalgiques, plusieurs études se sont attardées à leurs niveaux de sérotonine. Plusieurs études se sont concentrées sur les niveaux de sérotonine dans le sérum (Hrycaj, Stratz et Müller, 1993; Wolfe, Russell, Vipraio, Ross et Anderson, 1997; Yunus, 1992a), tandis que d'autres se sont intéressées aux niveaux de sérotonine dans le système nerveux central (Houvenager, Forzy, Leloire, Gallois, Hary, Hautecoeur, Convain, Henniaux, Vincent et Dhondt, 1990; Russell, Vaeroy, Javors et Nyberg, 1992). Cependant, les résultats de toutes ces études se contredisent et aucune conclusion unidirectionnelle n'est établie. À titre d'exemple, l'étude de Russell (1992) ne révèle aucune différence significative dans les niveaux de sérotonine dans les fluides cérébrospinaux entre les femmes fibromyalgiques et les sujets sains, tandis que celle d'Houvenager (1990) démontre des niveaux significativement plus bas chez les fibromyalgiques.

Une revue de Wood (2004) s'est intéressée au système dopaminergique mésolimbique, qui est possiblement impliqué dans la perception de douleur. Cette revue rapporte que dans les modèles animaux, le stress aigu active les neurones dopaminergiques mésolimbiques, ce qui induit une analgésie. Ainsi, une diminution

de la transmission dopaminergique au niveau du système nerveux central pourrait mener à de la douleur chronique. Jusqu'à tout récemment, les mécanismes impliqués n'étaient qu'hypothétiques, mais une étude récente de Wood (2007) démontre pour la première fois, que les personnes atteintes de fibromyalgie présentent une réponse dopaminergique anormale à la douleur. À l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP), l'équipe de Wood a démontré que suite à une douleur expérimentale tonique (persistante), les sujets sains libèrent de la dopamine au niveau du noyau basal, ce qui n'est pas le cas chez les fibromyalgiques. D'ailleurs, une étude récente de Potvin et ses collaborateurs vient de confirmer que des polymorphismes génétiques des récepteurs dopaminergiques DRD3 jouent un rôle dans l'efficacité des CIDN chez les sujets sains et chez les fibromyalgiques (Potvin, Larouche, Normand, Barcellos de Souza, Grignon et Marchand, 2008), ce qui suggère également une anomalie au niveau du système dopaminergique chez les fibromyalgiques.

D) Anormalité neuro-humorale. L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien joue un rôle central dans la réponse physiologique au stress (Crofford, 2002). De plus, le stress est un facteur psychologique ayant un rôle dans le maintien et l'apparition de douleur chronique (Chapman *et al.*, 1999). Ceci suggère qu'un dysfonctionnement au niveau de cet axe peut entraîner des troubles de douleur chronique. Des études ont démontré une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien chez les fibromyalgiques, par des niveaux élevés de cortisol (Crofford, Pillemer, Kalogeras, Cash, Michelson, Kling, Sternberg, Gold, Chrousos et Wilder, 1994; Ferraccioli, Cavalieri, Salaffi, Fontana, Scita, Nolli et Maestri, 1990) et une sécrétion écourtée de cortisol en réponse au stress (Crofford, 1994; Griep, Boersma et de Kloet, 1993; Griep, Boersma, Lentjes, Prins, van der Korst et de Kloet, 1998). Par contre, ces découvertes ne sont pas spécifiques aux fibromyalgiques, puisqu'elles ont également été retrouvées chez des personnes dépressives (Carroll, Feinberg, Greden, Tarika, Albala, Haskett, Jame, Kronfol, Lohr, Steiner, de Vigne et Young, 1981) et des victimes d'abus (Heim, Newport, Heit, Graham, Wilcox, Bonsall, Miller et Nemeroff, 2000).

E) Comorbidité(s) d'ordre psychologique. Les personnes souffrant de fibromyalgie ont une incidence élevée de conditions de comorbidité d'ordre psychologique. Plusieurs études suggèrent que ces psychopathologies jouent un rôle chez certains fibromyalgiques (Giescke, Williams, Harris, Cupps, Tian, Tian, Gracely et Clauw, 2003) en contribuant au développement ou à la persistance des symptômes. Les conditions de comorbidité les plus souvent rencontrées sont la dépression (Bair, Robinson, Katon et Kroenke, 2003), l'anxiété et la somatisation (Clauw et Crofford, 2003) ainsi que le syndrome du stress post-traumatique (Cohen, Neumann, Haiman, Matar, Press et Buskila, 2002; Sherman, Turk et Okifuji, 2000). Par contre, plusieurs questionnements demeurent, à savoir si certaines de ces conditions sont des facteurs de risque au développement de la fibromyalgie, ou des conséquences de ce syndrome.

L'étude de la pathophysiologie de la fibromyalgie présente un lot de défis. Plusieurs hypothèses, inter-reliées les unes et les autres, tentent d'expliquer l'origine de ce trouble de douleur chronique. Ce grand nombre d'hypothèses peut également être expliqué par l'hétérogénéité de la manifestation clinique des fibromyalgiques. Cette hétérogénéité supporte d'ailleurs l'existence de sous-groupes de personnes atteintes de fibromyalgie (Barcellos de Souza, Goffaux, Julien, Charest et Marchand, 2007; Giesecke, Williams, Harris, Cupps, Tian, Tian, Gracely et Clauw, 2003). Néanmoins, parmi toutes ces étiologies possibles, l'une demeure à la base de la question de recherche de ce présent projet : un déficit des CIDN. Quelles sont les raisons pour lesquelles les CIDN sont déficitaires chez les fibromyalgiques? En ce sens, l'étude de l'interaction entre les hormones sexuelles et les CIDN pourrait être forte utile dans cette réponse.

1.2.5. Rôle des hormones sexuelles dans la douleur chronique

1.2.5.1. Rôles des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur

Dans la culture populaire, les hormones sexuelles sont surtout reconnues pour leur rôle dans la différenciation sexuelle. Par contre, en plus d'avoir des effets sur les organes génitaux et sur le caractère sexuel secondaire, elles exercent également des actions métaboliques et des actions au niveau du cerveau (Marieb, 2005). En effet, il a déjà été établi que les récepteurs pour les hormones sexuelles ont une large distribution dans le système nerveux central (Aloisi, 2000a; Amandusson, Hallbeck et Hermanson, 1999 ; Smith, 1994). Les hormones sexuelles peuvent ainsi moduler le système nerveux, incluant les voies de transmission de la douleur et les systèmes endogènes de contrôle de la douleur.

A) Études animales. À ce jour, bon nombre d'études animales ont tenté d'élucider le rôle des différentes hormones sexuelles dans la douleur (Dawson-Basoa et Gintzler, 1996; Frye et Seliga, 2001; Gaumont *et al.*, 2002; Gaumont *et al.*, 2005; Kuba, Kemen et Quinones-Jenab, 2005), mais il en va tout autrement chez l'humain, où il est difficile d'en étudier les mécanismes impliqués. Ainsi, une seule étude a été recensée (Smith, Stohler, Nichols, Bueller, Koeppe et Zubieta, 2006).

Dans un premier temps, les chercheurs se sont attardés au rôle de la testostérone dans la douleur. Un consensus semble être obtenu dans les modèles animaux, à savoir que la testostérone joue un rôle protecteur contre la douleur (Frye et Seliga, 2001; Gaumont *et al.*, 2002; Gaumont *et al.*, 2005). À titre d'exemple, l'équipe de Gaumont (2002) a utilisé un test de douleur tonique pour étudier la réponse douloureuse chez les rats. Ce test consiste à l'injection d'une solution de formaldéhyde dans la patte arrière de l'animal, ce qui permet d'observer différents phénomènes de nociception (Tjolsen, Berge, Hunskaar, Rosland et Hole, 1992),

notamment de la douleur aiguë, des mécanismes d'inhibition actifs (Gaumont *et al.*, 2002; Henry, Yashpal, Pitcher et Coderre, 1999) et de la douleur induite par de l'inflammation et même de la sensibilisation centrale (Tjolsen *et al.*, 1992). Ce modèle est donc tout aussi pertinent dans le cadre de la douleur aiguë que chronique. Cette équipe s'est donc intéressée à étudier les réponses douloureuses de rats mâles sains ou castrés, afin de comparer les réponses douloureuses de rats avec et sans testostérone. Les résultats démontrent que les rats mâles sains présentent moins de comportements douloureux que les rats mâles castrés, ce qui suggère un rôle protecteur de la testostérone dans la douleur.

Plusieurs études se sont également intéressées aux rôles de l'œstrogène et de la progestérone dans la douleur. Un consensus n'a cependant pu être obtenu. Certaines études suggèrent que l'œstrogène et la progestérone ont un rôle protecteur contre la douleur, comme par exemple via l'activation de mécanismes spinaux kappa opioïdiques (Dawson-Basoa et Gintzler, 1996). D'autres, plus récentes, obtiennent des résultats opposés, c'est-à-dire un effet facilitateur de la douleur, où les femelles gonadectomisées (sans progestérone et œstrogène) démontraient moins de comportements douloureux que les femelles saines (Gaumont *et al.*, 2002). Plus complexes encore, deux études suggèrent que lorsque l'œstrogène et la progestérone sont administrés individuellement, encore une fois chez des femelles gonadectomisées, l'effet observé est protecteur. Par contre, lorsque ces deux hormones sont administrées combinées, l'effet analgésique est renversé (Gaumont *et al.*, 2005; Kuba *et al.*, 2006). Afin de démontrer la contradiction qui découle des différents résultats, le Tableau 3 présente un résumé des études animales recensées à ce sujet.

Tableau 4. Études animales portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur

Hormones	Effet protecteur contre la douleur	Effet facilitateur de la douleur
Testostérone	<ul style="list-style-type: none"> • Frye et Seliga, 2001 • Gaumond <i>et al.</i>, 2002 • Gaumond <i>et al.</i>, 2005 	
Œstrogène	<ul style="list-style-type: none"> • Dawson-Basoa et Gintzler, 1996 • Gaumond <i>et al.</i>, 2005 • Kuba <i>et al.</i>, 2006 	<ul style="list-style-type: none"> • Gaumond <i>et al.</i>, 2002
Progestérone	<ul style="list-style-type: none"> • Dawson-Basoa et Gintzler, 1996 • Gaumond <i>et al.</i>, 2005 • Kuba <i>et al.</i>, 2006 	<ul style="list-style-type: none"> • Gaumond <i>et al.</i>, 2002
Œstrogène + progestérone		<ul style="list-style-type: none"> • Gaumond <i>et al.</i>, 2005 • Kuba <i>et al.</i>, 2006

Si certaines études se sont intéressées aux rôles des hormones sexuelles dans la perception de la douleur, d'autres se sont attardées à tenter d'identifier les mécanismes responsables de ces différences. Afin d'y parvenir, certaines hypothèses émergent de l'implication des mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur. Comme il a été mentionné précédemment, il a déjà été établi que les récepteurs pour les hormones sexuelles ont une large distribution dans le système nerveux central (Aloisi, 2000a; Amandusson *et al.*, 1999; Smith, 1994). Ainsi, il est possible que les hormones sexuelles aient un effet sur la modulation de la douleur.

Trois neurotransmetteurs possèdent un rôle primordial dans les mécanismes des CIDN, soit la noradrénaline, la sérotonine et les endorphines (Chitour, Dickenson et Le Bars, 1982). Or, des études proposent que les hormones sexuelles soient en mesure de modifier la production de ces neurotransmetteurs. Ainsi, une augmentation d'œstrogène pourrait entraîner une réduction de la douleur via l'augmentation de l'activité des CIDN, en amplifiant le relâchement de neurotransmetteurs telle la sérotonine (Marcus, 1995). En ce sens, une étude plus récente a démontré que l'œstrogène et la progestérone augmentent l'expression de leurs récepteurs sur les

neurones noradrénergiques au niveau du système nerveux central (Haywood *et al.*, 1999). La liaison de ces hormones sexuelles à leurs récepteurs situés sur les neurones noradrénergiques entraîne la libération de noradrénaline. Par conséquent, puisque l'efficacité des CIDN est amplifiée par une augmentation de ce neurotransmetteur, il est possible de croire que les hormones sexuelles aient une action stimulatrice sur l'efficacité des CIDN. Cependant, d'autres études vont à contre-courant. Des travaux récents réalisés dans notre laboratoire ont démontré que l'œstrogène possède un rôle facilitateur de la douleur en inhibant la mise en place des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur (Spooner, Robichaud, Carrier et Marchand, 2006).

En somme, si chez l'animal le rôle protecteur de la testostérone est clairement établi, il n'en demeure pas moins que celui de l'œstrogène et de la progestérone reste ambigu. D'autres études seront nécessaires afin de permettre une compréhension adéquate des mécanismes impliqués dans la perception et la modulation de la douleur. Également, les résultats obtenus chez l'animal ne peuvent être directement généralisés à l'humain, mais ces modèles sont nécessaires dans la quête de la compréhension et de la caractérisation de plusieurs mécanismes physiologiques. Ainsi, il existe plusieurs modèles animaux qui permettent une bonne réplique des douleurs présentes chez l'humain, telles que des modèles de douleur aiguë et chronique. De plus, plusieurs manipulations peuvent difficilement être réalisées chez l'humain, mais peuvent être effectuées chez l'animal, telles que l'injection d'hormones sexuelles ou leur suppression à l'aide de chirurgies. Néanmoins, puisque plusieurs facteurs, autres que biologiques, sont reconnus pour avoir une implication directe ou indirecte dans la douleur, les études humaines sont plus que nécessaires à la compréhension du rôle des hormones sexuelles dans la douleur.

B) Études humaines. Étudier le rôle des hormones sexuelles chez les humains est une tâche ardue, notamment puisqu'il est éthiquement difficile d'administrer des suppléments hormonaux afin d'étudier leurs effets sur la douleur. Par contre, afin de remédier à cette problématique, les chercheurs se sont attardés aux cycles menstruel

et ovarien, où les niveaux hormonaux varient de façon cyclique (Marieb, 2005). Plusieurs études se sont intéressées à vérifier la perception de la douleur des femmes saines à divers moments de leur cycle menstruel, mais seulement deux études se sont intéressées aux femmes fibromyalgiques.

La majorité des études s'étant intéressées à ce domaine de recherche porte sur des sujets sains. Dans un premier temps, deux études attirent notre attention, soit la méta-analyse de Riley (Riley, Robinson, Wise et Price, 1999) et la récente étude de Tousignant-Laflamme et Marchand (2008). La première étude (Riley *et al.*, 1999) regroupe 16 études qui ont été conduites avant 2000. L'analyse effectuée par ce groupe de recherche a permis de conclure que la douleur est la plus élevée lors de la phase folliculaire du cycle ovarien. Il faut néanmoins demeurer prudent quant aux conclusions tirées par cette méta-analyse étant donnée la comparaison de l'ensemble des études recensées est difficile, puisque plusieurs méthodologies et différents stimuli douloureux ont été utilisés. La seconde étude (Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008) s'est inspirée des stratégies recommandées par Sherman et LeResche (2006) pour mettre sur pied une méthodologie rigoureuse et reproductible. Cette étude issue de notre laboratoire s'est donc intéressée à la perception douloureuse suite à plusieurs types de stimuli douloureux, mais également à l'efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. À l'opposé de la méta-analyse, les chercheurs ont démontré que la perception de la douleur ne varie pas au cours du cycle, autant pour la douleur thermique que mécanique. S'il ne semblait pas avoir de changement au niveau de la perception douloureuse, il en était tout autrement pour l'efficacité des CIDN, qui est à son maximum lors de la phase ovulatoire. Leurs résultats suggèrent que le recrutement des CIDN serait favorisé par l'œstrogène, hormone sexuelle qui est à son plus haut niveau lors de cette phase.

Cette étude n'est pas la seule qui va à contre-courant de la méta-analyse de Riley (1999). Plusieurs autres études se sont déroulées après 2000 et vont dans une autre direction. Le Tableau 5 présente les principaux résultats en fonction de la phase du

cycle où la perception de la douleur était la plus élevée, le nombre de sujets de l'étude ainsi que le stimulus utilisé.

Tableau 5. Études portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur chez les sujets sains

Phase	Effet protecteur contre la douleur	n	Type de douleur	Stimuli
Menstruelle	Hellstrom et Lundberg, 2000	22	Expérimentale tonique	<i>Cold pressor test</i> (CPT)
	LeResche et al., 2003	35	Clinique	Douleur ressentie au moment de la rencontre
Ovulatoire	Bajaj et al., 2001	15	Expérimentale phasique	Mécanique et thermique
Lutéale	Straneva et al., 2002	27	Expérimentale tonique	Ischémique
	Tassorelli et al., 2002	40	Expérimentale phasique	Électrique
Aucune différence	Alonso et al., 2004	48	Expérimentale phasique	Mécanique
	Okifuji et Turk, 2006	74	Expérimentale tonique	Ischémique
	Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008	33	Expérimentale tonique	Thermique

Le tableau précédent permet de constater la divergence entre les diverses conclusions. Une étude propose une sensibilité accrue de la douleur lors de la phase menstruelle (Hellström et Lundberg, 2000; LeResche, Mancl, Sherman, Gandara et Dworkin, 2003), d'autres observent une perception de douleur plus élevée lors de la phase ovulatoire (Bajaj, Arendt-Nielsen, Bajaj et Madsen, 2001) ou lors de la phase lutéale (Straneva, Maixner, Light, Pedersen, Costello et Girdler, 2002; Tassorelli, Sandrini, Cecchini, Nappi, Sances et Martignoni, 2002) et finalement, certaines suggèrent aucune différence au niveau de la perception de la douleur à travers le cycle (Alonso, Loevinger, Muller et Coe, 2004; Okifuji et Turk, 2006; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008).

Néanmoins, la comparaison entre ces études est difficile, puisque leurs méthodologies varient considérablement, ce qui pourrait partiellement expliquer la variabilité des résultats (Hastie, Riley, Robinson, Glover, Campbell, Staud et Fillingim, 2005). En

effet, certaines études ont opté pour une mesure clinique de la douleur (LeResche *et al.*, 2003), tandis que d'autres ont préféré l'utilisation d'une douleur expérimentale. Il a d'ailleurs été démontré antérieurement, que la perception de la douleur différait selon le type de douleur expérimentale (Fillingim, Maixner, Girdler, Light, Harris et Sheps, 1997). Parmi les choix de douleur expérimentale, une étude a opté pour une douleur électrique (Tassorelli *et al.*, 2002), d'autres pour une douleur mécanique (Alonso *et al.*, 2004; Bajaj *et al.*, 2001; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008), ischémique (Okifuji et Turk, 2006; Straneva *et al.*, 2002) ou thermique (Bajaj *et al.*, 2001; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008). De plus, peu d'études ont opté pour une douleur expérimentale tonique (Hellström et Lundberg, 2000; Okifuji et Turk, 2006; Straneva *et al.*, 2002; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008), reconnue pour être plus représentative de la douleur clinique (Rainville, Hofbauer, Paus, Duncan, Bushnell et Price, 1992). Pour terminer, les moments du cycle ovarien où les mesures ont été prises varient d'une étude à une autre et seulement une étude a dosé les concentrations des hormones sexuelles (Okifuji et Turk, 2006). Ces facteurs de variabilité rendent difficile la comparaison et ne permettent pas un consensus quant aux rôles des hormones sexuelles dans la perception de la douleur chez les sujets sains. Le fait que de grandes différences soient observées entre les études confirme la précaution à prendre dans l'interprétation de ces résultats.

Alors que plusieurs études se sont intéressées aux femmes saines, seulement deux se sont attardées à mesurer la perception de la douleur chez des femmes atteintes de fibromyalgie au cours de leur cycle menstruel (Alonso *et al.*, 2004; Okifuji et Turk, 2006). La première étude, celle d'Alonso (2004), avait pour but de comparer la perception de la douleur ainsi que les émotions au cours du cycle menstruel, chez des femmes saines ($n = 48$), des femmes atteintes de fibromyalgie ($n = 57$) et d'arthrite rhumatoïde ($n = 20$). Pour se faire, l'équipe d'Alonso rencontrait chaque sujet à deux reprises au cours de leur cycle ovarien, soit lors de la phase folliculaire et de la phase lutéale. Lors de chacune des rencontres, les chercheurs effectuaient une palpation digitale sur les points de sensibilité, puis une pression à l'aide d'un algomètre.

