

NOTE TO USERS

This reproduction is the best copy available.



Université de Sherbrooke
Faculté de Médecine et des sciences de la santé

Le rôle des hormones sexuelles dans la douleur chez des femmes saines

Par
Yannick Tousignant-Laflamme

Thèse de doctorat présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph.D.) en sciences cliniques

Membres du jury

Pr Denise St-Cyr Tribble, Ph.D., présidente du jury et directrice des programmes de
sciences cliniques, Faculté de Médecine et des sciences de la santé.

Pr Gilles Lavigne, Ph.D., membre externe à l'Université, Faculté de médecine dentaire,
Université de Montréal.

Pr Philippe Sarret, Ph.D., membre externe aux programmes de sciences cliniques,
département de physiologie, Faculté de Médecine et des sciences de la santé.

Pr Serge Marchand, Ph.D., directeur de recherche, département de chirurgie, service de
neurochirurgie, Faculté de Médecine et des sciences de la santé.

© novembre 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: 978-0-494-52859-4
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-52859-4

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.

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.

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.

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

À mes amours, Mélissa, Maxandre et Noah

Table des matières	I
Liste des abréviations	V
Liste des illustrations	VI
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux	VII
Résumé	VIII
Chapitre I.....	1
1.1 Introduction	1
1.2 Problématique.....	3
1.3 But de l'étude	7
Chapitre II : Recension des écrits	8
2.1 La douleur.....	8
2.1.1 La nociception et la perception de la douleur.....	8
2.1.1.1 De la périphérie à la moelle épinière.....	10
2.1.1.2 De la moelle épinière au thalamus.....	11
2.1.1.3 Du thalamus au cortex	12
2.1.2 La modulation de la douleur.....	14
2.1.2.1 Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN).....	15
2.1.3 La mesure de la douleur	17
2.1.4 Les réponses physiologiques à la douleur	19
2.1.4.1 Réponse autonome à la douleur.....	19
2.1.4.2 Réponse cardiaque à la douleur.....	21
2.2 Les hommes, les femmes et la douleur : des différences marquées	25

2.2.1 Pathologies douloureuses chroniques.....	25
2.2.2 Perception de la douleur.....	25
2.2.3 Réponse analgésique : une meilleure analgésie chez les femmes.....	28
2.2.4 Réactivité physiologique à la douleur.....	30
2.3 Origines neurophysiologiques des différences hommes/femmes dans la douleur .	31
2.3.1 Facteurs biologiques.....	32
2.3.1.1 Le cycle menstruel.....	32
2.3.1.2 Effet des HS sur la perception de la douleur.....	33
2.3.1.3 Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.....	35
2.3.1.4 Mécanismes d'action des HS sur la douleur.....	38
2.3.2 Facteurs psychosociaux.....	42
2.3.2.1 L'anxiété.....	42
2.3.2.2 L'humeur.....	43
2.3.2.3 Les facteurs cognitifs.....	44
2.4 Pertinence de l'étude.....	46
Chapitre III : Objectifs et hypothèse.....	47
3.1 Objectif général.....	47
3.1.1 Objectifs spécifiques.....	47
3.2 Hypothèse.....	47
Chapitre IV : Développement des procédures expérimentales.....	49
4.1 Devis de l'étude.....	49
4.2 Mise en contexte.....	49

4.3 An Experimental Model to Measure Excitatory and Inhibitory Pain Mechanisms in Humans.....	51
Chapitre V : Perception de la douleur et cycle menstruel	76
5.1 Devis de l'étude.....	76
5.2 Mise en contexte.....	76
5.3 Analgesia by endogenous pain inhibition varies throughout the menstrual cycle in healthy women.....	77
Chapitre VI : Réactivité autonome et cycle menstruel.....	110
6.1 Devis de l'étude.....	110
6.2 Mise en contexte.....	110
6.3 Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women.	111
Chapitre VII : Douleur, ménopause et hormones sexuelles	136
7.1 Devis de l'étude.....	136
7.2 Mise en contexte.....	136
7.3 Changes in pain perception in young postmenopausal women: A result of aging and not sex hormones	138
Chapitre VIII : Discussion.....	167
8.1 Importance d'une méthodologie éprouvée	169
8.2 Le rôle des HS dans la perception de la douleur	170
8.3 Réactivité physiologique à la douleur expérimentale et cycle menstruel.....	177
8.4 La perception de la douleur lorsque le cycle menstruel s'arrête : la ménopause .	178
8.5 Forces et limites de l'étude.....	180
8.5.1 Validité interne	180

8.5.2 Validité externe	181
8.5.2 Limites de l'étude	181
Chapitre IX : Conclusion.....	184
Remerciements	186
Références bibliographiques	187
Appendice 1 : valeurs de référence des hormones sexuelles.....	206
Appendice 2 : certificat (approbation) éthique	207
Appendice 3 : formulaires « autorisation d'intégration d'un article écrit en collaboration à une thèse ».....	208
Appendice 4 : questionnaires utilisés lors de la cueillette des données	212

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviations	Termes
Ach	Acétylcholine
ANS	Autonomic nervous system
AR	Arthrite rhumatoïde
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
CM	Cycle menstruel
COVAS	Computerized visual analogue scale
CPT	Cold pressor test
DNIC	Diffuse noxious inhibitory controls
ECG	Electrocardiogram
EST	Estrogène
FC	Fréquence cardiaque
FCMR	Femmes ayant un cycle menstruel régulier
FM	Fibromyalgie
FMP	Femmes ménopausées
FSH	Follicule stimulating hormone
HPC	Heat-pain coupling
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
HS	Hormones sexuelles
IASP	International Association for the Study of Pain
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LC	Locus coeruleus
LH	Luteinizing hormone
MC	Menstrual cycle
MECD	Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur
NA	Noradrénaline
NPR	Numerical pain rating