Ensuite, ils notaient le nombre de points positifs, c'est-à-dire le nombre de points où le seuil de douleur était inférieur à quatre kilogrammes, afin de vérifier si le nombre de points positifs variaient au cours du cycle menstruel. De plus, un journal de bord portant sur l'état émotif était complété par les participantes. Les résultats démontrent que les femmes atteintes de fibromyalgie sont significativement plus sensibles à la douleur et plus émotives en tout temps, en comparaison aux femmes saines et arthritiques. Par contre, aucune variation, autant en ce qui concerne le nombre de points de sensibilité que le score émotif, n'a été constatée à l'intérieur des groupes. L'absence de variation de la perception de la douleur à travers le cycle peut s'expliquer, en partie, par le choix de la douleur expérimentale. En effet, une mesure catégorique dichotomique pour quantifier la perception de la douleur est une mesure peu sensible et qui varie difficilement de façon significative au cours du cycle menstruel.

En ce qui concerne la seconde étude, celle d'Okifuji et Turk (2006), les chercheurs avaient pour objectif d'évaluer la perception de la douleur en fonction des niveaux d'hormones sexuelles au cours du cycle menstruel chez 74 femmes saines ainsi que 74 femmes atteintes de fibromyalgie. Ils ont rencontré à trois reprises, chacune des participantes au cours de leur cycle, c'est-à-dire lors des phases péri-menstruelle, folliculaire et lutéale. Lors de chacune des rencontres, les seuils de douleur¹ et de tolérance² des participantes étaient mesurés. La douleur expérimentale choisie est une douleur ischémique. Ce test de douleur consiste à effectuer une pression de 230 millimètres de mercure sur le bras du sujet. À l'aide d'un dynamomètre, le sujet devait serrer la main à 30% de sa capacité maximale et ce, à 20 reprises aux intervalles de 2 secondes. Le sujet signalait verbalement les seuils de douleur et de tolérance et le temps était pris en note. De plus, lors de chacune des rencontres, un

¹ Seuil de douleur : plus faible expérience de douleur qu'un sujet peut connaître. En psychophysique, le seuil de douleur est mesuré comme étant la plus faible intensité de stimulation qui produit une douleur (Marchand, 1998).

² Seuil de tolérance : plus importante douleur qu'un sujet peut est prêt à tolérer. Les mêmes remarques que pour le seuil de douleur s'appliquent pour le seuil de tolérance (Marchand, 1998).

échantillon sanguin était prélevé pour évaluer leurs niveaux d'hormones sexuelles. Ainsi, des analyses corrélationnelles ont pu être effectuées à savoir si la perception de la douleur varie en fonction des taux des diverses hormones sexuelles. Encore une fois, aucune variation significative de la perception de la douleur n'a été identifiée. Par contre, aucun facteur confondant n'a été contrôlé, tel le niveau d'anxiété, lors de la séance expérimentale. De plus, sachant qu'il existe différents sous-groupes de personnes atteintes de fibromyalgie (Barcellos de Souza *et al.*, 2007; Giesecke *et al.*, 2003), il aurait été pertinent de considérer ce facteur dans les analyses.

Récemment, Sherman et LeResche (2006) se sont attardés à la diversité méthodologique des études s'étant intéressées à la variation de la douleur à travers le cycle menstruel chez l'humain. Suite à leur analyse, ces auteurs ont recommandé plusieurs stratégies méthodologiques destinées aux recherches futures, notamment un design intra-sujet, une taille d'échantillon suffisante (minimum 33 sujets), la confirmation de l'ovulation par une prise de sang ou par un test de détection de LH, la prise des niveaux plasmatiques des hormones sexuelles lors des rencontres et le choix d'un stimulus douloureux près de la douleur clinique. Dans le cas de l'étude d'Alonso *et al.* (2004), les trois dernières stratégies ont été omises. En effet, ce groupe de recherche a établi la date de l'ovulation selon la méthode du calendrier, sans la confirmer par les stratégies recommandées. De plus, aucune hormone sexuelle n'a été dosée et leur choix de douleur expérimentale, c'est-à-dire une douleur mécanique de courte durée, caractérise moins bien la douleur clinique. La seconde étude recensée (Okifuji et Turk, 2006) présente une méthodologie plus rigoureuse par l'usage de toutes les stratégies recommandées. Néanmoins, certaines lacunes précédemment discutées demeurent, laissant place à des investigations futures.

En somme, plusieurs études traitent de l'influence des hormones sexuelles sur la perception de la douleur. En plus de présenter des conclusions incongrues et une diversité méthodologique importante, la majorité de ces études portent sur des sujets sains. Seulement deux études se sont intéressées aux personnes atteintes de

fibromyalgie et leurs résultats suggèrent une absence de variation de la perception au cours du cycle menstruel. Fait important, aucune de ces études ne s'est attardée à vérifier l'influence des hormones sexuelles dans le fonctionnement des CIDN, en plus de présenter certaines autres lacunes importantes.

DEUXIÈME CHAPITRE • MÉTHODOLOGIE

2.1. DEVIS MÉTHODOLOGIQUE

Un devis descriptif a été choisi puisqu'il permet de définir les caractéristiques d'une population ou d'un phénomène (Fortin, Côté et Filion, 2006), ici, le rôle de deux facteurs biologiques, c'est-à-dire les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur et les hormones sexuelles, pouvant caractériser une problématique de santé.

2.2. VARIABLES À L'ÉTUDE

2.2.1. Variable indépendante

La variable indépendante de l'étude est la phase du cycle ovarien. Ce cycle peut être divisé en trois phases, soit la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale. Dans le cadre de cette étude et dans le contexte d'un cycle régulier de 28 jours où le premier jour des menstruations est le jour 1, ces phases correspondent respectivement aux jours 1 à 3 (faibles niveaux d'œstrogène et de progestérone), 12 à 14 (haut niveau d'œstrogène, faible niveau de progestérone) et 20 à 22 (faible niveau d'œstrogène, haut niveau de progestérone).

2.2.2. Variables dépendantes

2.2.2.1. Perception de la douleur

L'intensité de la douleur est définie comme étant l'aspect quantitatif et qualitatif de la douleur. Quant à l'aspect désagréable, il décrit l'aspect émotif relié à la douleur (Turk et Melzack, 2001). Autant l'intensité que l'aspect désagréable de la douleur sont des perceptions (Marchand, 1998). En ce sens, elles sont subjectives et ne peuvent être évaluées que par la personne qui les ressent.

2.2.2.2. *Seuil de douleur et de tolérance*

Le seuil de douleur est défini comme étant la plus faible expérience de douleur qu'un sujet peut connaître. En psychophysique, le seuil de douleur est mesuré comme étant la plus faible intensité de stimulation qui produit une douleur (Marchand, 1998). Quant au seuil de tolérance, il est décrit comme étant la plus importante douleur qu'un sujet est prêt à tolérer (Marchand, 1998).

2.2.2.3. *Efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)*

Les CIDN sont des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. Ils sont influencés par l'intensité de la douleur ressentie, sa durée ainsi que sa superficie (Bouhassira, Chitour, Villaneuva et Le Bars, 1995). Le test de l'immersion du bras dans l'eau froide a pour conséquence d'activer les CIDN. En mesurant la perception de la douleur avant et après l'immersion du bras, il a été possible de mesurer l'efficacité analgésique de ces mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.

2.2.2.4. *Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles*

Les hormones sexuelles qui ont été dosées sont la testostérone libre, l'œstradiol et la progestérone. Leurs niveaux ont été mesurés lors des trois phases du cycle menstruel.

2.3. HYPOTHÈSES

À la lumière des connaissances actuelles sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur chez les personnes atteintes de fibromyalgie, les hypothèses suivantes ont été émises :

- 1) La perception de la douleur ne variera pas en fonction des différentes phases du cycle ovarien.

- 2) La modulation de la douleur (CIDN) variera en fonction des différentes phases du cycle ovarien.

2.4. POPULATION À L'ÉTUDE

2.4.1. Stratégies d'échantillonnage et de recrutement

Des stratégies d'échantillonnage non probabilistes de convenance et de volontaires ont été choisies. En effet, plusieurs médecins travaillant au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) ont référé des patientes et de nombreuses annonces publicitaires ont été affichées à divers endroits stratégiques du CHUS-Fleurimont.

Toutes les participantes potentielles ont ensuite été contactées par téléphone où les détails du projet leur ont été expliqués. Par la suite, les divers critères de sélection ont été vérifiés et les sujets répondant aux caractéristiques recherchées ont été invités à venir rencontrer notre équipe de recherche dans nos laboratoires.

2.4.2. Critères de sélection

2.4.2.1. Critères d'inclusion

Les participantes à cette étude devaient avoir reçu un diagnostic de fibromyalgie établi depuis au moins six mois, respectant les critères de l'*American College of Rheumatology* tels décrits précédemment (Wolfe *et al.*, 1990). Les participantes devaient également (1) être âgée de 18 ans et plus; (2) avoir un cycle menstruel régulier et (3) être aptes à comprendre les consignes. Un cycle menstruel typique recommence à des intervalles de 28 jours (Marieb, 2005).

2.4.2.2. Critères d'exclusion

Les personnes ayant rencontrés un des critères suivants n'ont pu prendre part à l'étude : (1) prise d'analgésiques à courte demi-vie 24 heures avant la rencontre, tels que l'acétaminophène (Tylenol[®]) ou l'ibuprofène (Advil[®]); (2) prise d'androgènes, de stéroïdes anabolisants, d'anovulants ou d'hormones de substitution; (3) présence de maladie endocrinienne; (4) être atteint du syndrome de Raynaud; (5) initiation d'un nouveau traitement médicamenteux pendant le déroulement de l'étude.

2.4.3. Milieu

Toutes les séances expérimentales ont eu lieu dans nos laboratoires situés au Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel annexé au CHUS. Les trois sessions expérimentales se sont déroulées dans les mêmes locaux ainsi que dans les mêmes conditions environnementales.

2.5. INSTRUMENTS DE MESURES

2.5.1. Échelle visuelle analogique

Une échelle visuelle analogique (ÉVA) a été utilisée afin d'évaluer la perception de la douleur en termes d'intensité et d'aspect désagréable, chez les participantes lors des stimulations douloureuses (test de la thermode et test d'immersion dans l'eau froide). L'ÉVA consiste en une ligne horizontale de 10 centimètres où l'on retrouve des balises de 0 à 100 aux extrémités, 0 signifiant « aucune douleur » et 100 décrivant « la douleur maximale tolérée ». Dans le cadre de notre étude, une échelle visuelle analogique électronique a été utilisée (CoVAS pour Computerized visual analog scale), où la participante devait déplacer le curseur afin d'évaluer sa douleur. Ces échelles sont présentées aux figures 10 et 11.

Figure 10. Échelle visuelle analogique (ÉVA)

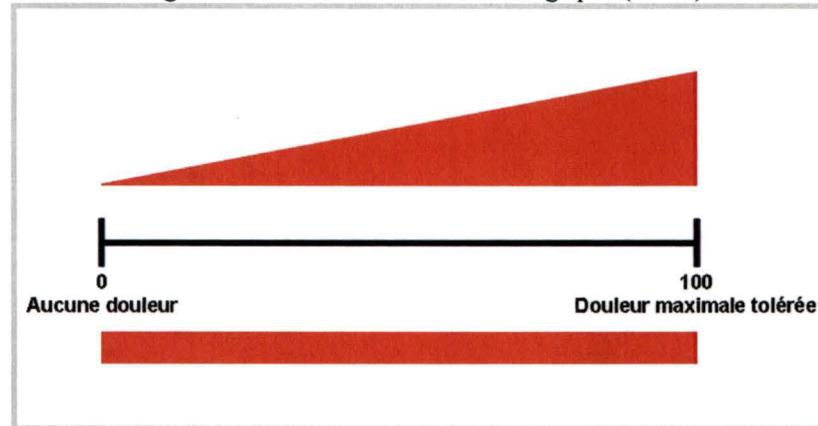


Figure 11. Échelle visuelle analogique électronique – Computerized visual analog scale (CoVAS)

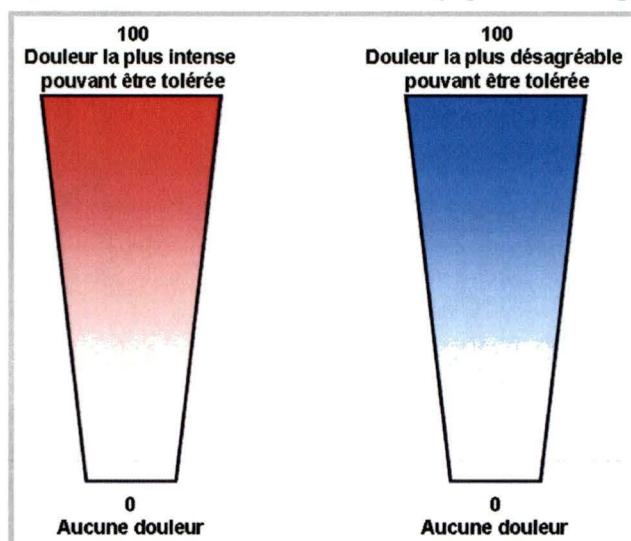


L'ÉVA est un instrument de mesure facile et rapide d'utilisation et aisément compréhensible. De plus, elle est très largement utilisée pour évaluer la douleur en raison de sa sensibilité à détecter de petites différences dans la perception de la douleur (Rosier, Iadarola et Coghill, 2002).

Lors du test de la thermode, les participantes ont évalué l'intensité de leur douleur à l'aide de la CoVAS. L'évaluation se faisait alors à l'aide d'un curseur qui était déplacé de façon continue et en temps réel au cours de la stimulation thermique.

Lors du test de l'immersion du bras dans l'eau froide, une ÉVA numérique a été utilisée afin d'évaluer les deux dimensions de la douleur, soit son intensité et son aspect désagréable. Les participantes devaient mentionner un chiffre se situant entre 0 et 100 pour qualifier leur douleur, 0 représentant « aucune douleur » et 100 représentant « douleur la plus intense tolérée » dans le cas de l'intensité de la douleur ou « douleur la plus désagréable pouvant être tolérée » dans le cas de l'aspect désagréable de la douleur. L'ÉVA numérique est présentée à la figure 12.

Figure 12. Échelles visuelles analogiques numériques



2.5.2. Thermode

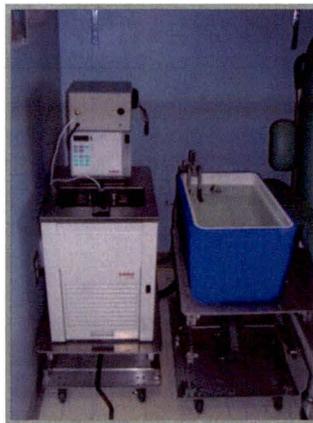
Les stimulations thermiques ont été générées à l'aide d'une thermode TSA-II NeuroSensory Analyzer (Medoc) d'une superficie de 3 cm², présentée à la figure 13. Cet instrument est en mesure de produire différentes températures se situant entre 32 et 50°C et est contrôlé par un ordinateur.

Figure 13. Thermode 3 cm²

2.5.3. Bain d'eau froide

Le test de l'immersion du bras dans l'eau froide a été fait à l'aide d'un bassin relié à un refroidisseur de marque Julabo F33. Ce refroidisseur possède une sonde détectant la température, ce qui permet ainsi à l'eau de se maintenir à une température constante. La figure 14 présente le système du bain d'eau froide.

Figure 14. Système du bain d'eau froide



2.5.4. Questionnaires

Afin de bien décrire l'échantillon, plusieurs questionnaires ont été auto-administrés aux participantes. Les caractéristiques de chacun de ces questionnaires sont présentées.

2.5.4.1. Information sociodémographique

Un questionnaire sociodémographique auto-administré a été distribué à toutes les participantes lors de la première rencontre. Ce questionnaire nommé « Évaluation de l'état de santé » est composé de cinq volets, soient des renseignements sociodémographiques et personnels (habitudes de vie), des renseignements sur les antécédents médicaux, sur la médication actuelle et antérieure, ainsi que des renseignements sur l'activité physique. Il s'agit majoritairement de questions fermées, dichotomiques ou à choix multiples et de quelques questions ouvertes courtes et dirigées. Ce questionnaire a été conçu par Dr Christian Cloutier et Pr Patricia Bourgault et il est fréquemment utilisé par l'équipe de recherche sur la douleur du Pr Serge Marchand. Ce questionnaire est présenté à l'Annexe A.

2.5.4.2. Évaluation de l'anxiété

L'anxiété situationnelle se définit comme un état émotionnel transitoire, caractérisé par un sentiment subjectif et conscient de tension, d'appréhension, de nervosité, d'inquiétude et d'une augmentation de l'activité du système nerveux autonome (Spielberger, 1983). Pour sa part, le trait d'anxiété réfère à des différences individuelles relativement stables dans la prédisposition à percevoir plusieurs situations comme dangereuses ou menaçantes et à répondre à ces situations avec une élévation d'anxiété situationnelle (Spielberger, 1983). Il est pertinent, dans un contexte de douleur chronique et encore davantage lors de tests de douleur, d'évaluer ces caractéristiques, car l'anxiété peut exacerber la perception de la douleur (Chapman *et al.*, 1999). « L'Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (Forme Y) » (IASTA) développé par Spielberger en 1983, est considéré comme l'un des questionnaires les plus utilisés afin de mesurer ces variables. Le IASTA forme Y est divisé en deux parties distinctes (Y1 et Y2). L'échelle d'anxiété situationnelle (Y1) est composée de 20 questions évaluant l'état émotionnel actuel de la

participante. Le sujet répond aux questions à l'aide d'une échelle Likert à quatre niveaux variant de « pas du tout » à « beaucoup ». Quant à l'échelle de trait d'anxiété (Y2), elle est composée de 20 questions évaluant l'état émotionnel habituel de la participante. Il s'agit également d'une échelle de Likert à quatre niveaux, variant de « presque jamais » à « presque toujours ». La complétion de chacun de ces questionnaires requiert environ cinq minutes et le score est obtenu à l'aide d'une grille prédéfinie. La traduction française de cet instrument a été réalisée par Gauthier et Bouchard (1993). Cette version possède d'excellentes propriétés psychométriques, telle une cohérence interne présentant un alpha de Cronbach de 0,90 (Gauthier et Bouchard, 1993). En ce qui concerne la validité, l'analyse de la structure factorielle a permis de démontrer l'existence de deux facteurs distincts correspondant aux deux échelles de l'instrument, expliquant 79% et 75% de la variance totale de l'échantillon féminin et masculin respectivement (Gauthier et Bouchard, 1993). Ce questionnaire est présenté en Annexe B.

2.5.4.3. *Évaluation de l'humeur (dépression)*

Il est connu que le statut émotionnel est un facteur psychosocial impliqué dans l'apparition et le maintien de la douleur chronique (Chapman *et al.*, 1999). Il est d'ailleurs démontré que la dépression majeure est un facteur de risque dans le développement de douleurs chroniques (Garcia-Cebrian, Gandhi, Demyttenaere et Peveler, 2006; Lautenbacher, Sernal, Schreiber et Krieg, 1999; Pincus et Williams, 1999; Stahl, 2002). Dans le cadre de cette étude, le statut émotionnel des participantes a été évalué à l'aide de la version française du « Beck Depression Inventory » (BDI), l'un des instruments les plus utilisés pour mesurer la sévérité de la dépression (Gallagher, Nies et Thompson, 1982) et requiert environ 10 minutes à compléter. Ce questionnaire est composé de 21 items décrivant des symptômes associés au sentiment dépressif, tels que la dysphorie, le découragement, le sentiment d'échec, l'insatisfaction et l'idéation suicidaire. Le sujet doit choisir parmi quatre propositions pour chacun des items. Les scores sont attribués selon le degré de gravité du

symptôme, c'est-à-dire qu'ils varient entre « 0 » (absence de symptôme) et « 3 » (symptôme présent de façon intensive). La sommation des items varie donc entre 0 et 63 où un score de 0 à 9 signifie une absence de dépression, un score de 10 à 18 correspond à une dépression légère à modérée, un score de 19 à 29 indique une dépression modérée à grave et un score au-delà de 30 réfère à une dépression grave (Beck, Steer et Garbin, 1988). Steer et Garbin (1988) ont démontré que cet instrument possède une bonne consistance interne ainsi qu'une bonne stabilité temporelle. La validité concomitante du BDI avec d'autres instruments de mesure de la dépression a été démontrée ainsi que sa validité discriminante (Beck *et al.*, 1988). Les qualités psychométriques de la version française de ce questionnaire sont également adéquates auprès des personnes canadiennes francophones (Vezina, Laprise et Gourgue, 1992). Ce questionnaire est présenté en Annexe C.