NRM	Noyau raphé magnus
OC	Oral contraceptives
PA	Pression artérielle
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
PMW	Postmenopausal women
PRO	Progestérone
PS	Psychosociaux
PT _h	Pain Threshold
PT _{ol}	Pain Tolerance
RMW	Women with a regular menstrual cycle
SD	Standard deviation
SH	Sex hormones
SNA	Système nerveux autonome
SGPA	Substance grise périaqueducule
TES	Testostérone
TS	Temporal summation

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Modèle biopsychosocial décrivant les différents facteurs pouvant expliquer les différences hommes/femmes dans la perception de la douleur.....p. 5

Figure 2 : Les voies des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifsp.16

Figure 3 : Facteurs contribuant à la variabilité dans la réponse à la douleur expérimentale.....p.27

Figure 4: Variations hormonales en fonction du CM.....p.33

Figure 5 : Comportement douloureux au cours du CM chez des souris.....p.172

Liste des tableaux

Tableau 1 : Études ayant examiné la perception de la douleur en fonction du CM.....p.33

Tableau 2 : Efficacité des CIDN chez les hommes et les femmes.....p.35

Tableau 3: Différences hommes/femmes dans l'activation du système opiacé endogène en fonction des variations du niveau d'hormones sexuelles.....p.174

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La littérature scientifique démontre clairement que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes que la douleur soit clinique ou expérimentale. De plus, les femmes diffèrent des hommes quant aux réactions autonomiques à la douleur. Cependant, les mécanismes exacts engendrant ces différences restent méconnus. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces différences, mais ce sont les hormones sexuelles (HS), qui selon plusieurs auteurs, joueraient un rôle de premier plan. L'objectif principal de ce projet était donc de vérifier si les HS affectent la perception de la douleur expérimentale (mécanismes excitateurs) et les mécanismes endogènes de contrôles de la douleur (les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs - CIDN) chez des femmes saines. Dans un deuxième temps, nous voulions également déterminer si la réactivité du système nerveux autonome à la douleur est influencée par les HS.

MÉTHODOLOGIE : 32 femmes ayant un cycle menstruel régulier (RMW) ont été rencontrées à trois reprises au cours de leur cycle menstruel (CM), soit entre les jours 1-3, les jours 12-14 et les jours 19-23. Aussi, 20 femmes ménopausées (PMW) ont été rencontrées à une fois. À chaque rencontre, celles-ci ont reçu les mêmes procédures douloureuses qui consistaient en deux applications d'une douleur thermique (thermode) à l'avant-bras durant deux minutes (à une température engendrant une douleur de 50/100), séparées par une immersion douloureuse du bras opposé dans l'eau froide (12°C). Le test d'immersion nous a permis de déclencher les CIDN (mécanisme analgésique endogène) et de mesurer la perception d'un différent type de douleur tonique. La perception de la douleur a été mesurée avec une échelle visuelle analogue afin de mesurer les seuils de douleur et de tolérance, et la l'intensité moyenne de la douleur. L'efficacité analgésique des CIDN a été quantifiée en calculant la différence entre la douleur thermique avant et après l'immersion. Les niveaux plasmatiques d'HS ont été obtenus lors de chaque visite. Un électrocardiogramme nous a permis d'obtenir la fréquence cardiaque pendant le test d'immersion où nous avons mesuré la réactivité autonome par le biais de l'analyse de la variabilité cardiaque.

RÉSULTATS : Aucune différence ne fut observée pour les seuils de douleur et de tolérance ainsi que pour la perception de la douleur durant le test d'immersion et le test de douleur thermique lors des trois visites ($p > 0.05$). Cependant, nous avons observé que l'efficacité analgésique des CIDN (analgésie endogène) était significativement plus forte lors de la phase ovulatoire, comparativement aux phases menstruelle et lutéale ($p = 0.04$). Chez les PMW, l'efficacité des CIDN est comparable aux RMW durant leur phase menstruelle, mais le pic de douleur normalement observé durant le test de la thermode était absent. Finalement, nous n'avons pas observé de différence dans la réactivité autonome à la douleur au cours des trois phases du cycle menstruel.

CONCLUSION : Les résultats démontrent donc une implication certaine des HS (via le CM) dans la perception de la douleur, mais seulement au niveau des mécanismes inhibiteurs de la douleur (CIDN), ce qu'aucune étude n'avait examiné auparavant. Cette modulation de l'efficacité des CIDN au cours du cycle menstruel pourrait donc fournir une explication partielle des différences hommes/femmes dans la douleur. Finalement, nous avons noté que le CM ne semble pas affecter les mécanismes excitateurs de douleur ainsi que la réactivité autonome à la douleur.

MOTS CLÉS : douleur, hormones sexuelles, cycle menstruel, système nerveux autonome, CIDN

CHAPITRE I

1.1 Introduction

Dans environ 80% des cas, la douleur représente la principale cause de consultation médicale. Bien que plusieurs avenues de traitement se soient révélées efficaces, il reste qu'environ 30% de la population canadienne souffre de douleur chronique. De ce nombre, les femmes sont surreprésentées par rapport aux hommes. En effet, la littérature démontre que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes et que la prévalence de plusieurs pathologies douloureuses est plus forte chez les femmes (Unruh, 1996; Fillingim & Maixner, 1995).

Plusieurs facteurs semblent impliqués dans les mécanismes responsables des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la perception de la douleur. Plusieurs études, tant chez les animaux que chez les humains, nous poussent à croire que les hormones sexuelles (HS) pourraient jouer un rôle important dans ces différences. En effet, les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur se font seulement voir du début de l'âge adulte jusqu'au début de la cinquantaine; il n'y a pas de différence avant la puberté et après la ménopause. De plus, lorsqu'on manipule les HS chez l'animal, les études démontrent clairement que celles-ci affectent le comportement et les réponses douloureuses de ce dernier. Ces deux observations nous permettent de croire que les HS pourraient ainsi avoir un rôle à jouer.

Par le passé, lors de travaux réalisés à la maîtrise, nous avons étudié la réactivité physiologique à la douleur et nous avons identifié des différences entre les hommes et les femmes. La réactivité physiologique à la douleur, telle qu'un changement dans la fréquence cardiaque (FC), est utilisée en guise de mesure accessoire de la douleur. Le rationnel derrière son utilisation provient de la prémisse stipulant que la FC augmente de façon proportionnelle à la perception de la douleur. Cependant, aucune donnée scientifique valable ne supportait cette présomption (Lechner et al., 1998), jusqu'avant la publication de notre 1^{er} article (Tousignant-Laflamme et al., 2005). En effet, les résultats de deux études effectuées lors de nos travaux antérieurs nous permettent d'affirmer qu'un lien existe entre la douleur clinique et la FC, mais que ce lien est dépendant du sexe de l'individu. En utilisant un modèle de douleur expérimentale chez des sujets sains, nous avons identifié que seuls les hommes démontraient une corrélation positive entre la perception de la douleur et l'augmentation de la FC (Tousignant-Laflamme et al., 2005). Dans une autre étude, mais cette fois-ci en combinant un modèle de douleur clinique et un modèle de douleur expérimentale chez une population de lombalgiques subaigus, nous avons aussi identifié des différences entre les hommes et les femmes au niveau de la réponse cardiaque et de la réponse autonome à la douleur. Plus précisément, nous avons noté que seuls les hommes démontraient une augmentation significative de la FC durant une brève pression mécanique (reproduisant la douleur lombaire typique chez ces derniers). De plus, nous avons identifié que les femmes avaient une plus forte réponse parasympathique que les hommes.

Ainsi, nous avons identifié des différences importantes entre les hommes et les femmes sur la réactivité cardiovasculaire et autonome à la douleur. Toutefois, lors des deux études (Tousignant-Laflamme et al., 2005; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006), il a été impossible d'expliquer l'origine de ces différences par l'entremise de mesures objectives, puisqu'à ce moment, l'objectif principal consistait uniquement de déterminer le lien entre la douleur et la FC. Les résultats concernant les différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la douleur ont une pertinence clinique et scientifique. Cependant, les mécanismes exacts expliquant ces différences ne sont pas bien compris. Conséquemment, la problématique de cette étude se situe au niveau de l'étude d'un des mécanismes responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la perception et la réactivité à la douleur, soit les facteurs biologiques.

Lors de travaux antérieurs, nous avons mis en évidence le rôle des HS comme mécanisme potentiellement responsable des différences homme/femmes dans la douleur. Les résultats obtenus ainsi que la récente littérature à ce sujet permettent de soutenir la pertinence de cette étude. Ainsi, nous voulons vérifier cette hypothèse chez des femmes en bonne santé.

1.2 Problématique

La douleur fait partie intégrale de notre vie ; son rôle protecteur contribue au maintien de l'homéostasie et est vital pour l'être humain. Malgré le rôle protecteur de la douleur aiguë, il arrive encore trop souvent que celle-ci devienne chronique. Ainsi, l'expérience de la douleur (aiguë et chronique) est responsable de plus de 80% de l'ensemble des

consultations médicales (Koch, 1986). Ainsi, pour bien des gens, la douleur n'est pas une source de protection, mais plutôt une nuisance qui réduit considérablement leur qualité de vie.

La douleur est un phénomène complexe et comporte de multiples dimensions - sensorielle, affective, cognitive, comportementale (Marchand, 1998). Depuis le début des années 1980, nous assistons à une plus grande compréhension des mécanismes impliqués dans la transmission et la modulation de la douleur. Également, dans la dernière décennie, nous observons l'émergence d'intérêts forts pertinents sur le rôle potentiel du sexe comme facteur pouvant influencer et même déterminer l'expérience individuelle qu'est la douleur. En fait, une multitude d'évidences nous indiquent que les femmes diffèrent des hommes au niveau de la perception de la douleur, de la réponse physiologique à la douleur et de la réponse analgésique. Les statistiques à ce sujet sont convaincantes. Un sondage réalisé aux Canada (données du recensement de 2001) révèle que 38.4% des femmes comparativement à 27.1% des hommes ressentent de la douleur quotidiennement (Munce & Stewart, 2007). De plus, on rapporte que les femmes sont deux fois plus à risque de s'absenter du travail en raison de problèmes douloureux que les hommes (Fillingim, 2000a).

Selon Fillingim (Fillingim, 2000a), plusieurs facteurs sont responsables des mécanismes engendrant les différences entre les hommes et les femmes dans la perception et la réactivité autonome à la douleur : des facteurs biologiques (ex : hormones sexuelles, mécanismes endogènes de contrôle de la douleur), des facteurs psychologiques (ex :

anxiété, humeur, etc.) ainsi que des facteurs socioculturels (ex : les attentes face à la douleur). Ce modèle biopsychosocial reconnaît que les différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur sont inévitablement modulées par l'interaction entre chacun de ces facteurs. Cependant, la contribution spécifique de chaque facteur demeure peu connue. La figure suivante, adaptée de Fillingim (Fillingim, 2000a), expose ces facteurs et leur mécanisme d'action sous-jacent.