2.5.4.4. *Évaluation de la pensée catastrophique*

La pensée catastrophique est une orientation psychologique où la personne a tendance à porter toute son attention sur les symptômes de la douleur et à en amplifier la menace (Pavlin, Sullivan, Freund et Roesen, 2005). Dans un contexte de douleur chronique où il est connu que les attentes ont une influence sur la perception de la douleur (Goffaux, Redmond, Rainville et Marchand, 2007), cette caractéristique devient ainsi pertinente à mesurer. Dans le cadre de notre étude, la pensée catastrophique de la douleur a été mesurée grâce à la version française du « Pain Catastrophizing Scale » (PCS). Ce questionnaire est constitué de questions fermées à choix multiples et comporte 13 items décrivant les différentes pensées et sensations possiblement éprouvées par les individus lorsqu'ils ressentent de la douleur. Cet instrument requiert environ cinq minutes afin d'être complété. Le score de dramatisation est obtenu par la sommation des items. La fidélité de la version originale de ce questionnaire a été démontrée par test-retest ainsi que par cohérence interne (coefficient $\alpha = 0,87$) et la validité de construit a également été démontrée (Sullivan, Stanish, Waite, Sullivan et Tripp, 1995). La version française de ce

questionnaire a été adaptée par l'équipe de French (2005). Ce questionnaire est présenté en Annexe D.

2.5.4.5. Évaluation de la capacité fonctionnelle et de la sévérité des symptômes de fibromyalgie

Il est connu que les personnes atteintes de fibromyalgie forment une population hétérogène et quelques études ont suggéré la présence de différents sous-groupes (Hurtig, Raak, Kendall, Gerdle et Wahren, 2001; Giesecke *et al.*, 2003). Afin de distinguer ces sous-groupes, une étude récente propose d'utiliser quelques échelles du « Fibromyalgia Impact Questionnaire » (FIQ) (Barcellos de Souza, Goffaux, Julien, Charest et Marchand, soumis). Cet instrument comprend 10 questions qui demandent moins de 10 minutes à répondre et il est couramment utilisé par les chercheurs et cliniciens puisqu'il fournit un indice de la sévérité de la fibromyalgie et de la qualité de vie du patient (Burkhardt, Clark et Bennett, 1991). Le score peut ensuite être calculé en suivant le protocole de Burkhardt et ses collègues (1991). Dans le cadre de la présente étude, la version française a été auto-administrée aux participantes (Burkhardt *et al.*, 1991). Sa fidélité a été démontré par cohérence interne ainsi que par test-retest, puis sa validité de construit a été démontrée (Perrot, Dumont, Guillemin, Pouchot et Coste, 2003). Ce questionnaire est présenté en Annexe E.

2.6. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

2.6.1. Collecte de données

La collecte de données s'est déroulée de mai 2007 à mai 2008. Toutes les variables ont été mesurées par la même expérimentatrice.

2.6.2. Procédure

Comme il a été mentionné précédemment, chacune des participantes a pris part à trois séances expérimentales correspondant à trois moments précis de leur cycle menstruel, soit lors des phases folliculaire, ovulatoire et lutéale. L'ordre des rencontres était déterminé de façon aléatoire. Lors de la première rencontre, les participantes étaient invitées à lire et à signer le formulaire de consentement. Par la suite, les questionnaires présentés antérieurement leur ont été distribués.

La procédure expérimentale était la même lors de chacune des visites. Au début de chaque session, le personnel infirmier procédait à un prélèvement sanguin de 15 millilitres afin de mesurer les niveaux de testostérone, d'œstrogène et de progestérone. Quant aux autres procédures, elles ont toutes été réalisées par l'étudiante expérimentatrice.

L'ordre des événements ainsi que leur durée sont décrits dans le tableau 6, ci-dessous.

Tableau 6. Déroulement de l'étude

Visites	Événements	Durée
Entrevue téléphonique	<ol style="list-style-type: none"> Vérification des critères de sélection Réponses aux questions des sujets 	15 minutes
Visite 1	<ol style="list-style-type: none"> Lecture du formulaire de consentement Remise des questionnaires Prise de sang Test de la thermode Test de l'immersion Test de la thermode 	1 heure et 30 minutes
Visite 2	<ol style="list-style-type: none"> Prise de sang Test de la thermode Test de l'immersion Test de la thermode 	1 heure
Visite 3	<ol style="list-style-type: none"> Prise de sang Test de la thermode Test de l'immersion Test de la thermode 	1 heure

2.6.3. Test de la thermode

Dans le cadre de la présente étude, le test de la thermode utilisé se nomme la sommation temporelle. Cette procédure innovatrice se distingue par le fait qu'elle permet de mesurer autant les mécanismes excitateurs et que les mécanismes inhibiteurs de la douleur (Tousignant-Laflamme, Pagé, Goffaux et Marchand, 2008).

2.6.3.1. Pré-tests de la thermode

A) Familiarisation. La procédure expérimentale débutait par une familiarisation. Pour ce faire, une brève stimulation thermique était appliquée sur la paume de la main droite de la participante à l'aide de la thermode. La température augmentait graduellement, allant jusqu'à une température très chaude, mais suffisamment brève pour ne causer aucune brûlure. Les températures variaient ainsi entre 32 et 50°C. Dès le début de l'expérimentation, il a été demandé aux participantes de se concentrer sur leur douleur afin de bien identifier le moment où elles commençaient à percevoir de la douleur (seuil de douleur) et au moment où cette douleur devenait insupportable (seuil de tolérance).

B) Seuils de douleur et de tolérance. Dès le début de la séance, les termes « seuil de douleur » et « seuil de tolérance » ont été expliqués. Deux termes sont utilisés afin de désigner ces seuils et de guider la séance expérimentale, soit les mots « douleur » et « stop ». Le terme « douleur » correspond au seuil de douleur, c'est-à-dire à la plus faible expérience de douleur que le sujet puisse connaître (Marchand, 1998). Au début de la stimulation, la participante ressentait de la chaleur, puis la stimulation était perçue comme étant chaude et inconfortable, pour finalement devenir chaude et douloureuse. Le terme « douleur » permettait au sujet d'identifier ce moment, où la perception de douleur apparaissait. Souvent, ce moment correspond à celui où le sujet commence à ressentir de petits picotements. Le terme « stop » correspond au seuil de tolérance, c'est-à-dire à la plus importante douleur qu'un sujet est prêt à tolérer (Marchand, 1998). Il s'agit du moment où la douleur n'est plus supportable (ou

tolérable), qui fait référence à une intensité de stimulation suffisante pour que le sujet demande l'arrêt immédiat de la stimulation douloureuse en mentionnant le mot « stop ».

C) Intensité et aspect désagréable. Lors de l'évaluation de la douleur, il est important d'en distinguer deux aspects, soient son intensité et son aspect désagréable. Afin de mieux illustrer ce concept, plusieurs exemples ont été expliqués aux participantes. Dans un premier temps, il est possible de comparer la douleur au son d'une radio : l'intensité de la douleur étant le volume du son entendu et l'aspect désagréable étant l'appréciation de la mélodie. Un second exemple est couramment utilisé : une gifle reçue est perçue comme étant une douleur de faible intensité, mais très désagréable, étant donné son côté humiliant. À l'opposé, la douleur causée par un accouchement naturel est décrite comme étant de forte intensité, mais puisque l'accouchement est associé à un événement heureux, l'aspect désagréable de la douleur ou sa persistance sera moindre. Il était important que la participante saisisse bien la signification de ces deux concepts avant le début de l'expérimentation.

D) Pré-test sur l'avant-bras droit. Une fois le sujet familiarisé avec le test et les différents concepts discutés précédemment, un second pré-test était effectué sur l'avant-bras droit, étant donné que les essais subséquents seront faits sur l'avant-bras gauche. Ce pré-test permet à l'expérimentatrice de cibler la température correspondant au 50% de la douleur perçue (50 sur l'échelle), une intensité suffisante afin de pouvoir détecter une différence entre les tests de la thermode en pré et post immersion. Cette température a donc été utilisée pour les tests de la thermode subséquents. Lors de ce pré-test, le sujet devait utiliser la CoVAS, présentée précédemment. L'évaluation de la douleur en continue et en temps réel permet de visualiser l'évolution de la douleur durant la stimulation. De plus, les termes « douleur » et « stop » ont toujours été employés.

2.6.3.2. Test de la thermode sur l'avant-bras gauche

Ce test de douleur consiste en une stimulation thermique différente des pré-tests précédents. En effet, la température augmente alors graduellement à partir de 32°C afin d'atteindre la température qui a été déterminée lors des pré-tests. Cette température demeure ensuite constante pendant deux minutes. Au cours de cette stimulation, le sujet était invité à évaluer l'intensité de sa douleur, à l'aide de la CoVAS.

La constance de la température était à l'insu des participantes, puisqu'il est connu que les attentes peuvent influencer la perception et la modulation de la douleur (Goffaux *et al.*, 2007). En ce sens, dès le départ, il a été expliqué à la participante, que la température n'augmenterait pas graduellement, comme il en a été le cas lors des tests précédents. Il a été mentionné que cette fois-ci, la température sera variable (grandes variations, petites variations, stabilisation) et qu'elle sera contrôlée de façon aléatoire par l'ordinateur.

Afin de mesurer l'efficacité des CIDN, le test de la thermode a été effectué à deux reprises, soit avant et immédiatement après le test de l'immersion dans l'eau froide.

Cette procédure permet à la fois de mesurer les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur en une seule session relativement courte et permet ainsi d'extraire plusieurs informations complémentaires sur les mécanismes impliqués dans différentes situations expérimentales ou chez des patients (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008; Potvin, Stip, Pampoulova, Bentaleb, Lalonde, Lipp, Goffaux et Marchand, 2008).

2.6.4. Test de l'immersion dans l'eau froide

Le test de l'immersion du bras dans l'eau froide est une procédure fréquemment utilisée et se nomme *cold pressor test* (Mitchell, MacDonald et Brodie, 2004). La procédure varie en termes de température de l'eau et de durée de l'immersion. Dans notre cas, il s'agit d'une immersion dans l'eau à une température de 12°C. Lors de ce test, le sujet devait évaluer l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur aux intervalles de 15 secondes pendant l'immersion complète de son bras pendant une durée de 2 minutes.

Par les caractéristiques de l'immersion, cette procédure permet de recruter les CIDN dont l'activation dépend de l'intensité, de la superficie et de la durée de la stimulation douloureuse (Bouhassira *et al.*, 1995). En effet, la durée de l'immersion (deux minutes) et la superficie corporelle immergée (avant-bras complet) sont beaucoup plus grandes que celles utilisées pour le test de la thermode (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008). Ces deux caractéristiques, soient la durée de la stimulation et la surface corporelle sur laquelle a lieu cette stimulation, sont suffisantes pour déclencher ce mécanisme d'inhibition. La figure 15 présente le test du bain dans l'eau froide.

Figure 15. Test de l'immersion du bras dans l'eau froide



Il est à noter que la participante pouvait demander à tout moment l'arrêt des stimulations douloureuses (test de la thermode ou immersion du bras dans l'eau froide).

2.6.5. Dosage des hormones sexuelles

Le dosage des hormones sexuelles a été effectué au laboratoire d'analyses hématologiques du CHUS. Les techniques qui ont été utilisées sont des techniques de chimioluminescence compétitive. Les hormones sexuelles ont été prélevées et dosées pour les trois phases du cycle menstruel de chacune des participantes.

2.7. ANALYSES STATISTIQUES

Afin de bien décrire et caractériser les participantes à l'étude, des analyses descriptives (moyennes, écart-types) de l'échantillon ont été effectuées. Les variables analysées sont l'âge, l'humeur (dépression), l'anxiété, la pensée catastrophique, la capacité fonctionnelle et la sévérité des symptômes de fibromyalgie. Par la suite, la statistique de Friedman, un test non paramétrique, a été utilisée pour comparer l'anxiété situationnelle, les seuils de douleur, la douleur perçue lors du test de l'immersion et les températures expérimentales mesurées lors des trois rencontres. Ces analyses permettent de vérifier si ces variables d'intérêts varient au cours du cycle menstruel. Afin de vérifier le fonctionnement des CIDN, le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer la perception de la douleur lors du test de la thermode avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide. Ensuite, la statistique de Friedman a permis de vérifier si cette efficacité des CIDN variait au cours du cycle menstruel. La valeur α utilisée était de 0,05. Ainsi, une donnée était considérée comme significative si $p < \alpha$.

2.8. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

La présente étude (# 05-021) a été approuvée par le Comité d'Éthique de la recherche sur l'humain du CHUS en 2005. La participation à ce projet était volontaire et aucune expérimentation n'a été effectuée avant que la participante n'ait signé le formulaire de consentement. Ce formulaire de consentement est d'ailleurs présenté à l'Annexe F. De plus, les sujets avaient le droit de cesser l'expérimentation en tout temps et ce, sans aucun préjudice ou influence sur leur suivi avec l'équipe de recherche ou le médecin référant. Néanmoins, aucune participante n'a abandonné au cours de l'étude. La confidentialité des données est préservée par l'utilisation d'un code alphanumérique. Ces données sont dénominalisées et sont conservées dans un ordinateur à accès limité. Elles seront conservées pendant une durée de 10 ans suivant la fin de l'étude.

2.9. CRITÈRES DE SCIENTIFICITÉ

Plusieurs précautions ont été prises afin de contrôler les biais potentiels. Tout d'abord, le choix de devis intra-sujet élimine les biais qui proviennent des différences entre les participants des différents groupes formés. L'ordre des rencontres était alloué de façon aléatoire pour éviter le biais relié à l'accoutumance au test. De plus, l'expérimentatrice était la même lors de toutes les rencontres. Les explications ont donc été apportées de façon uniforme. Cette étude se démarque également par ses choix méthodologiques qui sont inspirés des recommandations émises par Sherman et LeResche (2006). Pour terminer, tous les instruments de mesure utilisés sont fidèles et valides.

TROISIÈME CHAPITRE • RÉSULTATS

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, plusieurs variables ont été mesurées lors des séances expérimentales, soient diverses variables nous ayant servi à mieux décrire l'échantillon, l'anxiété situationnelle, les niveaux plasmatiques des hormones sexuelles, la perception de la douleur et l'efficacité des CIDN. Chacune de ces variables ont été analysées à l'aide du test statistique approprié et du logiciel SPSS.

3.1. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

Afin de bien décrire l'échantillon de la présente étude, plusieurs variables ont été recueillies chez les participantes, soit leur âge, le nombre de jours composant leur cycle menstruel, leur anxiété, leur humeur (dépression), leur niveau de pensée catastrophique, leur capacité fonctionnelle et la sévérité de leur symptôme de la fibromyalgie. Les caractéristiques des 13 femmes atteintes de fibromyalgie qui ont participé à l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7. Caractéristiques de l'échantillon (n = 13)

Variables	Moyenne et écart-type	Interprétation
Âge	39,5 ± 6,7	---
Nombre de jours du cycle menstruel	28,2 ± 1,3	---
Score au questionnaire IASTA-Y2	48,2 ± 12,2	Anxiété modérée
Score au questionnaire BDI	17,9 ± 14,1	Dépression moyenne
Score au questionnaire PCS	22,8 ± 13,4	Dramatisation modérée

Ce tableau démontre que la moyenne d'âge des femmes rencontrées environne la quarantaine. Il s'agit d'un jeune échantillon de femmes fibromyalgiques qui ont, en moyenne, un cycle de 28,2 jours. Les participantes ont démontré une bonne variabilité inter-sujet en ce qui concerne l'humeur (questionnaire Beck) et la pensée catastrophique (questionnaire PCS), mais présentaient un état d'anxiété (questionnaire IASTA-Y2) et des symptômes de fibromyalgie (questionnaire FIQ) moins variables. La variabilité au niveau de l'humeur et de la pensée catastrophique nous a incité à explorer leur influence sur l'efficacité des CIDN. Ces résultats seront présentés ultérieurement.

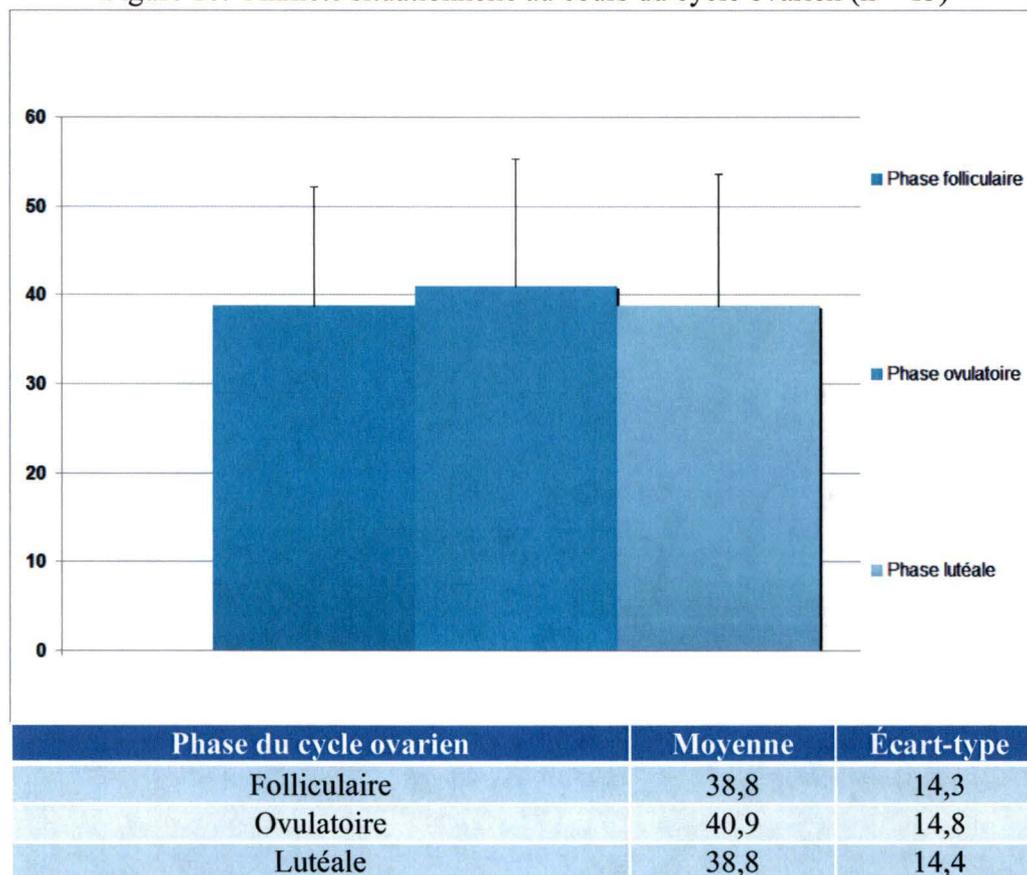
3.2. ORDRE DES RENCONTRES

L'ordre des rencontres des participantes a été déterminé de façon aléatoire selon les disponibilités des participantes afin d'éviter un biais d'accoutumance au test. En ce sens, trois participantes ont débuté l'étude lors de leur phase folliculaire, neuf lors de leur phase ovulatoire et deux au cours de leur phase lutéale.

3.3. ANXIÉTÉ SITUATIONNELLE

Il est reconnu que l'anxiété situationnelle est un des facteurs qui peut influencer la perception de la douleur (Chapman *et al.*, 1999). Il est donc pertinent de contrôler cette variable confondante en s'assurant de sa constance au cours du cycle. En ce sens, la statistique de Friedman suggère que l'anxiété situationnelle ne varie pas au cours des différentes phases du cycle ovarien (p de 0,923). La figure 16 présente la moyenne des scores obtenus au questionnaire IASTA-Y1, administré au début de chacune des rencontres.