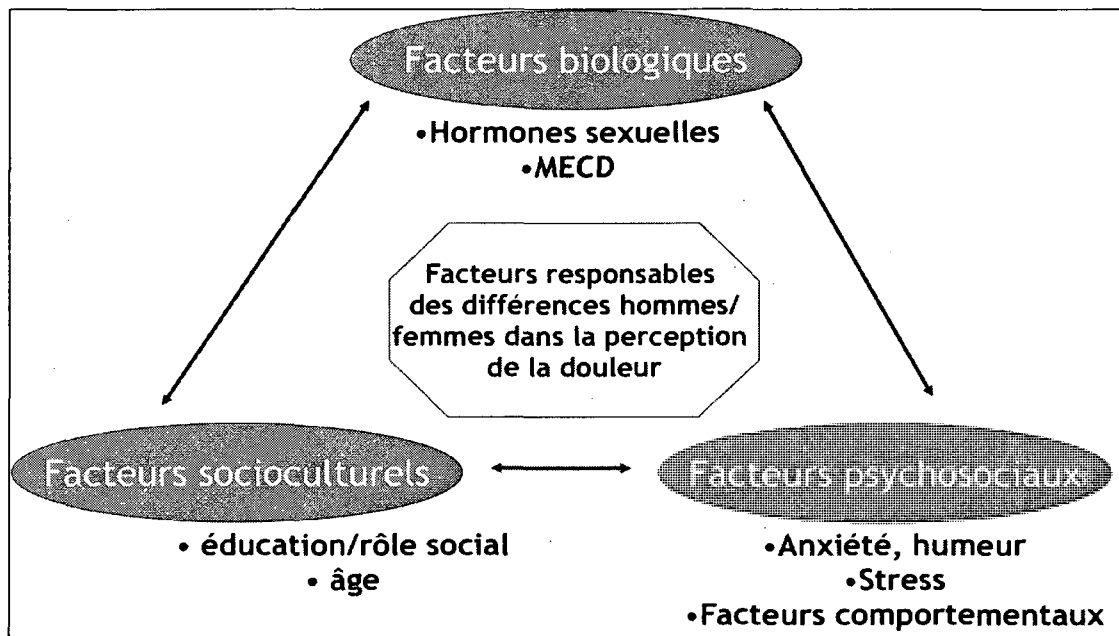


Figure 1 : Modèle biopsychosocial décrivant les différents facteurs pouvant expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur (adapté de Fillingim, 2000a).

La problématique de cette étude se situe donc au niveau des facteurs responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la perception et la réactivité physiologique à la douleur. Plus précisément, nous nous interrogeons sur l'influence des facteurs biologiques comme mécanisme modulateur de la douleur chez la femme, et ce, pour plusieurs raisons : 1) ceux-ci sont parmi les plus étudiés et les plus plausibles selon

certain auteurs (Berkley, 1997; Fillingim & Ness, 2000; Craft et al., 2004); 2) les études chez les animaux ont permis de clarifier leurs mécanismes d'actions, et 3) selon la littérature, ces facteurs affectent à la fois la perception de la douleur et la réactivité autonome. Conséquemment, le fait que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes pourrait s'expliquer par l'entremise d'une différence au niveau des HS et/ou des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (MECD). L'influence des HS sur les MECD est supportée par de récentes études chez des rats gonadectomisés (avec ou sans remplacement hormonal) où les auteurs ont démontré que les HS femelles (estrogène et progestérone) affectent l'efficacité des MECD (Gaumond et al., 2002; Gaumond et al., 2005) via leurs effets sur les récepteurs estrogènes (Spooner et al., 2006; Spooner et al., 2007).

D'autres facteurs supportent le rôle des HS comme mécanismes responsables des différences entre les hommes et les femmes sur la perception de la douleur et les réactions physiologiques. Par exemple, nous savons que les femmes sont surreprésentées dans bon nombre de pathologies musculo-squelettiques douloureuses, telles que la fibromyalgie (FM) et l'arthrite rhumatoïde (AR) (Unruh, 1996). On rapporte que les HS sont possiblement impliquées dans la pathophysiologie de la maladie tel que rapportée pour l'AR (Da Silva & Hall, 1992) et la FM (Ostensen et al., 1997; Anderberg et al., 1998; Anderberg & Uvnas-Moberg, 2000). Par conséquent, il s'avère important d'étudier la contribution des facteurs biologiques afin de mieux comprendre les répercussions cliniques au niveau de l'évaluation et du traitement, qu'il soit médical (chirurgical), paramédical (réadaptation) ou pharmacologique (analgésiques).

1.3 But de l'étude

En somme, le but de l'étude est de chercher à connaître l'implication des HS comme mécanisme modulateur de la perception et de la réactivité à la douleur chez les femmes. Comme mentionné dans le préambule, cette thèse de doctorat se veut également comme une continuité de nos travaux effectués à la maîtrise.

CHAPITRE II : RECENSION DES ÉCRITS

La recension des écrits portera sur les sujets gravitant autour de la douleur et des mécanismes responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur. Les principales variables qui nous intéressent sont la douleur, les HS et la réponse autonome à la douleur. Nous débuterons en discutant de douleur et passerons en revue les travaux ayant étudié l'influence des HS dans la perception de la douleur.

2.1 La douleur

La douleur est le principal symptôme qui accompagne les problèmes neuro-musculo-squelettiques (Mantyselka et al., 2001). Son fardeau social et économique occasionne plusieurs raisons de s'y intéresser. Par exemple, aux États-Unis, 250 000 chirurgies lombaires sont faites annuellement ; à $\pm 25\ 000\$$ chacune, ceci représente 8.75\$ milliard (\$US) annuellement. Avec l'ampleur de ces chiffres, on peut se demander pourquoi la douleur reste toujours aussi énigmatique? Il est ainsi critique de bien comprendre tous les aspects de la douleur afin d'optimiser son traitement.