Figure 16. Anxiété situationnelle au cours du cycle ovarien (n = 13)



3.4. NIVEAUX PLASMATIQUES DES HORMONES SEXUELLES

Il est connu que les niveaux des hormones sexuelles varient au cours du cycle ovarien chez les femmes saines (Marieb, 2005). Afin de vérifier si les niveaux plasmatiques de la testostérone biodisponible, de l'estradiol et de la progestérone sont dans les normes chez les femmes fibromyalgiques, ces hormones ont été dosées lors de chacune de leur rencontre. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Niveaux plasmatiques des hormones sexuelles au cours du cycle ovarien (n = 13)

Hormone sexuelle	Phase du cycle ovarien	Concentration moyenne (pmol/L)	Écart-type
Testostérone	Folliculaire	1,00	0,72
	Ovulatoire	1,04	0,68
	Lutéale	1,01	0,63
Estradiol	Folliculaire	147,69	82,93
	Ovulatoire	658,08	531,49
	Lutéale	554,31	349,89
Progestérone	Folliculaire	3 461,50	920,00
	Ovulatoire	8 958,30	1 178,00
	Lutéale	39 338,50	20 720,00

Les statistiques descriptives permettent de constater que les concentrations mesurées respectent les intervalles de normalité retrouvées chez les femmes saines lors des différentes phases.

Dans un second temps, afin de vérifier si le niveau des hormones sexuelles avait un impact sur la perception et la modulation de la douleur, plusieurs corrélations non-paramétriques (corrélations de Spearman) ont été effectuées. Néanmoins, aucun résultat significatif n'a été constaté.

3.5. PERCEPTION DE LA DOULEUR

La perception de la douleur a été mesurée lors du test de la thermode et du test de l'immersion du bras dans l'eau froide. L'intensité de la douleur a été mesurée dans les deux cas. L'aspect désagréable de la douleur a été évalué lors du test de l'immersion. Afin de faciliter la compréhension, les résultats obtenus lors de chacun de ces tests de douleur expérimentale sont présentés séparément.

3.5.1. Test de la thermode

Le test de la thermode permet de mesurer, entre autres, la perception de la douleur thermique au cours du cycle ovarien. Les variables choisies pour évaluer la perception de la douleur sont les seuils de douleur et de tolérance. Soutenus par la statistique de Friedman, les résultats ne révèlent aucune variation au cours du cycle, autant en ce qui concerne les seuils de douleur ($p = 0,292$) qu'en ce qui concerne les seuils de tolérance ($p = 0,923$). Les figures 17 et 18 présentent ces résultats.

Figure 17. Seuils de douleur suite à une stimulation thermique au cours du cycle ovarien (n = 13)

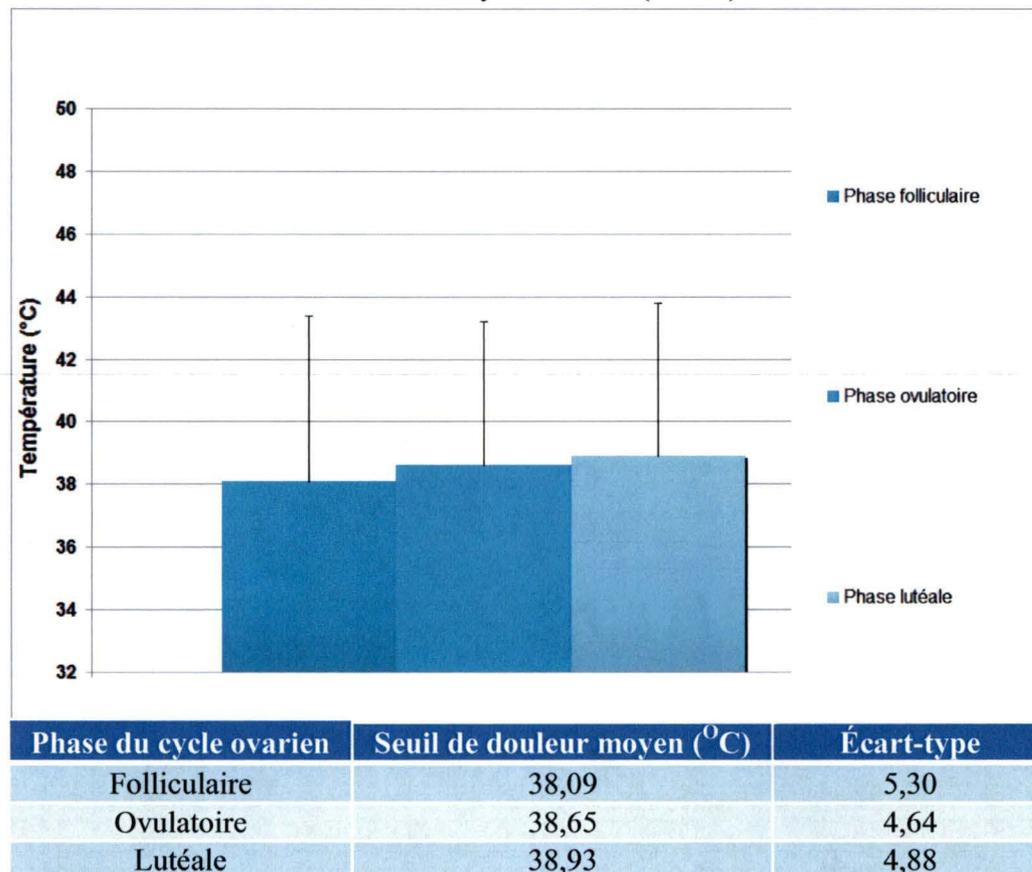
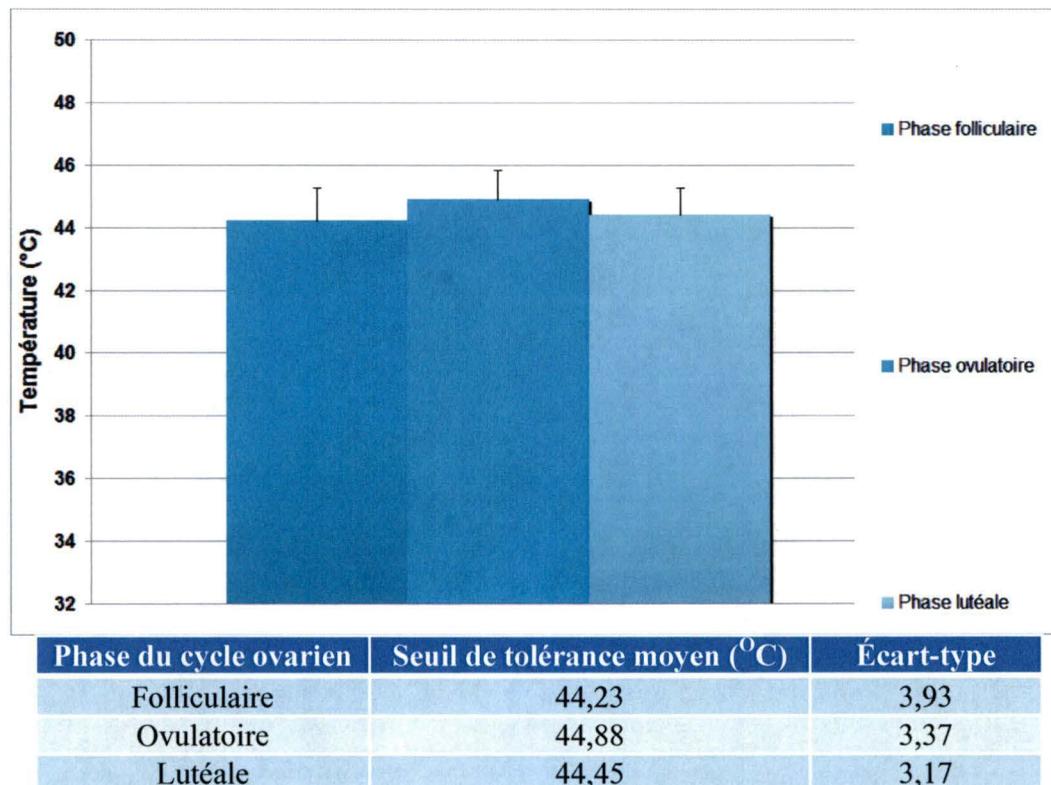


Figure 18. Seuils de tolérance suite à une stimulation thermique au cours du cycle ovarien (n = 13)



3.5.2. Douleur perçue lors du test de l'immersion

Le test de l'immersion du bras dans l'eau froide consiste en l'application d'une douleur tonique qui a pour but d'activer les CIDN. Puisque l'efficacité des CIDN dépend, entre autres, de l'intensité de la stimulation douloureuse, nous avons vérifié si la perception de la douleur variait au cours du cycle ovarien. Encore une fois, la statistique de Friedman nous indique l'absence de variation au cours du cycle, avec une valeur p de 0,979. Il en est de même pour l'aspect désagréable de la douleur, qui obtient une valeur p de 0,979 également. De plus, ces résultats démontrent que la perception douloureuse d'une douleur tonique ne varie pas en fonction du cycle ovarien. Ces résultats sont présentés aux figures 19 et 20.

Figure 19. Intensité de la douleur perçue lors du test de l'immersion au cours du cycle ovarien (n = 13)

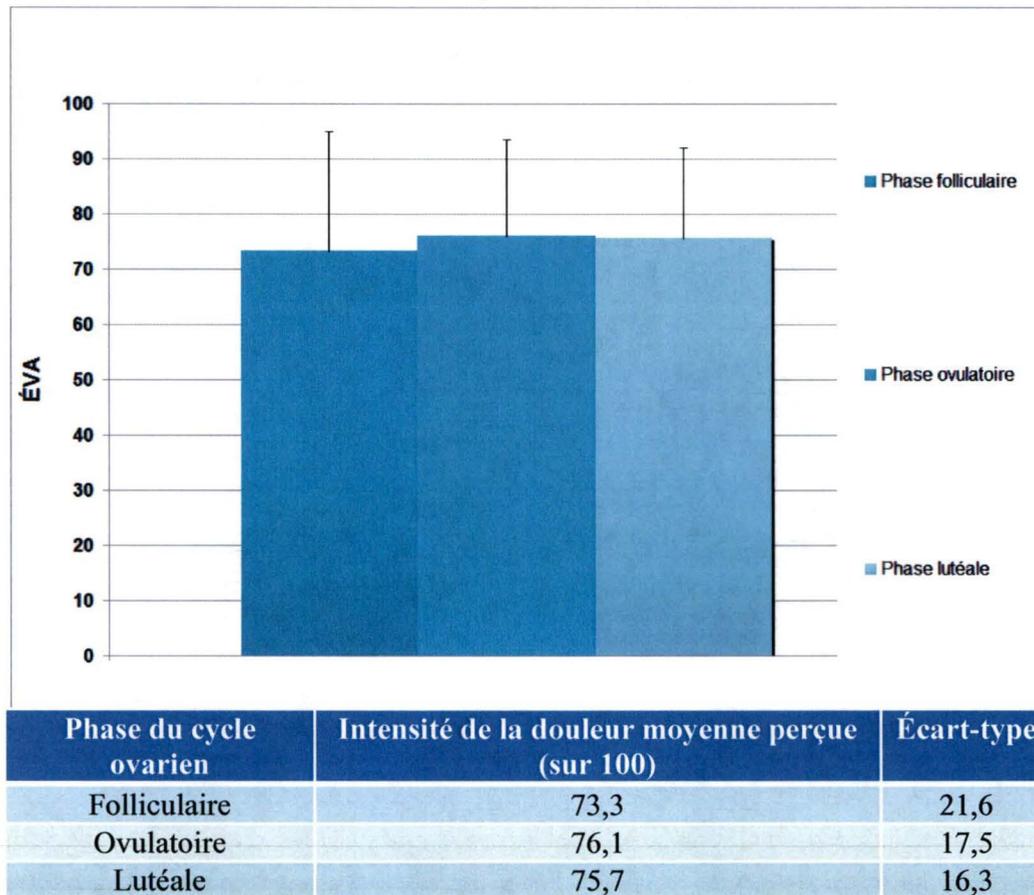
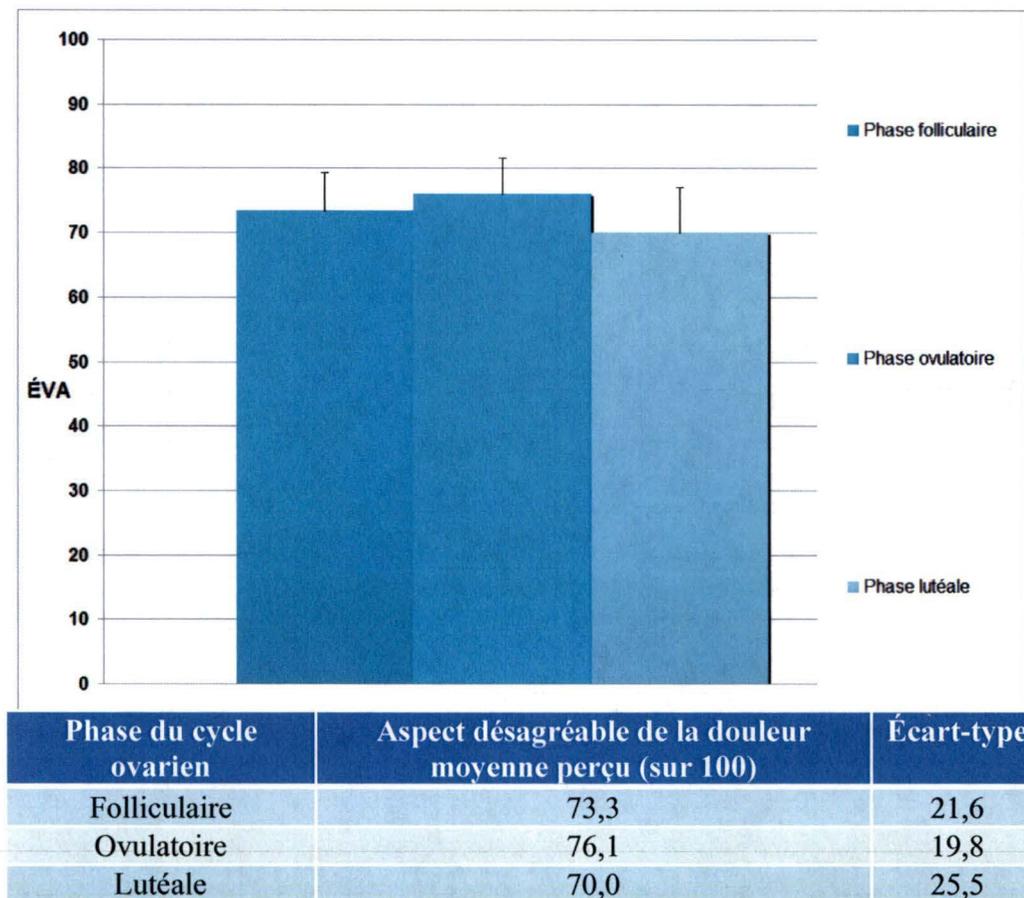


Figure 20. Aspect désagréable de la douleur perçu lors du test de l'immersion au cours du cycle ovarien (n = 13)



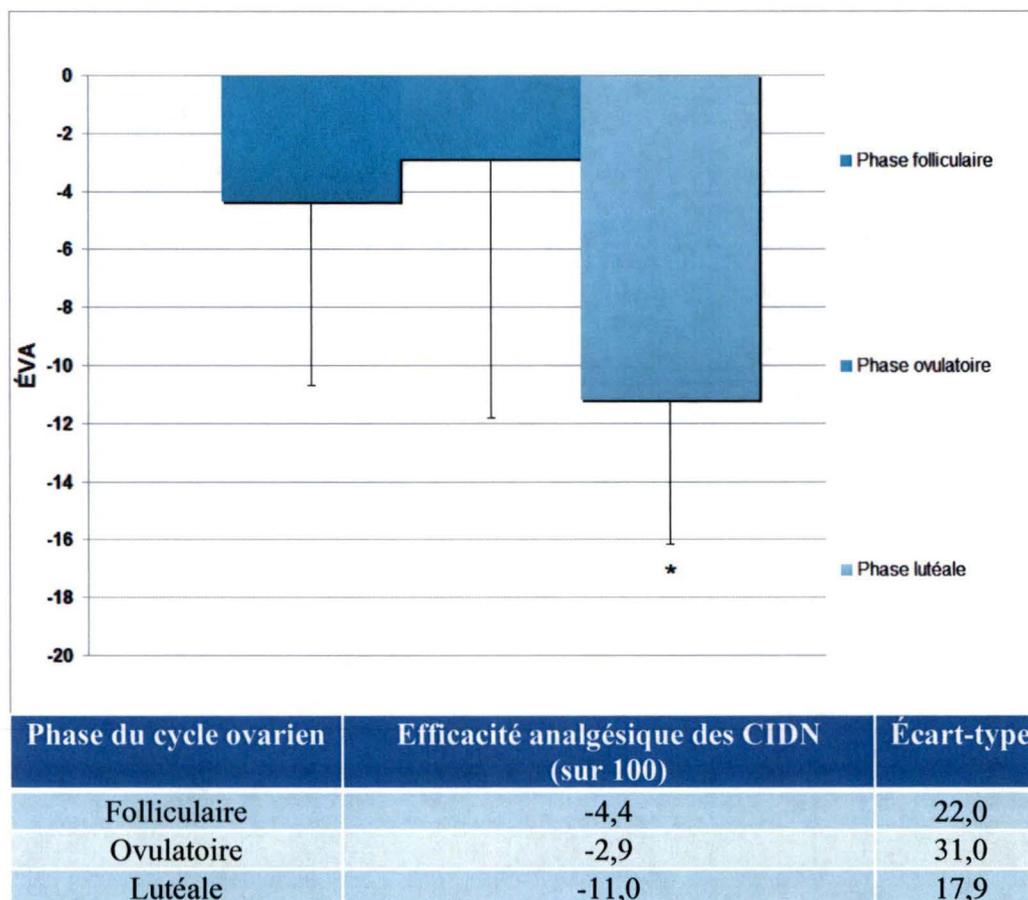
3.6. EFFICACITÉ DES CIDN

3.6.1. Efficacité des CIDN au cours du cycle ovarien

Comme il a été mentionné précédemment, le test de l'immersion du bras dans l'eau froide permet l'activation des CIDN. En évaluant l'intensité de la douleur induite par une stimulation thermique douloureuse (test de la thermode) immédiatement avant et après le test de l'immersion, il est possible de mesurer l'efficacité analgésique de ce mécanisme endogène de contrôle de la douleur. Pour vérifier si cette efficacité varie en fonction des différentes phases du cycle ovarien, il suffit de comparer l'intensité

moyenne de la douleur perçue avant et après l'activation des CIDN et ce, lors des trois phases du cycle. Les résultats sont présentés à la figure 21.

Figure 21. Efficacité des CIDN au cours du cycle ovarien (n = 13)



* $p = 0,05$ (Test des rangs signés de Wilcoxon)

Le test des rangs signés de Wilcoxon suggère que les CIDN sont présents uniquement lors de la phase lutéale, avec une réduction de 11,0 ($p = 0,05$) de la douleur sur une échelle de 100 en post-immersion. Les réductions observées lors des deux premières phases du cycle ovarien (-4,4 et -2,9) ne sont pas significatives ($p = 0,12$ et $p = 0,60$). Ces résultats démontrent que chez les femmes fibromyalgiques, les CIDN sont

fonctionnels seulement au cours de la phase lutéale, soit lors des jours 20 à 22 du cycle ovarien.

3.6.2. Efficacité des CIDN en fonction de l'humeur

Compte tenu de la grande variabilité de l'humeur dans notre échantillon, des corrélations non-paramétriques (corrélations de Spearman) ont été effectuées entre l'efficacité des CIDN et les scores obtenus à l'inventaire de Beck. Néanmoins, aucune corrélation significative n'a été observée.

3.6.3. Efficacité des CIDN en fonction de la pensée catastrophique

La pensée catastrophique était également une caractéristique très variable dans notre échantillon. Encore une fois, des corrélations de Spearman ont été faites entre l'efficacité des CIDN et les scores obtenus au questionnaire PCS. Ces analyses ont démontré la présence d'une corrélation lors de la phase folliculaire, phase où les niveaux hormonaux sont à leur bas, avec un coefficient de corrélation de 0,671 ($p = 0,017$).

QUATRIÈME CHAPITRE • DISCUSSION

Une revue des écrits scientifiques et les évidences cliniques suggèrent la présence d'interaction entre l'apparition et le maintien de la douleur chronique et les hormones sexuelles. La grande prévalence féminine dans la fibromyalgie (Anderberg *et al.*, 1998) attire davantage l'attention de la communauté scientifique. En ce sens, les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la variation de la perception et de la modulation de la douleur au cours des différentes phases du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie. De façon plus spécifique, nous voulions évaluer la variation des seuils de douleur et de tolérance thermiques et de l'efficacité des CIDN au cours de ce cycle. Dans ce dernier chapitre, les différentes hypothèses émises en lien avec ces objectifs seront discutées. Par la suite, nous discuterons des forces et limites de cette étude ainsi que des retombées cliniques encourues par ce projet.

4.1. NIVEAUX PLASMATIQUES DES HORMONES SEXUELLES CHEZ LES FEMMES FIBROMYALGIQUES

Afin de vérifier si les séances expérimentales correspondaient réellement à la phase ciblée du cycle ovarien mentionnée par les participantes, des échantillons sanguins ont été prélevés lors de chaque rencontre. Cette stratégie méthodologique répond aux recommandations émises par Sherman et LeResche (2006) destinées aux recherches qui s'intéressent à la variation de la douleur au cours du cycle menstruel. Auparavant, seule une étude, celle d'Okifuji et Turk (2006) avait pris cette précaution et avait mesuré les niveaux plasmatiques des hormones sexuelles chez les femmes atteintes de fibromyalgie.

Selon les critères des Laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (2007), les niveaux plasmatiques moyens des principales hormones sexuelles, c'est-à-dire la testostérone, l'œstrogène et la progestérone, sont conformes aux balises de normalité de chacune des phases du cycle ovarien. Ces résultats confirment que les

rencontres ont eu lieu aux moments visés du cycle ovarien, c'est-à-dire à la phase folliculaire (jours 1 à 3), à la phase ovulatoire (jours 12 à 14) et à la phase lutéale (jours 20 à 22), mais nous permettent également d'affirmer qu'il n'y a pas d'anomalie au niveau des concentrations hormonales chez les femmes atteintes de fibromyalgie.

4.2. EFFET DU CYCLE OVARIEN SUR LA PERCEPTION DE LA DOULEUR

Afin de répondre au premier objectif fixé, deux variables ont été mesurées, soient les seuils de douleur et de tolérance suite à une stimulation nociceptive thermique. Ces seuils ont été mesurés en termes d'intensité de la douleur. L'hypothèse de recherche émise pour cet objectif était que la perception de la douleur ne serait pas influencée par le cycle ovarien.

Les résultats du test de la thermode vont en ce sens en ne démontrant pas de variation significative des seuils de douleur et de tolérance, ce qui permet de confirmer notre hypothèse. Ces résultats sont d'ailleurs congruents avec les écrits. En 2004, l'étude d'Alonso et *al.* n'avait démontré aucune différence au niveau des seuils de douleur mécaniques, effectués à l'aide d'un algomètre à pression chez les fibromyalgiques et des femmes saines. Il en est de même pour l'étude d'Okifuji et Turk (2006) qui n'a constaté aucune variation au cours du cycle menstruel chez les femmes fibromyalgiques et saines, en ce qui concerne les seuils de douleur et de tolérance suite à une stimulation nociceptive ischémique. Des données similaires sont également retrouvées dans une étude récente effectuée dans notre laboratoire sur une population de femmes saines (Tousignant-Laflamme et Marchand, 2008).

Quoique ces résultats puissent paraître étonnants à première vue, il est logique de n'observer aucune variation au niveau de la perception de la douleur. En effet, le rôle primaire de la perception de la douleur est d'assurer la protection de l'intégrité de notre corps (Marchand, 1998). Des changements biologiques normaux, tels que la

variation des niveaux plasmatiques des hormones sexuelles au cours du cycle ovarien, ne devraient pas être suffisants pour dérégler ce mécanisme protecteur.

4.3. EFFET DU CYCLE OVARIEN SUR LE RECRUTEMENT DES CIDN

Le deuxième objectif fixé était d'évaluer la variation de la modulation de la douleur au cours du cycle menstruel chez les femmes atteintes de la fibromyalgie. De façon plus spécifique, nous voulions vérifier si l'efficacité des CIDN variait au cours de ce cycle. Si notre première hypothèse était l'absence de variation au niveau de la perception de la douleur, la seconde suggérait une variation au niveau de l'efficacité des mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur.

Les résultats au test de la thermode démontrent la présence d'une variation au niveau de l'efficacité des CIDN au cours du cycle ovarien. Lors des phases folliculaire et ovulatoire, aucune différence significative n'a été rapportée entre la perception de la douleur en pré-immersion et celle en post-immersion, malgré qu'il y ait une tendance à ce que la diminution de la douleur soit plus grande au cours de la phase folliculaire (-4,4) qu'au cours de la phase ovulatoire (-2,9). Ces résultats suggèrent un déficit des CIDN. Néanmoins, une diminution significative de 11,0 de la douleur sur une échelle visuelle analogique de 100 ($p = 0,05$), est constatée lors de la phase lutéale, ce qui suggère que les femmes atteintes de fibromyalgie présentent des CIDN fonctionnels seulement au cours de leur phase lutéale. Il est cependant important de noter que ces résultats nous suggèrent seulement une tendance puisque la comparaison de l'efficacité des CIDN obtenue lors de chacune des phases n'est pas significative (test de Friedman).

Ces résultats entraînent des questionnements forts intéressants puisqu'il est connu, depuis déjà quelques années, que les CIDN sont déficitaires chez les fibromyalgiques (Julien *et al.*, 2005; Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997). Nos données sont donc congruentes avec les écrits tout en suggérant que les CIDN ne

soient efficaces que durant une courte période au cours du cycle ovarien chez la femme. Cette constatation peut expliquer, du moins partiellement, le faible pourcentage de fibromyalgiques qui présentaient des CIDN fonctionnels dans les études précédentes.

Comme il a été mentionné précédemment, nos résultats proposent que les CIDN soient efficaces seulement au cours de la phase lutéale, phase où la progestérone atteint ses plus hauts niveaux. À l'opposé, la phase ovulatoire est le moment du cycle où l'analgésie observée est la plus faible. Cette phase correspond à la phase où les plus hauts taux en œstrogène sont retrouvés et où les niveaux de progestérone sont moins élevés. Ces résultats suggèrent donc que l'œstrogène ait un effet inhibiteur sur les CIDN, tandis que la progestérone amplifierait l'efficacité des CIDN, ce qui est cohérent avec l'étude de Das et Chaudhuri (1995) où ils ont étudié l'effet de suppléments d'œstrogène et de progestérone sur certains neurotransmetteurs impliqués dans la douleur. Cette étude, qui s'est déroulée chez une population de rats castrés, a permis de conclure que les suppléments en œstrogène entraînaient une diminution des concentrations de noradrénaline et de sérotonine. Par contre, lorsque les chercheurs administraient des suppléments en progestérone à ces mêmes rats, l'effet de l'œstrogène était renversé et une augmentation de la concentration de ces deux neurotransmetteurs était observée. Puisque la noradrénaline et la sérotonine sont deux neurotransmetteurs directement impliqués dans les CIDN (Chitour *et al.*, 1982), il est possible que de fortes doses d'œstrogène puissent diminuer l'efficacité de ces mécanismes et qu'à l'opposé, de fortes concentrations de progestérone puissent potentialiser l'effet analgésique des CIDN.

La seconde explication retenue repose sur une récente étude animale (Mills, Sohn et Micevych, 2004). Ces chercheurs ont démontré, chez un groupe de rats femelles, que l'œstrogène induisait l'internalisation des récepteurs *mu* opioïdiques. Puisque nous savons que les CIDN sont des mécanismes opioïdiques (Julien et Marchand, 2006)

il serait donc congruent d'observer une efficacité moindre des CIDN lors de la phase où les niveaux oestrogéniques sont les plus hauts (phase ovulatoire).

Il est également important de considérer que la plus grande efficacité des CIDN observée lors de la phase lutéale peut être expliquée par un effet synergique de l'œstrogène et de la progestérone. En effet, chez l'animal, il a été démontré que la combinaison d'œstrogène et de progestérone pouvait avoir des effets distincts sur la douleur que ceux observés suite à l'administration séparée de ces deux hormones (Gaumond *et al.*, 2005). Il faut toutefois demeurer prudent et retenir que ces études se sont déroulées chez des groupes d'animaux et qu'il peut en être autrement chez l'humain, où plusieurs facteurs peuvent avoir une influence. D'ailleurs, des résultats distincts ont été retrouvés chez les femmes saines.

En effet, dans l'étude de Tousignant-Laflamme et Marchand (2008), qui employait la même méthodologie, mais chez une population de femmes saines, on y constate des résultats quelques peu différents quant à l'efficacité des CIDN au cours des différentes phases du cycle ovarien. En effet, l'efficacité maximale des CIDN est retrouvée en phase ovulatoire, avec une diminution analgésique de -16,1 sur une échelle visuelle analogique de 100. À l'opposé, c'est au cours de cette phase que nous retrouvons la plus faible (-2,9) efficacité des CIDN chez les fibromyalgiques. L'effet analgésique retrouvé en phase lutéale est toutefois similaire à ce que nous retrouvons chez notre groupe de femmes fibromyalgiques (-9,3). Néanmoins, dans l'étude de Tousignant-Laflamme et Marchand (2008), la progestérone ressort comme étant un bon prédicteur du fonctionnement des CIDN, ce qui supporte l'importance de cette hormone dans ces mécanismes inhibiteurs de la douleur.

Face à ces résultats quelques peu divergents, nous avons donc poussé notre réflexion à vérifier les facteurs potentiellement responsables de ces disparités. Dans un premier temps, nous avons porté notre attention sur les niveaux des hormones sexuelles. Néanmoins, les niveaux retrouvés chez nos participantes respectent les normalités et

sont comparables aux niveaux dosés chez les femmes saines. Les écrits suggèrent d'ailleurs que les niveaux des hormones sexuelles soient similaires chez les sujets sains et les patients fibromyalgiques (Samborski, Sobieska, Pieta et Drews, Brzozko, 2005). Par ailleurs, d'autres facteurs biologiques peuvent contribuer à la variabilité des CIDN observée entre les femmes saines et fibromyalgiques, tel une dysfonction au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, discuté préalablement (Crofford, 2002).

Des facteurs d'ordre psychologiques sont également susceptibles d'avoir un impact dans nos résultats. L'humeur et la dramatisation sont deux facteurs reconnus pouvant influencer la perception de la douleur et expliquer partiellement la variabilité inter-individu (Chapman *et al.*, 1999). Dans cette optique, nous avons donc vérifié s'il existait la présence de relation entre ces deux facteurs et l'efficacité analgésique des CIDN. Seule la pensée catastrophique était corrélée avec l'efficacité des CIDN et ce, uniquement lors de la phase menstruelle. Ainsi, plus les participantes présentaient un score de dramatisation élevé, moins elles bénéficiaient de l'analgésie produite par les CIDN. Cette relation est cependant présente seulement lorsque les niveaux d'œstrogène et de progestérone sont à leur plus bas. Lorsque leurs niveaux augmentent, l'effet de la dramatisation semble s'estomper. Les résultats obtenus à l'aide du questionnaire BDI présentent un score de dépression modérée avec un important écart-type, ce qui suggère une certaine hétérogénéité dans notre échantillon. Par contre, après analyse, il n'existe pas la présence de corrélation entre l'humeur et l'efficacité des CIDN. Il aurait été fort intéressant de créer des sous-groupes afin de vérifier l'impact de l'humeur sur la perception et la modulation de la douleur, mais la grandeur de notre échantillon ($n = 13$) demeure une limite et aucun résultat n'en ressort significatif. Toutefois, une récente étude de notre laboratoire a démontré que le déficit des CIDN retrouvé chez les fibromyalgiques n'était pas dû à la dépression. Les différences observées entre les femmes saines et les femmes fibromyalgiques au cours des phases ovulatoire et lutéale ne peuvent donc pas être

expliquées uniquement par l'effet de la pensée catastrophique ou de l'humeur sur la douleur.

La littérature concernant le rôle des hormones sexuelles dans la douleur est vaste et contradictoire. L'absence de consensus malgré le grand intérêt porté à ce champ de recherche est sans doute expliquée par les multiples fonctions des hormones sexuelles. Leurs larges champs d'action laissent donc place à plusieurs hypothèses pouvant expliquer les différences observées avec les sujets sains.

4.4. FORCES ET LIMITES

4.5.1. Forces

La présente étude a permis de démontrer une tendance, en ce sens que seule l'efficacité des CIDN variait au cours du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie. Cette étude se démarque par sa rigueur puisque la majorité des stratégies méthodologiques recommandées par Sherman et LeResche (2006) ont été utilisées. Afin d'augmenter la validité interne de notre étude, nous avons opté pour un design intra-sujet, puisque l'un des biais les plus fréquents provient des différences entre les participants dans les groupes formés (Fortin *et al.*, 2006). La prise des niveaux plasmatiques des hormones sexuelles lors des rencontres a permis de confirmer l'ovulation ainsi que les autres phases du cycle menstruel. Pour terminer, le choix d'une douleur tonique a été fait, de sorte à ce que le stimulus douloureux soit près de la douleur clinique.

Plusieurs autres mesures ont été prises afin d'éviter certains biais. L'ordre des rencontres a été alloué de façon aléatoire de façon à éviter l'accoutumance au test. Les biais liés aux instruments ont été contrôlés par le choix d'instruments de mesure valides et fidèles et toutes les procédures expérimentales ont été menées par la même expérimentateur.

4.5.2. Limites

La principale limite de notre étude consiste en la petite taille de notre échantillon. En effet, suite à des critères de sélection assez restrictifs, seulement 13 participantes ont pu être recrutées. Il aurait été bénéfique d'agrandir notre échantillon par la mise sur pied d'une étude multicentrique. L'augmentation du nombre de participantes pourrait permettre la confirmation des tendances obtenues dans cette recherche. En plus d'augmenter la puissance de notre étude, cet ajout aurait contribué à une meilleure généralisation des résultats. Dans un second ordre d'idée, la majorité des participantes à l'étude consommait des médicaments pour la douleur, tels que des opiacés. Afin de s'assurer que les résultats obtenus ne soient pas influencés par diverses médications, il aurait été intéressant de demander l'arrêt de leur thérapie pharmacologique pour la durée de l'étude. Néanmoins, une meilleure généralisation de nos résultats est possible, puisque la majorité des patients fibromyalgiques suivent des traitements pharmacologiques similaires.

Pour terminer, bien que la fibromyalgie soit un syndrome de douleur chronique à prédominance féminine, il aurait été intéressant d'intégrer un groupe d'hommes à l'étude. Les données amassées chez ce groupe auraient permis de vérifier l'influence des hormones sexuelles chez les hommes, puisque la même hormone peut avoir des effets différents chez chacun des sexes.

4.5. RETOMBÉES DE L'ÉTUDE

4.5.1. Retombées scientifiques

Dans un premier temps, cette étude a permis de confirmer que la perception de la douleur ne variait pas au cours du cycle menstruel chez les femmes fibromyalgiques, mais cette fois-ci, face à un stimulus thermique. Dans un second temps, les résultats

démontrent, pour la première fois, que la modulation de la douleur peut varier au cours du cycle menstruel. De façon spécifique, les fibromyalgiques démontrent des CIDN déficitaires tout au long de leur cycle, mais présentent des CIDN fonctionnels lors de la phase lutéale. Ces résultats permettent donc une meilleure compréhension du rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur. Néanmoins, plusieurs questions persistent quant aux mécanismes sous-jacents par lesquels les hormones sexuelles effectuent leur action sur le recrutement des CIDN et demanderont des études supplémentaires.

4.5.2. Retombées cliniques

Les retombées cliniques sont très prometteuses quoique plusieurs précautions doivent être prises. Les résultats de cette étude pourraient permettre des soins de douleur plus appropriés, par l'administration de progestérone, par exemple. Une diminution de l'ordre des dix pourcents est significativement importante en clinique. À ce jour, peu d'études ont évalué l'effet de suppléments hormonaux dans le traitement de la douleur chronique. Cependant, il faut demeurer prudent en considérant que les hormones sexuelles ont de nombreuses fonctions physiologiques et pourraient entraîner des effets secondaires importants à court ou à long termes.

4.6. CONCLUSION

Les objectifs généraux de cette étude étaient d'évaluer la variation de la perception et la modulation de la douleur au cours du cycle menstruel. À l'aide d'une méthodologie rigoureuse et reproductible, cette étude a permis de démontrer que la perception de la douleur, soit les seuils de douleur et de tolérance, ne variait pas au cours du cycle menstruel chez les femmes atteintes de fibromyalgie. Cependant, nos résultats ont démontré que l'efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) variait au cours du cycle. En effet, seule la phase lutéale présente des CIDN fonctionnels,

avec une réduction de la douleur de -10,96 sur une échelle visuelle analogique de 100 (Todd, Funk, Funk et Bonacci, 1996).

D'un point de vue clinique, les conclusions de cette étude peuvent s'avérer très prometteuses, puisqu'elles permettent d'envisager des thérapies hormonales dans le traitement de la douleur chronique d'origine centrale.

RÉFÉRENCES

- Abeles, A.M., Pillinger, M.H., Solitar, B.M. et Abeles, M. (2007). Narrative review : the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 146(10), 726-35.
- Aloisi, A.M. (2000a). Sensory effects of gonadal hormones. In R.B. Fillingim (éd.), *Sex, Gender and Pain*, 17, (pp. 7-24). Seattle : IASP Press.
- Aloisi, A.M. (2000b). Role of the limbic system in sex, gender and pain. In M. Devor, M.C. Rowbotham, Z. Wiesenfeld-Hallin (éd.), *Proceedings of the 9th World Congress of Pain* (p. 567-79). Seattle : IASP Press.
- Alonso, C., Loevinger, B.L., Muller, D. et Coe, C.L. (2004). Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(5), 451-458.
- Amandusson, A. , Hallbeck, M., Hermanson, O. (1999). Blomqvist, Estrogen-induced alterations of spinal cord enképhalin gene expression. *Pain*, 83, 243-48.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G. et Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics : a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90, 205-15.
- Anderberg, U.M., Liu, Z, Berglund, L. and Nyberg, F. (1998). Plasma levels on nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Zeitschrift für Rheumatologie, supplement 2*, 77-88.
- Bair, M.J., Robinson, R.L., Katon, W., Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*, 163(20), 2415-6.
- Bajaj, P., Arendt-Nielsen, L., Bajaj, P. et Madsen, H. (2001). Sensory changes during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy women. *European Journal of Pain*, 5, 135-44.
- Barcellos de Souza, J., Goffaux, P., Julien, N., Charest, J. et Marchand, S. (2007). Fibromyalgia Type I and Type II : Profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Soumis.
- Bartolami, S. (1999). Introduction à l'endocrinologie. *Cours de neurobiologie*. Document téléaccessible à l'adresse URL : <<http://schwann.free.fr>>

- Beck, A.T., Steer, R.A., & Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.
- Bernatsky, S., Dobkin, P.L., De Civita, M. et Penrod, J.R. (2005). Co-morbidity and physician use in fibromyalgia. *Swiss medical weekly*, 135(5-6), 76-81.
- Besson, J.M. (1992). *La douleur*. Paris: Éditions Odile Jacob.
- Block, A.R. (1999). Presurgical screening in chronic pain syndrome: Psychosocial risk factors for poor surgical results. In R.J. Gatchel et D.C. Turk (eds.), *Psychosocial factors in pain : Critical perspective* (p.390-400). New York, NY: Guilford Press.
- Blyth, F.M., March, L.M., Barnabic, A.J., Jorm, L.R., Williamson, M. et Cousins, M. J. (2001). Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain*, 89(2-3), 127-34.
- Boissevain, M.D. et McCain. G.A. (1991). Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. Medical and pathophysiological aspects. *Pain*, 45, 227-38.
- Bouhassira, D., Chitour, D., Villaneuva, L., Le Bars, D. (1995). The spinal transmission of nociceptive information: modulation by the caudal medulla. *Neuroscience*, 69(3), 931-8.
- Boutet, G. (2007). Consensus et RCP, la fibromyalgie. *Gynécologie Obstétrique et fertilité*, 35, 701-4.
- Burkhardt, C.S., Clark, S.R., Bennett, R.M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *Journal of Rheumatology*, 18(5), 728-33.
- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P., et Ablin, J. N. (2007). The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*, 8, 67-74.
- Calvino, B. et Grilo, R.M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73, 10-6.
- Calvino, B. (2007). Les mécanismes de la douleur. *Psycho-Oncologie*, 2, 81-7.
- Campbell, N.A. (1995). *Biologie* (p. 940-55). St-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc. (1^{ère} éd.).