2.1.1 La nociception et la perception de la douleur

La douleur est une expérience subjective modulée par des aspects biopsychosociaux que seule la personne qui la ressent est apte à percevoir (Engel, 1977; Fillingim, 2000a). Comme la douleur relève de la perception, la mesure étalon nous permettant d'évaluer la douleur chez une personne demeure l'auto-évaluation. On perçoit la douleur lors d'une

lésion tissulaire ou lors d'une pathologie, mais cette dernière peut également être perçue lors d'un geste qui n'engendre pas de dommage corporel. *L'International Association for the Study of Pain* définit la douleur comme « une expérience sensorielle désagréable qui survient à la suite d'une lésion réelle ou potentielle » (Mersky H & Bogduk N, 1994). Cependant, la perception de la douleur dépend de facteurs physiques (facteurs sensoriels) mais aussi de facteurs psychologiques et environnementaux (Engel, 1977). En effet, en plus des facteurs biologiques impliqués dans la nociception, le modèle biopsychosocial intègre des facteurs psychologiques (facteurs émotionnels-motivationnels) comprenant l'état affectif, émotionnel ainsi que des composantes cognitives. Finalement, des facteurs environnementaux, tels que l'influence de la famille, l'éducation envers la douleur et la culture interagissent avec ces autres aspects ; c'est l'interrelation entre ces différents facteurs qui donne lieu à la perception de la douleur (Unruh & Henriksson, 2002). Ces éléments peuvent s'avérer difficiles à mesurer, variant d'un individu à l'autre et pouvant même varier dans le temps et contribuent ainsi à accroître la complexité du phénomène de la douleur.

Il faut cependant se rappeler que la sensation de douleur résulte de l'interprétation des influx nociceptifs provenant de la périphérie par les centres supérieurs. Il existe un système qui relève de la nociception et un système qui interprète ces afférences et est ainsi responsable de la perception de la douleur. Nous discuterons davantage de nociception et de douleur dans les prochains paragraphes.

2.1.1.1 De la périphérie à la moelle épinière

Un stimulus nociceptif est engendré par une grande variété de situations : la chaleur, la pression, l'inflammation, etc. La base de la nociception provient subséquentement de l'activation des nocicepteurs par ces stimuli. Dans ce processus de transduction, un potentiel d'action est alors déclenché à partir du récepteur cutané (en périphérie). L'activation des nocicepteurs se fait par l'entremise d'un stimulus mécanique, thermique ou par des médiateurs chimiques comme lors d'un dommage tissulaire. Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dont la substance P et la prostaglandine, particulièrement lors de processus inflammatoire (Hare et al., 2004). La transmission de l'influx nociceptif est par la suite véhiculée par les nerfs périphériques via les fibres C et A δ , jusqu'au premier niveau de synapse, soit la corne dorsale de la moelle épinière. Les afférences des fibres C (fibres de petit calibre, non-myélinisées d'où les influx voyagent à une vitesse de 0,4 à 2 m/s) sont très nombreuses et constituent 60-90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées. Celles-ci se projettent essentiellement dans les couches I et II de la corne postérieure de la substance grise médullaire. Les afférences des fibres A δ (fibres de moyen calibre, peu myélinisées, d'où les influx voyagent à une vitesse de 4 à 30 m/s) se projettent principalement dans les couches I et V (et à moindre importance dans la couche II) de la corne postérieure de la substance grise médullaire. Il est à noter que les afférences viscérales sont constituées presque entièrement de fibres C. Ainsi, l'information voyage de la même façon, mais se termine dans les couches V-VIII et X de la corne postérieure (Marchand, 1998; Marieb, 2005). Puisque ces fibres C procurent peu d'information discriminative et convergent avec des afférences somatiques, elles procurent une douleur plus diffuse. Les convergences somato-viscérales au niveau spinal

sont responsables des douleurs référées, telle qu'une ischémie du myocarde qui est ressentie au bras gauche (Galea, 2002).

Des auteurs ont observé que le vieillissement induit une perte de conduction des fibres myélinisées A- δ (Chakour et al., 1996). Cependant, il semble que l'âge n'affecte pas l'intégrité des fibres C (Parkhouse & Le Quesne, 1988). Ainsi, sachant que les fibres A- δ procurent l'information nociceptive de façon rapide et précise, et que les fibres C procurent la douleur de façon lente et diffuse, tout indique que le vieillissement entraînerait une perte dans la précision de la transmission nociceptive.

Finalement, il ne faut pas non plus négliger les afférences non-nociceptives provenant des fibres A α et A β (grosses fibres myélinisées d'où les influx voyagent à une vitesse de 35 à 75 m/s). Même si celles-ci ne sont pas directement impliquées au niveau des afférences nociceptives, elles peuvent jouer un rôle dans l'inhibition des informations nociceptives tel que stipule la théorie du portillon de Melzack et Wall (Marchand, 1998).

2.1.1.2 De la moelle épinière au thalamus

La corne dorsale de la moelle épinière constitue le premier niveau d'interprétation de l'influx nociceptif. Une fois l'information nociceptive intégrée à la moelle, celle-ci se projette vers les centres supérieurs par les neurones de projection. Il existe deux types de neurones de projection, soit les nociceptifs spécifiques (recrutés uniquement par des stimuli nociceptifs) et les neurones de projection à large gamme dynamique (qui répondent à des stimulations nociceptives et non-nociceptives).

Les influx nociceptifs sont ainsi véhiculés de la moelle épinière jusqu'au thalamus par les voies somesthésiques ascendantes, soit la voie spinothalamique latérale et la voie spinoréticulothalamique.