- Carmona, L., Ballina, J., Gabriel, R., et Laffon, A. (2001). The burben of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: result from a national survery. *Annals of rheumatic diseases*, 60(11), 1040-5.
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A.A., Haskett, R.F., Jame, N.M., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., de Vigne, J.P. et Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry*, 38(1), 15-22.
- Casey, K.L. et Bushnell, M.C. (2000). Pain imaging, 18. Seattle, IASP Press.
- Ceranoglu, T. A. et Stern, T. A. (2006). Posttraumatic stress disorder in the child of an adult burn victim: A case report and review of the literature. *Journal of Intensive Care Medecine*, 21(5), 316-319.
- Chapman, C.R, Nakamura, Y. and Flores, L.Y. (1999). In Gatchel, Rj. And Turk, D.C. (dir.), *Psychosocial factors in pain* (p.43). New York : The Guilford Press.
- Chitour, D., Dickenson, A.H. and Le Bars, D. (1982). Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Research*, 236, 329-37
- Clauw, D.J. et Crofford, L.J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia : what we know, and what we need to know. *Bailliere's Best Practice & research Clinical rheumatology*, 17, 685-701.
- Cogan, R. and Spinnato, J.A. (1986). Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*, 27, 63-8.
- Cohen, H., Neumann, L., Haiman, Y., Matar, M.A., Press, J. et Buskila, D. (2002). Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients : overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Seminars in arthritis and rheumatism*, 32(1), 38-50.
- Cohen, M.L. (1999). Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The disapproving rheumatologist's evidence. *Bailliere's Best Practice & research Clinical rheumatology*, 13, 421-5.
- Cousins, M., Brennan, F. & Carr, D. (2004). Pain relief: a universal human right. *Pain*, 112(1-2), 1-4.
- Crofford, L.J., Pillemer, S.R., Kalogeras, K.T., Cash, J.M., Michelson, D., Kling, M.A., Sternberg, E.M., Gold, P.W., Chrousos, G.P. et Wilder, R.L. (1994).

- Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 37, 1583-92.
- Crofford, L.J. (2002). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 31, 1-13.
- Dambreville, A. (2000). Douleurs et orthopédie. Conférences d'enseignement de la *Sofcot*, 73, 1-12.
- Dawson-Basoa, M.E. and Gintzler, A.R. (1996). Estrogen and progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms. *Pain*, 64, 169-77.
- Dworkin, R.H., Backonja, M., Rowbotham, M.C., Allen, R.R., Argoff, C.R., Bennett, G.J., Bushnell, M.C., Farrar, J.T., Galer, B.S., Haythornthwaite, J.A., Hewitt, D.J., Loeser, J.D., Max, M.B., Saltarelli, M., Schmader, K.E., Stein, C., Thompson, D., Turk, D.C., Wallace, M.S., Watkins, L.R. et Weinstein, S.M. (2003). Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Archives of Neurology*, 60, 1524-34.
- Edwards, R.R., Clifton, O.B., Bathon, J. et Haythornthwaite, J.A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 55(2), 325-32.
- Ellermeier, W. & Westphal, W. (1995). Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 61(3), 435-9.
- Elliott, F. (1944). Aspects of « fibrositis ». *Annals of the rheumatic diseases*, 4, 22-5.
- Falcy, M., Mur, J.M., Pillière, F. et Dornier, G. (2000). Le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Institut national de recherche scientifique, ED 5008, 1-4.
- Farooqi, A. et Gibson, T. (1998). Prevalence of the major rheumatic disorders in the adult population of North Pakistan. *British Journal of Rheumatology*, 37(5), 491-5.
- Fearon, I., McGrath, P. J., et Achat, H. (1996). 'Booboos': the study of everyday pain among young children. *Pain*, 68, 55-62.
- Feine, J.S., Bushnell, M.C., Miron, D. et Duncan, G.H. (1991). Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain*, 44(3), 255-62.
- Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F., Fontana, S., Scita, F., Nolli, M. et Maestri, D. (1990). Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue

- chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *Journal of Rheumatology*, 18(3), 480-1.
- Fields, H.L. (1987). *Pain*. New York: McGraw-Hill Book Company.
- Flor, H. et Hermann, C. (2004). Biopsychosocial Models of Pain. In R.H. Dworkin et W.S. Breitbart (éd.), *Psychosocial Aspect of Pain: A Handbook for Health Care Providers* (pp. 47-75). Seattle : IASP Press.
- Filligim, R.B. et Maixner, W. (1995). Gender differences in response to noxious stimuli. *Pain Forum*, 4, 209-21.
- Filligim, R.B., Maixner, W., Girdler, S.S., Light, K.C., Harris, M.B. et Sheps, D.S. (1997). Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*, 59, 512-20.
- Filligim, R.B. (2000). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Current review of pain*, 4(1), 24-30.
- Fortin, M.F., Côté, J., Filion, F. (2006). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Chenelière Éducation : Montréal, Canada.
- French, D.J., Noel, M., Vigneau, F., French, J.A., Cyr, C.P., Evans RT. (2005) L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF - Adaptation canadienne en langue française de l'échelle « Pain Catastrophizing Scale ». *Revue canadienne des sciences du comportement*, 37, 181-92.
- Frye, C.A. et Seliga, A.M. (2001). Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cognitive, affective & behavioural neuroscience*, 1(4), 371-81.
- Gallagher, D., Nies, G., et Thompson, L.W. (1982). Reliability of the Beck Depression Inventory with older adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 152-153.
- Garcia-Cebrian, A., Gandhi, P., Demyttenaere, K. et Peveler, R. (2006). The association of depression and painful physical symptoms – a review of the european literature. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(6), 379-88.
- Gaumond, I., Arsenault, P. et Marchand, S. (2002). The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Research*, 958, 139-145.

- Gaumont, I., Arsenault, P. et Marchand, S. (2005). Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Research*, 1052, 105-11.
- Gauthier, J., Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Revue canadienne des sciences du comportement*, 25(4), 559-78.
- Giesecke, T., Williams, D.A., Harris, R.E., Cupps, T.R., Tian, X., Tian, T.X., Gracely, R.H. et Clauw, D.J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Athritis and rheumatism*, 48(10), 2916-22.
- Gintzler, A.R. (2000). Ovarian sex steroids activated antinociceptive systems and reveal gender-specific mechanisms. In R.B. Fillingim (Ed.), *Sex, Gender and Pain*, 17, 89-108.
- Gjerstad, J. (2007). Genetic susceptibility and development of chronic non-malignant back pain. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 83-91.
- Goffaux, P., Redmond, W.J., Rainville, P. et Marchand, S. (2007). Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130(1-2), 137-43.
- Graham, W. (1953). The fibrositis syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases*, 3, 33-4.
- Griep, E.N., Boersma, J.W., de Kloet, E.R. (1993). Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 20, 469-74.
- Griep, E.N., Boersma, J.W., Lentjes, E.G., Prins, A.P., van der Korst, J.K., de Kloet, E.R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *Journal of Rheumatology*, 25, 1374-81.
- Hadler, N.M. (2003). « Fibromyalgia » and the medicalization of misery. *Journal of Rheumatology*, 30, 1668-70.
- Hastie, B.A., Riley, J.L. 3rd, Robinson, M.E., Glover, T., Campbell, C.M., Staud, R. et Fillingim, R.B. (2005). Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. *Pain*, 116, 227-37.
- Haywood, S.A., Simonian, S.X., Van der Beek, E.M., Bicknell, R.J. and Herbison, A.E. (1999). Fluctuating estrogen and progesterone receptor expression in

- brainstem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. *Endocrinology*, 140(7), 3255-63.
- Heim, C., Newport, D.J., Heit, S., Graham, Y.P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H. et Nemeroff, C.B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592-7.
- Heinen, E. (2006). Les glandes endocrines. Centre d'immunologie de l'Université de Liège. Document téléaccessible à l'adresse URL : <<http://www.ulg.ac.be/>>
- Hellström, B et Lundberg, U. (2000). Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men. *Integrative physiological and behavioral science*, 35(2), 132-41.
- Henriksson, K.G. and Mense, S. (1994). Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on aetiology and pathogenesis. *Pain Reviews*, 1, 245-60.
- Henry, J.L., Yashpal, K., Pitcher, G.M. et Coderre, T.J. (1999). Physiological evidence that the « interphase » in the formalin test is due to active inhibition. *Pain*, 82(1), 57-63.
- Ho, S.C., Lau, E.M., Woo, J., Sham, A., Chan, K.M., Lee, S. et Leung P.C. (1999). The prevalence of osteoporosis in the Hong Kong Chinese female population. *Maturitas*, 32(3), 171-8.
- Houvenagel, E., Forzy, G., Leloire, O., Gallois, P., Hary, S., Hautecoeur, P., Convain, L., Henniaux, M, Vincent, G. et Dhondt, J.L. (1990). Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*, 57, 21-3.
- Hrycaj, P., Stratz, T. et Müller, W. (1993). Platelet 3H-imipramine uptake receptor drome. *Journal of rheumatology*, 20, 1986-8.
- Hurtig I.M., Raak R.I., Kendall S.A., Gerdle B., Wahren L.K. (2001). Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: Identification of subgroups. *Clinical Journal of Pain*, 17, 316-22.
- Julien, N., Arsenault, P., Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is associated to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1-2), 295-302.
- Julien, N. et Marchand, S. (2006). Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neuroscience Letters*, 401(3), 256-60.

- Koch, H. (1986). The management of chronic pain in office-based ambulatory care: National Ambulatory Medical Care Survey. *Advancedata, department of health and human services*, 123, 1-12.
- Kosek, E. et Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70(1), 41-51.
- Kuba, T., Kemen, L.M. et Quinones-Jenab, V. (2005). Estradiol administration mediates the inflammatory response to formalin in female rats. *Brain Research*, 1047, 119-22.
- Laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. (2007). *Les analyses hématologiques*. Site téléaccessible à l'adresse URL : <<http://www.lab.chus.qc.ca/>>
- Laboratoire Serono. (2005). Fertility. *Anomalies ovulatoires*. Document téléaccessible à l'adresse URL : <<http://fertility.com>>
- Lautenbacher, S. and Rollman, G.B. (1993). Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 53(3), 255-64.
- Lautenbacher, S., Sernal, J., Schreiber, W. and Krieg, J.C. (1999). Relationship between clinical pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic medicine*, 61(6), 822-7.
- Lautenbacher, S. and Rollman, G.B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13(3), 189-96.
- Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304.
- Le Bars, D., Dickenson, A.H. et Besson, J.M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6(3), 305-27.
- Le Bars, D. et Willer J.C. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC – Anesthésie et Réanimation*, 1, 227-266.
- Lemieux, C. (2005). Les oestrogènes, leurs récepteurs et leurs actions. *Mémoires et thèses électroniques*. Document téléaccessible à l'adresse URL : <<http://www.theses.ulaval.ca/>>

- LeResche, L., Mancl, L., Sherman, J.J., Gandara, B. et Dworkin, S.F. (2003). Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*, 106, 253-61.
- Levine, J.D., Gordon, N.C. et Fields, H.L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2, 654-7.
- Li, J., Simone, D.A., Larson, A.A. (1999). Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 79, 75-82.
- Lindell, L., Bergman, S., Petersson, I.F., Jacobsson, L.T. et Herrström, P. (2000). Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Scandinavian journal of primary health care*, 18(30), 149-53.
- Loeser, J.D. (1980). Perspectives on Pain. In C. Padgham, A. Hedges et P. Turner (éd.), *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (p.314). Baltimore : University Park Press.
- Maixner, W. and Humphrey, C. (1993). Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *Clinical Journal of Pain*, 9(1), 16-25.
- Malmberg, A.B., Chen, C., Tonegawa, S. et Basbaum, A.I. (1997). Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKCgamma. *Research Science*, 278(5336), 279-83.
- Marchand, S. (1998). *Le phénomène de la douleur*. Chenelière/McGraw-Hill : Montréal, Canada.
- Marchand, S. et Arsenault, P. (2002). Spatial summation for pain perception : interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. *Pain*, 95, 201-6.
- Marchand, S. (2005a). Les douleurs d'origine centrale : quand la douleur est entre les deux oreilles. *Le Clinicien*, 20(2), 59-62.
- Marchand, S. (2005b). Neurophysiologie de la douleur. In P. Beaulieu (dir.), *Pharmacologie de la douleur* (p.3-38). Québec : Presses de l'université de Montréal.
- Marcus, D.A. (1995). Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*, 62, 129-39.
- Marieb, E.N. (2005). *Anatomie et physiologie humaine* (p. 503-546; 621-662; 1095-1142). St-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc. (3^e éd.).

- McNally, J.D., Matheson, D.A. and Bakowsky, V.S. (2006). The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Diseases in Canada*, 27(1), 9-16.
- Melzack, R. Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms : a new theory. *Sciences*, 150, 971-9.
- Merskey, H. et Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.
- Mills, R.H., Sohn, R.K., Micevych, P.E. (2004). Estrogen-induced mu-opioid receptor internalization in the medial preoptic nucleus is mediated via neuropeptide Y-Y1 receptor activation in the arcuate nucleus of female rats. *Journal of Neuroscience*, 24(4), 947-55.
- Mitchell, L.A., MacDonald, R.A., Brodie, E.E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *The Journal of Pain*, 5(4), 233-7.
- Moulin, D.E., Clark, A.J., Speechley, M. et Morley-Forster, P.K. (2002). Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Research and Management*, 7(4), 179-84
- Moulin, D. (2004). The role of opioids in the management of neuropathic pain. *Paincare*, 4(2), 3-7.
- Nehmé, C. (2006). *La douleur neuropathique : un défi pour les soignants* (p. 11-14). Hôpital Neurologique, Montréal.
- Nguon, L. (2007). *Vivre avec la douleur* (p. 1-3). Association Québécoise de la douleur chronique.
- Okifuji, A. et Turk, D.C. (2006). Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 7(11), 851-9.
- Pavlin, D.J., Sullivan, M.J., Freund, P.R. et Roesen, K. (2005). Catastrophizing : a risk factor for postsurgical pain. *Clinical Journal of Pain*, 21(1), 83-90.
- Penny, K.I., Purves, A.M., Smith, B.H., Chambers, W.A. et Smith, W.C. (1999). Relationship between the chronic pain grade and measures of physical, social and psychological well-being. *Pain*, 79, 275-9.

- Perrot, S., Dumont, D., Guillemin, F., Pouchot, J., Coste, J., French Group for Quality of Life Research. (2003). Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Journal of Rheumatology*, 30(5), 1054-9.
- Pincus, T. et Williams, A. (1999). Models and measurements of depression in chronic pain. *Journal of psychosomatic research*, 47(3), 211-9.
- Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., Barcellos de Souza, J., Grignon, S. et Marchand, S. (2008). The DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception in chronic widespread pain patients and healthy controls. Submitted.
- Potvin, S., Stip, E., Tempier, A., Pampoulova, T., Bentaleb, L.A., Lalonde, P., Lipp, O., Goffaux, P. et Marchand, S. (2008). Pain perception in schizophrenia : No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *Journal of psychiatric research*, 42(12), 1010-6.
- Price, D.D., Finniss, D.G. et Benedetti, F. (2008). A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annual review of psychology*, 59, 565-90.
- Price, D.D. (1999). *Psychological mechanisms of pain and analgesia*. International association for the study of pain : Seattle, United States of America.
- Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell M.C et Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *Journal of cognitive neuroscience*, 11(1), 110-25.
- Riley, J.L. 3rd, Robinson, M.E., Wise, E.A. et Price, D.D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 81(3), 225-35.
- Robinson, J.E. and Short, R.V. (1977). Changes in breast sensitivity at puberty, during the menstrual cycle, and at parturition. *British Medical Journal*, 1, 1188-91.
- Robinson, M.E., Riley, J.L. 3rd, Brown, F.F. et Gremillion, H. (1998). Sex differences in response to cutaneous anesthesia: a double blind randomized study. *Pain*, 77(2), 143-9.
- Robinson, M.E. et Riley, J.L. 3rd. (1999). The role of emotion in pain. In R.J. Gatchel et D.C. Turk (eds.), *Psychosocial factors in pain : Critical perspective* (p.74-88). New York, NY: Guilford Press.

- Rollman, G.B. et Lautenbacher, S. (2001). Sex differences in musculoskeletal pain. *Clinical Journal of Pain*, 17(1), 20-4.
- Rosier, E.M., Iadarola, M.J., Coghill, R.C. (2002). Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain*, 98 (1-2), 205-16.
- Russel, I.J., Vaeroy, H., Javors, M., Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 35, 550-6.
- Russell, I.J. (1998). Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57, 63-6.
- Samborski, W., Sobieska, M., Pieta, P., Drews, K. et Brzosko, M. (2005). Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 51(2), 23-6.
- Scholz, J. et Woolf, C.J. (2002). Can we conquer pain? *Nature neuroscience*, 5, 1062-7.
- Senna, E.R., De Barros, A.L., Silva, E.O., Costa, I.F., Pereira, L.V., Ciconelli, R.M. et Ferraz, M.B. (2004). Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *Journal of rheumatology*, 31(3), 594-7.
- Sheehan, J., Mckay, J., Ryan, M., Walsh, N. et O'Keefe, D. (1996). What cost chronic Pain? *Irish Medical Journal*, 89(6), 218-9.
- Sherman, J.J., Turk, D.C. et Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 16, 127-34.
- Sherman, J.J. et LeResche, L. (2006). Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodologic review. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 291(2), R245-56.
- Smith, S.S. (1994). Female sex steroid hormones: from receptors to networks to performance-actions on the sensorimotor system. *Progress in neurobiology*, 44, 55-86.
- Smith, Y.R., Stohler, C.S., Nichols, T.E., Bueller, J.A., Koeppe, R.A. et Zubieta, J.K. (2006). Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *The Journal of Neurosciences*, 26(21), 5777-85.

- Spielberger, C.D. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press.
- Spooner, M.F., Robichaud, P., Carrier, J.C. et Marchand, S. (2007). Endogenous pain modulation during the formalin test in estrogen receptor beta knockout mice. *Neuroscience*, 150(3), 675-80.
- Stahl, S.M. (2002). Does depression hurt? *The Journal of clinical psychiatry*, 63(4), 273-4.
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P. et Price, D.D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91, 165-75.
- Straneva, P.A., Maixner, W., Light, K.C., Pedersen, C.A., Costello, N.L. et Girdler, S.S. (2002). Menstrual cycle, Beta-Endorphins, and Pain Sensitivity in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Health Psychology*, 21(4), 358-67.
- Sullivan, M.J., Stanish, W., Waite, H., Sullivan, M. et Tripp, D.A. (1995). Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*, 77(3), 253-60.
- Sullivan, M.J., Stanish, W., Waite, H., Sullivan, M. et Tripp, D.A. (1998). Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*, 77(3), 253-60.
- Tassorelli, C., Sandrini, G., Cecchini, A.P., Nappi, R.E., Sances, G. et Martignoni, E. (2002). Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosomatic Medecine*, 64, 621-6.
- Tjolsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. et Hole, K. (1992). The Formalin Test – An evaluation of the Method. *Pain*, 51, 7-17.
- Todd, K.H., Funk, K.G., Funk, J.P. et Bonacci, R. (1996). Clinical significance of reported changes in pain severity. *Annals of emergency medicine*, 27(4), 485-9.
- Tousignant-Laflamme, Y. et Marchand, S. (2008). Analgesia by Endogenous Pain Inhibition varies throughout the Menstrual Cycle in Healthy Women. Submitted.
- Turk, D. et Melzack, R. (2001). *Handbook of Pain Assessment (Second Edition)*. United States of America: The Guilford Press.

- Turk, D. et Okifuji, A. Psychological aspect of pain. In C.A. Warfield et Z.H. Bajwa (éd.), *Principle and practice of pain medicine (2e éd.)*. New York : McGraw-Hill (p.139-47).
- Unruh, A. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65(1-2), 123-67.
- Vezina, J., Laprise, R., Gourgue, M. (1992). Comparaison de la performance diagnostique de l'inventaire de dépression de Beck et de l'échelle de dépression gériatrique : utilisation des courbes caractéristiques. *Les cahiers de recherche de l'école de psychologie*, 136, Université de Laval.
- Willis, W.D. (1985). Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London – Series B : Biological Sciences*, 308(1136), 253-70.
- Wolfe, F., Snilders, A.M.J., Yunus, M.B. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia : report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis rheumatology*, 33, 160-72.
- Wolfe, F. (1993). The epidemiology of fibromyalgia. *Journal of musculoskeletal pain*, 1, 137-48.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J. et Russel, I.J. (1995). Aspect of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms. *Journal of Rheumatology*, 22(1), 151-6.
- Wolfe, F., Russell, I.J., Vipraio, G., Ross, K. et Anderson, J. (1997). Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *Journal of rheumatology*, 24, 555-9.
- Wood, P.B. (2004). Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical hypotheses*, 62, 420-4.
- Wood, P.B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E.A., Bushnell, M.C. et Chizh, B.A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *European Journal of Neuroscience*, 25, 3576-82.
- Yunus, M.B. (1992a). Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *Journal of Rheumatology*, 19, 90-4.

- Yunus, M.B., Dailey, J.W., Aldag, J.C., Masi, A.T., Jobe, P.C. (1992b). Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia : a controlled study. *Journal of Rheumatology*, 19, 95-7.
- Yunus, M.B. (1992c). Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *Journal of rheumatology*, 19, 846-50.
- Yunus, M.B. (1994). Psychological aspects of fibromyalgia syndrome : a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillière's clinical rheumatology*, 8(4), 811-37.
- Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. et Squire, L.R. (1999). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press : San Diego, USA.

ANNEXE A

Questionnaire sociodémographique
« Évaluation de l'état de santé »



Des gens de soins et d'excellence

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke



CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE

Numéro du sujet : _____

Groupe :

- Fibromyalgie (FM)
- Lombalgie (LBP)
- Arthrite rhumatoïde (AR)
- Syndrome colon irritable (SCI)
- Dépression majeure (DM)
- Sujet sain (SS)

QUESTIONNAIRE SUR L'ÉTAT DE SANTÉ

Date : _____
année / mois / jour

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Sexe : F M Origine ethnique : _____

État civil : célibataire marié en union libre séparé divorcé veuf

Personnes à charge (indiquez le nombre) : enfant(s) _____ parent(s) _____ autres _____

Scolarité complétée : primaire secondaire collégial universitaire

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Date du début des dernières menstruations : _____ Durée habituelle des menstruations : _____

Cycle menstruel régulier? Oui Non Pré-ménopausée? Oui Non Douleurs menstruelles? Oui Non

Êtes-vous? droitier gaucher les deux

Avez-vous du mal à dormir? oui non

Combien d'heures dormez-vous la nuit? _____ heures

Combien d'heures dormez-vous le jour? _____ heures

Fumez-vous? oui non Si oui, combien de cigarettes par jour? _____

Avez-vous déjà fumé? oui non Si oui, cessé depuis? _____

Taille : _____ Poids : _____

Cochez la fréquence à laquelle vous consommez des boissons alcoolisées :

Jamais	<input type="checkbox"/>	2-3 fois par semaine	<input type="checkbox"/>
moins d'une fois par mois	<input type="checkbox"/>	4 fois ou plus par semaine	<input type="checkbox"/>
2-4 fois par mois	<input type="checkbox"/>	tous les jours	<input type="checkbox"/>

Quel nombre de consommation prenez-vous par semaine? _____

Au cours de la dernière année, combien de fois avez-vous pris 5 consommations ou plus dans une même occasion? _____

Consommez-vous des drogues (marijuana, hashich, cocaïne, héroïne, etc.)? oui non

Si oui, laquelle : _____ Si non, avez-vous déjà consommé? Oui Non

À quand remonte la dernière fois? _____

Si vous consommez, cochez la fréquence à laquelle vous consommez :

Jamais	<input type="checkbox"/>	2-3 fois par semaine	<input type="checkbox"/>
moins d'une fois par mois	<input type="checkbox"/>	4 fois ou plus par semaine	<input type="checkbox"/>
2-4 fois par mois	<input type="checkbox"/>	tous les jours	<input type="checkbox"/>

EMPLOIS & COMPENSATIONS

Quel est ou a été votre emploi (titre / fonctions)? _____

Quelle est votre situation actuelle en ce qui concerne l'emploi ?

Temps plein temps partiel retraité sans emploi aux études Spécifiez : _____

Si vous êtes en arrêt de travail ou sans emploi :

Avez-vous essayé de retourner au travail ? oui non
Si oui, s'agissait-il du même emploi ? oui non
Recevez-vous des indemnités de remplacement de revenu? oui non

Comment percevez-vous le degré d'exigence de votre travail au niveau physique ? sédentaire léger moyen lourd très lourd

Comment percevez-vous le degré d'exigence de votre travail au niveau psychologique ? léger moyen lourd

Avez-vous une réclamation actuellement en cours par rapport à votre problématique ? oui non

Spécifiez SAAQ CSST Autre assurance : _____

Y a-t-il eu des litiges en lien avec votre réclamation ? _____

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Cochez la ou les cases vous concernant et spécifiez au besoin :

Maladies actuelles/diagnostic présent _____

Allergies oui non _____

Maladies passées oui non _____

Chirurgies oui non _____

Implants (pacemaker, neurostimulateur) oui non _____

Traumatismes majeurs (ex. : accident de la route, chute, etc.) oui non _____

MÉDICATION

Inscrivez **tous** les médicaments que vous prenez **présentement**

(prescrit, non prescrit, produits naturels, homéopathie, médecine chinoise ou autres)

Nom du médicament	Dose	indication	Début

Inscrivez tous les médicament que vous avez pris **dans le passé, spécifiquement pour la douleur**

(prescrit, non prescrit, produits naturels, homéopathie, médecine chinoise ou autres)

Nom du médicament	Dose	indication	début	Arrêt

VOTRE DOULEUR :

NB : SUJETS SAINS, PASSEZ À LA SECTION SUIVANTE

Type de douleur : fibromyalgie lombalgie arthrite rhumatoïde syndrome côlon irritable

Comment votre douleur a-t-elle commencé ? _____

Depuis combien de temps ressentez-vous cette douleur : mois _____ année _____

Depuis son apparition, votre douleur est-elle ? de pire en pire inchangée améliorée

Décrivez en vos propres termes votre problème de douleur principal:

Mis à part la raison de votre consultation, souffrez-vous de d'autres affections douloureuses : oui non

Précisez : _____

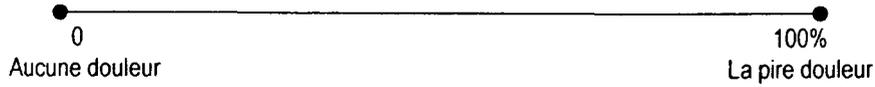
INTENSITÉ DE LA DOULEUR

Évaluez votre douleur à son PIRE au cours de la semaine dernière en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



Inscrivez l'équivalent en pourcentage : _____ %

Évaluez votre douleur à son MEILLEUR au cours de la semaine dernière en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



Inscrivez l'équivalent en pourcentage : _____ %

Évaluez où se situe votre douleur en moyenne en traçant un X sur l'échelle ci-dessous



Inscrivez l'équivalent en pourcentage : _____ %

À quel moment de la journée votre douleur est la plus intense ?

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> au réveil | <input type="checkbox"/> l'après-midi | <input type="checkbox"/> la nuit |
| <input type="checkbox"/> le matin | <input type="checkbox"/> le soir | <input type="checkbox"/> n'importe quel moment |

Qu'est-ce qui augmente votre douleur ?

Qu'est ce qui diminue votre douleur ?

CONSULTATIONS

Depuis le début de vos symptômes, cochez les intervenants que vous avez consultés depuis l'apparition de votre douleur, indiquez le nombre de rencontres dans la case.

- | | | | | | | | |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| Acupuncteur | <input type="checkbox"/> | Anesthésiste | <input type="checkbox"/> | Chiropraticien | <input type="checkbox"/> | Guérisseur | <input type="checkbox"/> |
| Homéopathe/naturopathe | <input type="checkbox"/> | Hypnotiseur | <input type="checkbox"/> | Neurologue | <input type="checkbox"/> | Neurochirurgien | <input type="checkbox"/> |
| Ergothérapeute | <input type="checkbox"/> | Orthopédiste | <input type="checkbox"/> | Ostéopathe | <input type="checkbox"/> | Physiatre | <input type="checkbox"/> |
| Physiothérapeute | <input type="checkbox"/> | Psychologue | <input type="checkbox"/> | Psychiatre | <input type="checkbox"/> | Rhumatologue | <input type="checkbox"/> |
| Clinique de la douleur | <input type="checkbox"/> | Autres (précisez) _____ | | | | | |

Dans la dernière année, quelles interventions avez-vous reçues ?

ACTIVITÉS PHYSIQUES

Combien de fois avez-vous pratiqué des activités physiques de 20 à 30 minutes par séance (ou plus) au cours des 3 derniers mois ?

- | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Aucune | <input type="checkbox"/> | environ 1 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| Environ une fois par mois | <input type="checkbox"/> | environ 2 fois ou plus par semaine | <input type="checkbox"/> |
| Environ 2 à 3 fois par mois | <input type="checkbox"/> | environ 3 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| | | 4 fois ou plus par semaine | <input type="checkbox"/> |

ANNEXE B

Évaluation de l'anxiété
« Inventaire d'anxiété situationnelle et trait d'anxiété (forme Y) »
(IASTA Y1 et Y2)

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE IASTA (forme Y-1)

Développé par Charles D. Spielberger
En collaboration avec
R.L. Gorsuch, R. Lushene, P.R. Vagg, et G.A. Jacobs
*Traduit et adapté par Janel G. Gauthier
En collaboration avec Stéphane Bouchard*

du sujet : _____
Date : _____

CONSIGNES:

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez maintenant, c'est-à-dire à ce moment précis. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez présentement.

	P A S D U T O U T	U N P E U	M O D È R È M E N T	B E A U C O U P
1. Je me sens calme.....	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité.....	1	2	3	4
3. Je suis tendu (e).....	1	2	3	4
4. Je me sens surmené (e).....	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille.....	1	2	3	4
6. Je me sens bouleversé (e).....	1	2	3	4
7. Je suis préoccupé (e) actuellement par des malheurs possibles.....	1	2	3	4
8. Je me sens comblé (e).....	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé (e).....	1	2	3	4
10. Je me sens à l'aise	1	2	3	4
11. Je me sens sûr (e) de moi	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux (se).....	1	2	3	4
13. Je suis affolé (e).....	1	2	3	4
14. Je me sens indécis (e)	1	2	3	4
15. Je suis détendu (e)	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait (e).....	1	2	3	4
17. Je suis préoccupé (e).....	1	2	3	4
18. Je me sens tout mêlé (e).....	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je me sens bien.....	1	2	3	4

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE IASTA (forme Y-2)

Développé par Charles D. Spielberger
En collaboration avec
R.L. Gorsuch, R. Lushene, P.R. Vagg, et G.A. Jacobs
Traduit et adapté par Janel G. Gauthier
En collaboration avec Stéphane Bouchard

du sujet : _____
Date : _____

CONSIGNES:

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés qui ont déjà été utilisés par les gens pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez en général. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez en général.

	P A S D U T O U T	U N P E U	M O D È R È M E N T	
21. Je me sens bien.....	1	2	3	
22. Je me sens nerveux (se) et agité (e).....	1	2	3	
23. Je me sens content (e) de moi-même.....	1	2	3	
24. Je voudrais être aussi heureux (se) que les autres semblent l'être.....	1	2	3	
25. J'ai l'impression d'être un (e) raté (e).....	1	2	3	
26. Je me sens reposé (e).....	1	2	3	
27. Je suis d'un grand calme.....	1	2	3	
28. Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive pas à les surmonter.....	1	2	3	
29. Je m'en fais trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine.	1	2	3	
30. Je suis heureux (se).....	1	2	3	
31. J'ai des pensées troublantes.....	1	2	3	
32. Je manque de confiance en moi.....	1	2	3	
33. Je me sens en sécurité.....	1	2	3	
34. Prendre des décisions m'est facile.....	1	2	3	
35. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.....	1	2	3	
36. Je suis satisfait (e).....	1	2	3	
37. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent....	1	2	3	
38. Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit.....	1	2	3	
39. Je suis une personne qui a les nerfs solides.....	1	2	3	
40. Je deviens tendu (e) ou bouleversé (e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents.....	1	2	3	

ANNEXE C

Évaluation de l'humeur
« Beck Depression Inventory »
(BDI)

du sujet : _____

Date : _____

ANNEXE I

INVENTAIRE DE BECK

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases.

Pour chacun des groupes

1) lisez attentivement toutes les phrases

2) Placez un « X » dans le cadre à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez dans le moment présent.

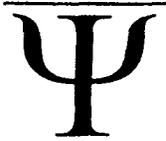
1. Je ne me sens pas triste.
 Je me sens triste.
 Je suis tout le temps triste et je ne peux m'en sortir.
 Je suis si triste que je ne peux le supporter.
2. Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir.
 Je me sens découragé(e) par l'avenir.
 J'ai l'impression de n'avoir aucune attente dans la vie.
 J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer.
3. Je ne me considère pas comme un(e) raté(e).
 J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels.
 Quand je pense à mon passé, je ne vois que des échecs.
 J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans la vie.
4. Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant.
 Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant.
 Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit.
 Tout me rend insatisfait et m'ennuie.
5. Je ne me sens pas particulièrement coupable.
 Je me sens coupable une bonne partie du temps.
 Je me sens coupable la plupart du temps.
 Je me sens continuellement coupable.
6. Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).
 J'ai l'impression que je pourrais être puni(e).
 Je m'attends à être puni(e).
 J'ai l'impression d'être puni(e).

7. Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) de moi.
 Je suis déçu(e) de moi.
 Je suis dégoûté(e) de moi.
 Je me hais.
8. Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque.
 Je suis critique de mes faiblesses ou de mes erreurs.
 Je me blâme tout le temps pour mes erreurs.
 Je me blâme pour tous les malheurs qui arrivent.
9. Je ne pense aucunement à me suicider.
 J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer aux actes.
 J'aimerais me suicider.
 J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion.
10. Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire.
 Je pleure plus qu'avant.
 Je pleure continuellement maintenant.
 Avant, je pouvais pleurer, mais maintenant, j'en suis incapable.
11. Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant.
 Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement qu'auparavant.
 Je suis continuellement irrité(e).
 Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant.
12. Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les gens.
 Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'autrefois.
 J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens.
 J'ai perdu tout intérêt pour les gens.
13. Je prends des décisions aussi facilement qu'avant.
 Je remets des décisions beaucoup plus qu'auparavant.
 J'ai beaucoup plus de difficulté à prendre des décisions qu'auparavant.
 Je ne peux plus prendre de décisions.
14. Je n'ai pas l'impression que mon apparence soit pire qu'auparavant.
 J'ai peur de paraître vieux(vieille) ou peu attrayant(e).
 J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents qui me rendent peu attrayant(e).
 J'ai l'impression d'être laid(e).
15. Je peux travailler aussi bien qu'avant.
 Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose.
 Je dois me secouer très fort pour faire quoi que ce soit.
 Je ne peux faire aucun travail.

16. Je dors aussi bien que d'habitude.
 Je ne dors pas aussi bien qu'avant.
 Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir.
 Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir.
17. Je ne me sens pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumé.
 Je me fatigue plus souvent qu'auparavant.
 Je me fatigue pour un rien.
 Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
18. Mon appétit n'est pas pire que d'habitude.
 Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il était.
 Mon appétit a beaucoup diminué.
 Je n'ai plus d'appétit du tout.
19. Je n'ai pas perdu de poids dernièrement.
 J'ai perdu plus de 5 livres.
 J'ai perdu plus de 10 livres.
 J'ai perdu plus de 15 livres.
Je suis présentement un régime : Oui _____ Non _____
20. Ma santé ne me préoccupe pas plus que d'habitude.
 Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme les douleurs, les maux d'estomac ou la constipation.
 Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose.
 Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose.
21. Je n'ai remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour le sexe.
 J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant.
 J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels.
 J'ai perdu tout désir sexuel.

ANNEXE D

Évaluation de la pensée catastrophique
« Pain Catastrophizing Scale »
(PCS)



PCS-CF

Nom: _____ Age: _____ Sexe: _____ Date: _____

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent, ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. Veuillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.

0 – pas du tout 1 – quelque peu 2 – de façon modère 3 – beaucoup 4 – tout le temps

Quand j'ai de la douleur ...

- 1 j'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.
- 2 je sens que je ne peux pas continuer.
- 3 c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais.
- 4 c'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.
- 5 je sens que je ne peux plus supporter la douleur.
- 6 j'ai peur que la douleur s'empire.
- 7 je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.
- 8 avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.
- 9 je ne peux m'empêcher d'y penser.
- 10 je ne fais que penser à quel point ça fait mal.
- 11 je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.
- 12 il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.
- 13 je me demande si quelque chose de grave va se produire.

... Total

ANNEXE E
« Fibromyalgia Impact Questionnaire »
(FIQ)

1. Êtes-vous capable de :

Mettez une simple croix (X) dans la case qui correspond à votre choix, une par ligne

	Toujours	La plus part du temps	De temps en temps	Jamais
	0	1	2	3
Faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire la lessive en machine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire à manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire la vaisselle à la main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Passer l'aspirateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire les lits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aller voir des amis ou de la famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire du jardinage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conduire une voiture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Au cours des 7 derniers jours,

2. Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien?

METTEZ UNE SIMPLE CROIX X DANS LA CASE QUI CORRESPOND À VOTRE CHOIX

1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>						

Si vous n'avez pas d'activité professionnelle, passez à la question 5

3. Combien de journées de travail avez-vous manqué à cause de votre fibromyalgie?

METTEZ UNE SIMPLE CROIX X DANS LA CASE QUI CORRESPOND À VOTRE CHOIX

1	2	3	4	5 ou plus
<input type="checkbox"/>				

4. Les jours où vous avez travaillé, les douleurs ou d'autres problèmes liés à votre fibromyalgie vous ont-ils gêné(e) dans votre travail?

INDIQUEZ D'UN TRAIT L'ENDROIT OÙ VOUS VOUS SITUEZ ENTRE LES DEUX POSITIONS EXTRÊMES

Aucune gêne Gêne très importante

Au cours des 7 derniers jours,

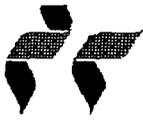
5. Avez vous eu des douleurs?

Indiquez d'un trait l'endroit où vous vous situez entre les deux positions extrêmes

Aucune douleur Douleurs très fortes

ANNEXE F

Formulaire de consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

- Titre de l'étude :** Étude comparative avec groupe contrôle portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez des sujets souffrant de fibromyalgie, de lombalgie chronique, d'arthrite inflammatoire, du syndrome du côlon irritable, de la maladie de Crohn et de dépression.
- Investigateur principal :** Dr Serge Marchand, Ph.D., Service de neurochirurgie
- Co-investigateurs :** Dr Christian Cloutier, MD.;
Dr Ghislain Devroede;
Dr Jean-François Corbin, MD.;
Dr Gilles Boires, MD, Ph.D;
Yannick Tousignant-Laflamme, Pht., M.Sc., étudiant au doctorat en sciences cliniques;
Patricia Bourgault, inf. Ph.D.;
Juliana Barcellos de Souza, Pht. Ph.D(c);
Céline Boulet, inf.

Groupe 2 : 3 rencontres

Vous êtes invitée à participer à un projet de recherche. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots ou des choses que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions. Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document. Nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

EN CAS D'URGENCE

Si vous avez des questions concernant la présente étude ou en cas d'urgence, vous n'avez qu'à composer le (819) 346-1110 et contacter le Dr Serge Marchand au poste 15889 ou un des étudiants responsables de cette étude au poste 13890.

QUEL EST LE BUT DE L'ÉTUDE ?

Certains types de douleurs chroniques affectent plus souvent les femmes que les hommes comme la fibromyalgie, la lombalgie, l'arthrite inflammatoire, le syndrome du côlon irritable et la maladie de Crohn. Le but de cette étude est d'étudier différents éléments notamment les hormones sexuelles, le système nerveux autonome et les rôles sociaux associés au sexe qui pourraient expliquer que les femmes souffrent davantage de douleurs chroniques.