De façon plus précise, les afférences des fibres A δ (rapide) voyagent principalement par la voie spinothalamique latérale. Provenant en majeure partie de la lame I de la corne dorsale (et à moindre importance des lames IV et VI), ces influx se projettent vers les noyaux thalamiques latéraux (ventral postérolatéral). Pour leur part, les afférences des fibres C, qui transmettent la douleur lente et diffuse, voyagent principalement par la voie spinoréticulothalamique. Provenant en majeure partie des lames VII et VIII de la corne dorsale, celle-ci passe par les noyaux thalamiques médians et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périaqueducale et les noyaux raphés (Millan, 1999).

2.1.1.3 Du thalamus au cortex

Du thalamus, les influx nociceptifs sont projetés vers différentes zones du cortex cérébral. Au niveau cortical, une multitude de régions sont activées par les influx nociceptifs ; des études employant une technique d'imagerie par résonance fonctionnelle (IRMf) ont démontré l'activation des zones suivantes : cortex somesthésique primaire et secondaire, le cortex cingulaire antérieur, le cortex insulaire et le cortex prémoteur. Bien que chacune de ces structures a un rôle particulier dans la douleur, c'est l'ensemble de ces structures qui participent à la perception de la douleur (Galea, 2002).

Ainsi, les noyaux thalamiques latéraux (recevant des influx de la voie spinothalamique latérale) projettent vers le cortex somato-sensoriel primaire et secondaire. Cette voie est

en conséquence principalement (mais non exclusivement) responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la douleur. Pour leur part, les influx provenant des noyaux médians (recevant des influx de la voie spinoréticulothalamique) se terminent aux différentes régions du système limbique, plus particulièrement le cortex cingulé antérieur et l'insula. Puisque ces régions sont en outre responsables des émotions et de la mémoire, ils s'occupent donc à l'aspect affectif de la douleur. D'autres voies ascendantes indirectes impliquent la formation réticulée, qui joue un rôle dans la perception de l'intensité de la douleur.

En résumé, la perception de la douleur provient initialement d'un stimulus activant les nocicepteurs. Ces influx nerveux provenant de la périphérie sont ensuite transmis au système nerveux central par l'entremise des fibres nociceptives. Finalement, la perception de la douleur découle de l'interaction entre les aspects sensoriels, affectifs et cognitifs activés aux centres supérieurs. Plusieurs théories de la douleur ont été avancées et nous permettent de mieux comprendre l'intégrité et la complexité du phénomène de la douleur. Par exemple, le modèle circulaire de la douleur met en évidence les liens entre quatre composantes : nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et comportementale (Marchand, 1998). La nociception est le mécanisme physiologique découlant de la stimulation des nocicepteurs et voyageant via les fibres A- δ et C. Cette stimulation peut être perçue comme douloureuse ou pas et implique la composante sensori-discriminative (intensité de la douleur). La composante motivo-affective (aspect désagréable de la douleur) implique les centres supérieurs et des fonctions comme la mémoire, les émotions et l'apprentissage. La composante comportementale se définit par

les comportements associés à la perception de la douleur. Ce modèle circulaire se caractérise à la fois par l'indépendance de ses quatre composantes et par leur capacité à s'influencer mutuellement (Marchand, 1998). Ce modèle est à la fois parallèle et complémentaire au modèle biopsychosocial (Engel, 1977) qui propose que la perception de la douleur est influencée par une variété de facteurs d'ordre biopsychosocial dont il sera discuté plus loin.

2.1.2 La modulation de la douleur

La transmission et la perception de la douleur peuvent être modulées par des contrôles segmentaires (spinal) et supra-spinal (Millan, 2002). Nous pouvons distinguer les systèmes inhibiteurs de la douleur en trois grandes classes: (1) la théorie du portillon, (2) les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) et (3) la modulation provenant des centres supérieurs. Le premier système inhibiteur, agit au niveau spinal, est un des plus connu et représente le fruit des travaux de Melzack et Wall (Melzack & Wall, 1965). La théorie stipule que l'activation des grosses fibres A β bloque le message nociceptif provenant des fibres A δ et C au niveau de la corne postérieure de la moelle par l'activation d'un interneurone inhibiteur. Ainsi, le message nociceptif provenant des fibres A δ /C est directement inhibé à la moelle de façon segmentaire.

Il existe des systèmes inhibiteurs provenant des centres supérieurs, qui par des actions comme l'hypnose, sont en mesure de moduler la perception de la douleur au niveau cortical (Rainville et al., 1999). On sait aussi que ce type de modulation endogène, tout comme l'effet placebo, passe également par l'entremise de projections descendantes ayant un effet analgésique au niveau de la moelle (Goffaux et al., 2007).

Dans cette thèse, nous sommes principalement intéressés par l'action inhibitrice des CIDN, puisque ce système pourrait être partiellement responsable des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur (Fillingim, 2000a). Nous discuterons donc plus en détail de ce système de modulation de la douleur.

2.1.2.1 Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)

La modulation de la douleur se fait par l'entremise des systèmes endogènes de contrôle de la douleur. Ce système a initialement été décrit par Basbaum & Fields comme un système inhibiteur descendant (Basbaum & Fields, 1978). C'est grâce aux travaux de l'équipe de Le Bars que nous savons que les CIDN sont recrutés par des stimulations nociceptives (LeBars D. et al., 1979; LeBars et al., 1979). Ce mécanisme d'action provient d'une boucle complexe faisant intervenir des structures supra spinales (SGPA et les noyaux du raphé) qui inhibent le message nociceptif directement au niveau du tronc cérébral et au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière de façon multi-segmentaire (Mason, 2005; LeBars et al., 1992).

Les CIDN agissent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière par le recrutement de mécanismes inhibiteurs descendants provenant du tronc cérébral qui inhibent le message nociceptif de façon diffuse. Lors de l'activation des CIDN (par un stimulus nociceptif), différentes régions du système nerveux impliquées dans la réponse physique et émotionnelle à la douleur sont activées, notamment la substance grise péri-aquéducule (SGPA), le locus coeruleus (LC) et le noyau raphé magnus (NRM) situé dans le bulbe rachidien. L'activation de ces régions envoie des efférences (sérotoninergiques et

noradrénergiques) descendantes au niveau spinal. Ceux-ci viennent recruter des interneurons inhibiteurs, qui par la libération d'opiacés endogènes (béta-endorphine) (Willer et al., 1990), inhibent le message nociceptif à la corne dorsale de la moelle épinière et ce, de façon diffuse (multi-segmentaire).

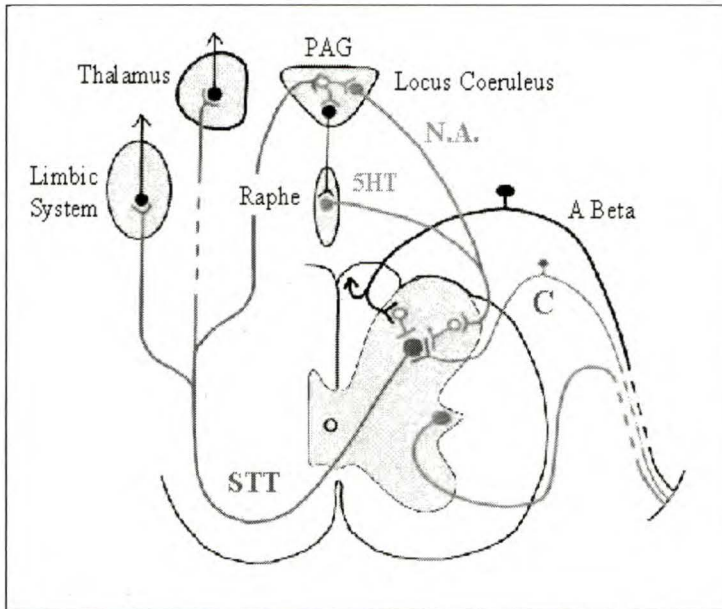


Figure 2 : Les voies des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs. Les voies noradrénergiques et sérotoninergiques provenant des structures du tronc cérébral activent sur plusieurs segments de la moelle épinière un interneurone inhibiteur (opiacé) engendrant ainsi une analgésie diffuse.

La puissance de l'inhibition nociceptive résultant des CIDN est proportionnelle à l'intensité, la durée et l'aspect spatial (surface corporelle) du stimulus hétérotopique dit conditionnant (LeBars et al., 1981). Que la stimulation thermique soit chaude ou froide, la température n'influence pas les résultats, mais le stimulus doit être nociceptif (Granot et al., 2008). En plus d'être modulée par des facteurs liés au stimulus conditionnant (aspect temporel, spatial et l'intensité), l'efficacité des CIDN est influencée par des

facteurs biologiques, où l'on note que leur efficacité diminue avec l'âge (Lariviere et al., 2007) et par des facteurs psychologiques, tel que les attentes (Goffaux et al., 2007).

Capables de moduler la perception de la douleur, les CIDN ont un rôle homéostatique. De plus, ils sont d'intérêt clinique puisqu'il existe une association entre les CIDN la douleur chronique (Edwards, 2005). On observe d'ailleurs une perte d'efficacité des CIDN dans la pathophysiologie de quelques maladies douloureuses chroniques, comme la FM (Julien et al., 2005; Staud et al., 2003). Ce mécanisme endogène de contrôle de la douleur retient également notre attention puisqu'il est influencé par les HS.

2.1.3 La mesure de la douleur

Comme la douleur relève de la perception, son évaluation est subjective. Il existe trois méthodes afin de mesurer la douleur: 1) l'auto-évaluation, 2) les mesures comportementales et 3) les mesures physiologiques. On dispose de plusieurs outils d'évaluation pour mesurer la douleur (instruments de mesure), mais étant donné le caractère perceptuel de la douleur, l'auto-évaluation demeure la mesure étalon. Que la douleur soit aiguë ou chronique, on se doit de mesurer deux aspects, l'intensité et la qualité de la douleur. Typiquement, l'intensité et/ou l'aspect désagréable de la douleur peuvent se mesurer à l'aide de trois outils : une échelle verbale (adjectifs décrivant la douleur), une échelle numérique verbale (0-100) ou une échelle visuelle analogue (papier et crayon). Étant donné que l'échelle numérique allant de 0 à 100 est une échelle de ratio, cette dernière est préférable à l'échelle dont les balises vont de 0 à 10. Le questionnaire standardisé est le meilleur outil afin d'évaluer la qualité de la douleur. Malgré que plusieurs aient été développés et validés, le questionnaire McGill (Melzack,

1975), particulièrement la version courte (Melzack, 1987), possède les meilleures qualités psychométriques parmi plusieurs autres instruments (Turk & Melzack, 2001). En présence de douleur chronique (plus de six mois), les travaux récents d'un groupe de spécialistes recommandent d'ajouter à l'évaluation de la douleur la mesure de l'influence de la douleur sur les sphères affectives et physiques (Dworkin et al., 2005). Les questionnaires recommandés par ce groupe de travail sont i) pour la sphère affective : le questionnaire de Beck (inventaire dépressif de Beck) (Chibnall & Tait, 1994) et le *Profile of Mood States* ; ii) pour la sphère physique : le *Brief Pain Inventory* – version courte, ou encore l'index d'incapacité relié à la douleur (Dworkin et al., 2005).