Précisons que plusieurs hypothèses pourraient expliquer la cause de ces douleurs. Notre laboratoire s'intéresse à deux hypothèses possibles à l'origine des douleurs chroniques. Selon la première hypothèse, il existe des mécanismes présents dans le corps humain qui permettent de

diminuer la douleur, connus sous le nom de « mécanismes endogènes de contrôle de la douleur ». Il est possible que le dérèglement des mécanismes de contrôle de la douleur explique pourquoi certaines personnes développent des douleurs chroniques telles la fibromyalgie, la lombalgie, l'arthrite inflammatoire et le syndrome du côlon irritable (SCI). Nous voulons également vérifier si cette possibilité s'applique chez les femmes atteintes de la maladie de Crohn ou souffrant de dépression. Une autre hypothèse provient des hormones sexuelles et pourrait expliquer en partie, le dérèglement de ces mécanismes de contrôle de la douleur. Entre autre, la testostérone (hormone associée au caractère masculin mais présente chez les femmes) aurait un rôle protecteur contre la douleur. De plus, certaines hormones féminines (comme l'œstrogène) sembleraient aussi jouer un rôle dans la douleur. Ainsi, un déséquilibre au niveau des hormones sexuelles pourrait amener un déficit des mécanismes de contrôles de la douleur justifiant pourquoi nous mesurons ces niveaux dans le cadre de cette étude.

Nous croyons que l'identification de l'origine des troubles de la douleur est indispensable au développement de traitements appropriés et plus efficaces. Pour ce faire, nous souhaitons étudier ces mécanismes de contrôle de la douleur ainsi que les hormones sexuelles chez des femmes et des hommes souffrant de fibromyalgie, de lombalgie, d'arthrite inflammatoire, de SCI, de la maladie de Crohn ou de dépression. Ces groupes seront comparés à un septième groupe composé de sujets sains (qui ne souffrent d'aucune maladie).

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Cette étude comporte donc sept groupes dont six groupes de patients souffrant de douleurs chroniques (ou de dépression) et un groupe de sujets sains. En fonction de votre état de santé, vous serez assignée à l'un de ces groupes. Dans le cas des femmes avec un cycle menstruel, trois visites à l'intérieur de plusieurs mois seront nécessaires, au Centre de Recherche Clinique du CHUS, où différents tests seront effectués. Les hommes, ainsi que les femmes ménopausées, seront invités à faire une seule visite au Centre de Recherche Clinique du CHUS.

Les tests incluent : une évaluation de l'état de santé, une évaluation de la douleur, des mesures électrophysiologiques (système nerveux autonome), des tests de douleur (mécanismes de contrôle de la douleur), des prises de sang (hormones sexuelles), des questionnaires (rôles sociaux associés au sexe) et un test d'endurance cardiovasculaire (sujets lombalgiques seulement).

VOICI LES TESTS AUXQUELS VOUS SEREZ SOUMIS :

Questionnaire d'évaluation de l'état de santé et du problème de santé spécifique

Avant même de débiter l'expérimentation, nous procéderons à une évaluation de votre état de santé. Ce questionnaire complété par l'expérimentateur, permet de s'assurer de votre éligibilité à cette étude. Il servira également à avoir une vue d'ensemble de votre état de santé notamment vos antécédents médicaux, votre médication, votre description et votre évaluation de votre douleur. Il contient aussi des informations sociodémographiques (âge, scolarité, état civil, emploi, etc.).

Évaluation de la douleur

Afin de bien évaluer votre douleur, nous vous demandons de ne pas avoir pris de médication anti-douleur (Tyléno, codéine, morphine, etc.) ou anti-inflammatoire (Aspirine, Advil, etc.) au moins 24 heures avant ce test. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur, veuillez avertir immédiatement l'expérimentateur. Vous évaluerez votre douleur à l'aide de deux échelles visuelles analogues, une pour l'intensité de la douleur et l'autre pour son aspect désagréable. Ces échelles sont graduées de 0 à 100. Le **0** représente une **absence de douleur** et **100** la **pire douleur que vous puissiez imaginer**. Vous devrez évaluer mentalement votre douleur et dire verbalement le nombre qui y correspond. Vous direz un nombre pour l'intensité et un autre pour l'aspect désagréable. Cette évaluation se fait lors du test de stimulation thermique et lors du test d'immersion.

Mesures électrophysiologiques

Lors des sessions, nous enregistrons aussi des mesures électrophysiologiques telles l'activité électrodermale (mesure de la transpiration) et l'activité physiologique de base (la fréquence cardiaque et la tension artérielle) qui seront mesurées au repos, au début et à la fin de chaque séance expérimentale grâce à un électrocardiogramme. Ces mesures (électrocardiogramme et électrodermale) seront aussi prises pendant l'immersion du bras dans l'eau. Ceci implique que vous serez reliée à un moniteur cardiaque qui enregistrera le rythme de votre cœur et à un appareil qui mesurera votre transpiration au niveau de la main.

Tests de douleur

Points de fibromyalgie : À l'aide d'un algomètre à pression, nous détecterons sur quatre points de votre corps (deux aux trapèzes et deux aux genoux) la pression nécessaire avant que vous ressentiez une douleur. Ce test nous permettra de comparer le seuil de douleur entre les sujets.

Le test de stimulation thermique : Ce test se fait avec une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations *non douloureuses* (40-44°C) et *douloureuses* (46-50°C) sur le bras. Ces températures ne peuvent pas vous brûler la peau. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la douleur de façon continue grâce à un appareil électronique. La douleur est évaluée à l'aide des échelles visuelles analogues décrites précédemment. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

Le test d'immersion : Ce test consiste en l'immersion du bras dans de l'eau circulante froide (7-14°C). L'immersion dure 2 minutes. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes. La douleur est évaluée à l'aide des échelles verbales décrites précédemment. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

OU

Le test du garrot : Ce test consiste à mettre un garrot (en utilisant un sphygmomanomètre) autour de votre bras. La pression sera constamment maintenue à 200 mmHg pour une durée de 20

minutes. Par la suite, durant ces 20 minutes, nous vous demanderons de garder votre bras immobile et allons, à différentes reprises, évaluer votre niveau de sensibilité ressentie à la surface de votre main à l'aide du touché léger. Après 20 minutes, nous passerons au test de stimulation thermique avec la thermode. Vous êtes en tout temps libre de nous demander de retirer le garrot de votre bras.

Mesure comportementale

Lors des tests douloureux décrits ci-haut, nous filmerons votre corps à l'aide d'une caméra numérique. Par la suite, nous utiliserons cette vidéo afin d'analyser votre réponse corporelle aux différents tests de douleur. Nous porterons une attention particulière sur vos réactions corporelles incluant celle du visage ainsi que votre tension musculaire lors du stimulus douloureux. Cette mesure d'observation comportementale de douleur sera réalisée à l'aide d'une grille d'évaluation standardisée une fois l'expérimentation complétée. Nous pourrions ainsi déterminer laquelle mesure est la plus adéquate et pourrions ensuite transférer ces nouvelles connaissances dans une situation ou étude clinique subséquente.

Prises de sang

Nous aurons besoin d'un échantillon de votre sang afin d'en mesurer les niveaux d'hormones sexuelles (testostérone, oestrogènes, progésterone, FSH, LH, ACTH, DHEA, DHEAS, SHBG), du cortisol (associé au stress) et des neurotransmetteurs reliés à l'activité du système nerveux central (noradrénaline, sérotonine, dopamine, acétylcholine, anandamide et 2-AG). Ces mesures seront utilisées pour vérifier l'influence de ces hormones dans la perception et le contrôle de la douleur. Environ 15 ml de sang (une cuillère à table) sera prélevé à chaque rencontre. Ainsi, trois prélèvements seront nécessaires pour les femmes avec un cycle menstruel. Le premier aura lieu entre les jours 1 et 3 des menstruations (bas niveaux sanguin d'oestrogènes et de progésterone), le second entre les jours 12 et 14 du cycle menstruel (évaluation du niveau sanguin des oestrogènes), puis le troisième entre les jours 20 et 22 (niveau élevé de progésterone). Ainsi, un seul prélèvement sera nécessaire pour les hommes et les femmes ménopausées.

Les échantillons de sang seront conservés codés, avec un numéro et vos initiales pour un maximum de deux semaines pour les hormones sexuelles avant d'être analysés, et un maximum d'un an pour les neurotransmetteurs du système nerveux central avant d'être analysés. Les échantillons de sang pour doser les neurotransmetteurs du système nerveux central seront conservés, sous un code, plus longtemps puisque nous ferons nous même le dosage à la fin de l'étude.

Les résultats de ces analyses ne seront utilisés que dans le cadre de cette étude et n'apparaîtront pas dans votre dossier médical.

Questionnaires

Enfin, nous vous demanderons de compléter des questionnaires à la première visite. Les questionnaires auxquels vous serez soumise dépendent du groupe auquel vous appartenez. Tous les sujets compléteront les questionnaires suivants :

- Un questionnaire concernant la perception de la douleur (Questionnaire McGill sur la douleur)
- Un questionnaire mesurant l'incapacité reliée à la douleur (PDI)
- Deux questionnaires sur les rôles sociaux selon le sexe (BEM Sex Role Inventory et Gender Role Expectation of Pain), tous deux en version française
- Un questionnaire portant sur votre humeur (Questionnaire de Beck)
- Un questionnaire permettant de mesurer l'anxiété (IASTA)
- Un questionnaire donnant un indice de votre niveau de stress (Échelle indicielle de stress)

Selon la condition douloureuse, certains sujets compléteront les questionnaires suivants :

- Lombalgiques : Auto-questionnaire de Dallas
- Arthrite inflammatoire : Échelle de mesure de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde
- Fibromyalgie : la version française du Fibromyalgia Impact Questionnaire
- Maladie de Crohn : la version française du Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Tests spécifiques

Un test spécifique peut s'ajouter aux tests ci-haut mentionnés (selon votre type de douleur chronique):

Sujets lombalgiques :

- Un test sera fait à la 1^{ère} visite afin de déterminer votre endurance cardiovasculaire. Le « 3-minutes step test » est un test facile à effectuer, sécuritaire et qui permet une classification normative de votre endurance cardio-vasculaire. Ces données nous permettront de voir si votre réponse cardiovasculaire à la douleur varie en fonction de votre endurance cardiovasculaire. Ce test consiste à monter/descendre sur une marche de 30 cm de façon constante à votre rythme tout en mesurant votre fréquence cardiaque.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :

Votre visite se déroulera de la façon suivante (en ordre chronologique suivant la numérotation):

Ordre	Test	Durée
1	Évaluation de l'état de santé et du problème de santé spécifique	15 minutes
2	Prélèvement sanguin	10 min
3	Test d'endurance cardiovasculaire (sujets lombalgiques seulement)	5 minutes
4	Mesures électrophysiologiques de base	5 min
5	Points de fibromyalgie	10 min
6	Test de stimulation thermique	8 min
7	Test d'immersion OU test du garrot	2 min ou 20 min
8	Test de stimulation thermique	8 min
9	Questionnaires	45 min

Les étapes 2 et de 4 à 8 seront répétées à la 2^e et 3^e rencontre (pour les femmes seulement)
La première visite devrait durer environ 90 minutes et les deux autres environ 60 minutes.

QUELS SONT LES RISQUES?

Les tests de stimulation thermique peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.

Le test d'immersion dans l'eau froide peut être désagréable et peut causer de la douleur ou de l'inconfort et un rougissement temporaire de la peau. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents. En tout temps, vous pouvez retirer votre bras de l'eau.

Les prélèvements sanguins peuvent causer un saignement, une ecchymose (un bleu), des étourdissements et/ou une perte de conscience ainsi que de la douleur.

Le tests des points de fibromyalgie est sans risque mais peut s'avérer désagréable et/ou douloureux car nous cherchons à déterminer votre seuil de douleur.

Le test d'endurance cardiovasculaire est également sans risque mais peut causer un certain niveau d'essoufflement. De plus, votre fréquence cardiaque sera étroitement suivie durant le test et un physiothérapeute qualifié supervisera ce test de 3 minutes.

Le test du garrot peut être désagréable, produit une certaine douleur au niveau du bras et engendrer des étourdissements (lorsque celui-ci est enlevé). Ce test ne comporte aucun risque de lésion permanente. Cependant, le test peut engendrer une décoloration de votre peau (en raison du manque de sang) et une perte de sensation, le tout étant temporaire. En tout temps, vous pouvez nous demander de retirer le garrot. Une fois le test terminé et le garrot enlevé, tous ces phénomènes seront immédiatement réversibles (retour à la normal) au bout d'environ 30 minutes.

Vous pouvez quitter l'étude en tout temps sans conséquence sur vos soins ou votre suivi.

Dans le cas des sujets souffrant de dépression, Dr Corbin sera disponible pour rencontrer tout(e) participant(e). Au besoin, un rendez-vous sera pris.

QUELS SONT LES BIENFAITS POSSIBLES DE LA PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE?

Il n'y a pas de bénéfices directs pour vous reliés à la participation à cette étude. Votre participation est entièrement volontaire et votre refus de participer n'aura aucune incidence sur votre relation présente ou future avec les chercheurs. Par ailleurs, les informations recueillies au cours de l'étude permettront d'augmenter les connaissances sur les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur et le rôle des hormones sexuelles dans la douleur ce qui pourraient éventuellement mener à un meilleur traitement des douleurs chroniques.

QUI REJOINDRE EN CAS D'URGENCE OU DE QUESTIONNEMENTS?

Si vous avez des questions concernant la présente étude ou en cas d'urgence, vous n'avez qu'à composer le (819) 346-1110 et contacter le Dr Serge Marchand au poste 15889 ou un des étudiants responsables au poste 13890.

Pour toute question ou lésion relative à cette étude, veuillez contacter l'investigateur principal, le Dr Serge Marchand au (819)346-1110 poste 15889. Enfin, si vous avez des questions concernant votre participation en tant que sujet d'étude, vous pouvez rejoindre un représentant du Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS et de l'Université de Sherbrooke au (819) 346-1110 poste 12856 ou 13861.

Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur du CHUS, vous pouvez contacter le Programme d'amélioration de la qualité au CHUS au (819) 346-1110, poste 13083.

INDEMNISATION

Si vous subissez une lésion en lien avec les tests requis et décrits précédemment, vos droits sont protégés par les lois en vigueur dans la province.

COÛTS/COMPENSATION

Vous recevrez 40 \$ pour chaque visite en dédommagement pour votre participation à cette étude afin de couvrir les frais de repas, de stationnement et de déplacement automobile et votre temps. Ce montant vous sera remis à la fin de votre participation, selon le nombre de visites. Pour les sujets chez qui la prise de sang n'est pas nécessaire, le montant compensatoire est fixé à 20\$ par visite.

QU'EN EST-IL DE LA CONFIDENTIALITÉ?

Lors de la compilation des données (incluant la vidéo) et de leur analyse, votre confidentialité sera assurée par l'utilisation d'un codage alpha-numérique vous aura été assigné. Les vidéos seront visionnées et analysées par les co-chercheurs et/ou les étudiants qu'ils supervisent. Le visionnement se fera à un poste informatique (ordinateur PC) dans le bureau des chercheurs. En aucun temps les vidéos ne seront présentées comme matériel scientifique ou même éducatif. Seul le Dr Serge Marchand et son équipe de recherche au CHUS détiendront le lien qui permet de vous identifier. Votre dossier médical sera revu par les membres de l'équipe, identifiés précédemment. Outre ces derniers, les membres du comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS et de l'Université de Sherbrooke peuvent revoir vos dossiers afin de s'assurer que les règles éthiques sont suivies. Toutes ces personnes se doivent de respecter toutes les règles de confidentialité. Advenant la publication ou la présentation des résultats, en aucun temps votre identité ne sera dévoilée. Les données pourront être conservées pendant cinq ans et seront détruites par la suite.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Pour participer à cette étude, vous devez signer ce document et confirmer ainsi ce qui suit :

- J'ai lu toute l'information du présent "Formulaire de consentement", et j'ai eu suffisamment de temps pour y penser.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes à toutes mes questions.
- J'accepte volontairement de participer à cette étude de recherche, de passer les tests et de fournir l'information nécessaire aux investigateurs.
- Je peux choisir librement d'interrompre ma participation à cette étude n'importe quand sans pénalité.
- Je recevrai une copie *signée* de ce Formulaire de consentement pour mes dossiers

J'autorise l'équipe de Serge Marchand à communiquer avec moi pour une autre étude sur la douleur : oui non

Nom du sujet

Signature du sujet

Date

Nom du témoin

Signature du témoin

Date

Chercheur :

Je, soussigné, reconnais avoir veillé à ce que soient fournies des explications complètes et approfondies sur l'étude et certifie qu'au meilleur de ma connaissance le sujet susmentionné comprend clairement la nature, les risques et les bienfaits de sa participation à cette étude.

* Nom du chercheur menant la discussion de
consentement éclairé

Signature du chercheur menant la discussion
de consentement éclairé

Date

ANNEXE G

Lettre d'approbation du comité d'éthique

APPROBATION
Comité d'éthique de la recherche sur l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et
de la faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke
Membres du Comité:

BAILLARGEON, Jean-Daniel, M.D., service de gastro-entérologie, CHUS
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, co-président
BLACKBURN, Pierre, philosophe éthicien, CEGEP de Sherbrooke
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS
BROCHU, Marie-Claude, M.D. service de cardiologie, CHUS
CABANAC, Julien, avocat
CLAPROOD, Lise, représentante du publique
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS, co-présidente
DESROSIERS, Nicole, Maîtrise droit de la santé, coord. adm. prog. québécois dépistage cancer du sein, CHUS
DONAHUE, Marie-Josée, Bsc. infirmière, unités des soins intensifs, CHUS
FROST, Eric, Ph.D., département de microbiologie, CHUS
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
MARTINET, Olivier, M.D., service de chirurgie générale, CHUS
PINEAULT, Caroline, représentante du public
ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
CLOUTIER, Yvan, éthicien (suppléant)

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation S/O

Approbation demandée par: Dr Serge Marchand

Pour: **Approuvé** par la présidence le 10 mai 2005

- Protocole complet: version révisée : Avril 2005
- Formulaire de consentement: 3 mai 2005 v. françaises pour Gr. 1 et Gr. 2
- Amendement #
- Autre: Annonce publicitaire

Titre du protocole CRC # 05-021-M1

Le rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez les fibromyalgiques.

11 mai 2005

Signé par: Sylvie Cloutier, B.Pharm., M.Sc.
Co-présidente du comité

Date de signature

Il est rappelé à l'investigateur principal:

- a) qu'il doit rapporter au Comité tout problème majeur intervenant dans la réalisation du protocole;
- b) qu'il doit rapporter aux sujets participant aux recherches tout résultat ou information susceptibles de modifier leur consentement;
- c) qu'il doit remettre au sujet une copie du formulaire de consentement identique à l'original signé par celui-ci;
- d) que tous les patients ou sujets sains participant à un projet de recherche doivent avoir un dossier au CHUS

APPROBATION
Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Membres du Comité:

APRIL Marie-Josée, Ph D éthicienne, Faculté de Médecine
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, vice-président
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS
BOURGAULT, Patricia, Ph D, École des sciences infirmières, FMSS
BRISSON, Sophie, avocate, extérieur
CABANA, François, M.D., orthopédiste, CHUS
CLICHE, Jocelyne, représentante du public
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS, vice-présidente
CLOUTIER, Yvan, éthicien, extérieur
DESROSIERS, Nicole, représentante du public
FROST, Eric, Ph D, département de microbiologie, CHUS
GAGNÉ, Ginette, représentante du publique
GIRARDIN, Colette, M D département de pédiatrie, CHUS
LANGEVIN, Chantal, Infirmière, CII-CHUS
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
LETELLIER, Marc, Ph D, département de biochimie, CHUS
ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
ROUSSEAU, Marie-Pierre, Pharmacienne, CHUS
TÉTRAULT, Jean-Pierre, anesthésiologiste, CHUS, président

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : Dre Patricia Bourgault

Approbation demandée par: Dr Serge Marchand

Pour le projet # 05-021-R3

Étude comparative avec groupe contrôle portant sur le rôle des hormones sexuelles dans la perception et la modulation de la douleur chez des sujets souffrant de fibromyalgie, de lombalgie chronique, d'arthrite inflammatoire, du syndrome du côlon irritable, de la maladie de Crohn et de la dépression.

Approbation donnée par la vice-présidence le 25 avril 2008 pour 12 mois.

- Protocole complet : version 6: juillet 2007
- formulaire de consentement principal :
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) :
- Amendement # : _____ Date amendement : _____
- Autre : Renouvellement d'approbation jusqu'au 25 avril 2009

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Signé par: _____

Jean-Patrice Baillargeon, M.D.
Vice-président du comité

25 avril 2008

Date de signature