Les mesures comportementales et/ou physiologiques d'évaluation de la douleur sont surtout utilisées chez les enfants en bas âge ou encore chez les personnes âgées avec un trouble de démence ou les personnes incapables de communiquer (Zwakhalen et al., 2006; O'Rourke, 2004). La majorité de ces outils de mesure combinent des observations comportementales et la prise de mesures physiologiques. Par exemple, une augmentation de la FC durant certaines procédures douloureuses pourrait partiellement indiquer la présence de douleur chez un individu. Lorsqu'il lui est impossible de communiquer, cette mesure physiologique devient donc un indicateur partiel de la présence de douleur. Nous discuterons plus en détail les réponses physiologiques à la douleur dans les prochaines lignes.

2.1.4 Les réponses physiologiques à la douleur

2.1.4.1 Réponse autonome à la douleur

La réponse du système nerveux autonome à la douleur nous intéresse particulièrement, car elle constitue une mesure connexe de la douleur. Le système nerveux autonome (SNA) est un système dit « involontaire » destiné à l'innervation d'organes spécifiques. Faisant partie du système nerveux périphérique, il y a propagation des influx nerveux provenant du système nerveux central vers certains organes cibles. Son activité est tout de même soumise à une régulation précise provenant de la moelle épinière, du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du cortex cérébral (Benarroch, 2001). Par exemple, la régulation de la FC et de la pression artérielle provient principalement du tronc cérébral (bulbe rachidien) et de l'hypothalamus (Marieb, 2005). Le SNA réagit donc aux fluctuations environnementales afin de maintenir l'homéostasie et, s'il y a lieu, prépare l'organisme à réagir. Globalement, ce système possède deux composantes : une composante sensitive (afférente) et une composante motrice (efférente). La composante motrice elle-même comporte également deux branches (sympathique et parasympathique) qui possèdent des effets antagonistes dynamiques. La majorité des organes possèdent une double innervation permettant une régulation très précise de l'activité autonome (Marieb, 2005).

L'activation sympathique est principalement sous influence noradrénergique ; c'est donc le relâchement de noradrénaline (NA) qui engendre l'excitation de l'organe innervé en lien avec la stimulation sympathique. Cette activation survient habituellement dans des situations où le corps est excité ou menacé. Les influx nerveux sont transmis via la

chaîne de ganglions sympathiques en bordure du système nerveux périphérique (nerfs rachidiens de la région thoraco-lombaire). De son côté, la branche parasympathique engendre généralement un mécanisme d'inhibition qui est assuré par un relâchement postganglionnaire d'acétylcholine (Ach). La transmission de cet influx nerveux est véhiculée par les nerfs crâniens ou les nerfs rachidiens provenant de la région sacrée de la moelle épinière (Marieb, 2005). On a traditionnellement cru que l'activité du SNA était strictement réciproque, c'est-à-dire, qu'à mesure qu'une des branches s'active, l'activité de l'autre branche diminue. Bernston et collaborateurs (Berntson et al., 1994) ont plutôt démontré qu'il se produisait une co-activation et/ou une co-inhibition des deux branches du SNA, ou encore d'une activation indépendante. Le modèle de contrôle autonome tel que proposé par ces chercheurs se résume de la façon suivante : (i) mode « association-réciproque » : l'activité des deux branches est alors négativement corrélée (activité réciproque para/sympathique), donc une activation opposée des deux branches; (ii) mode « association non-réciproque »: l'activité des deux branches est alors positivement corrélée (co-activation ou co-inhibition), donc une activation parallèle des deux branches et (iii) le mode « non-association » : l'activité des deux branches n'est pas corrélée (activité para/sympathique seulement), donc une activation individuelle d'une des deux branches du SNA.

Ces notions nous permettent de comprendre que les réactions physiologiques suite à un stimulus douloureux sont associées aux fluctuations qui surviennent au niveau du SNA. La réponse autonome à la douleur est transitoire et peut s'interpréter comme une manifestation physique de la douleur. Elle provient d'un ajustement intrinsèque des

fibres efférentes sympathiques et parasympathiques (Cortelli & Pierangeli, 2003). À la base, il existe un équilibre au niveau de l'activité des deux divisions du SNA et, par exemple, la FC au repos reflète l'influence qu'exercent ces deux divisions. Des études ont démontré que l'augmentation de la FC lors d'un stimulus douloureux est principalement provoquée par le SNA sympathiques (Drummond, 2003). Par la suite, l'activité parasympathique augmente pour rétablir l'équilibre homéostatique (Heller et al., 1984).

2.1.4.2 Réponse cardiaque à la douleur

Puisque la FC peut servir de mesure accessoire de la douleur, et puisque les évidences scientifiques démontrant que le lien entre la FC et la douleur diffèrent entre les hommes et les femmes, il est alors pertinent de voir si la réponse cardiaque à la douleur est influencée par les HS. L'élan sensoriel et émotionnel qui survient avec la douleur engendre de multiples réactions physiologiques. La majorité des réponses physiologiques sont mesurables et quantifiables, et peuvent nous aider à mieux évaluer et comprendre les processus psychophysiologiques impliqués dans la douleur. Cependant, cette réponse à la douleur tend à varier entre les individus (Berkley, 1997) ainsi qu'en fonction du type de douleur (Dao & LeResche, 2000). Parmi les nombreuses réactions physiologiques possibles, la réponse cardiaque est l'une des plus faciles à mesurer et à interpréter. Dans la majorité des cas, la douleur provoque une augmentation de la FC principalement causée par une augmentation de la régulation sympathique. Cette réaction physiologique survient suite à l'activation des faisceaux du système nerveux nociceptif (Aguggia, 2003) et est véhiculée par les efférences sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome (Heller et al., 1984; Drummond, 2003). La réponse cardiaque

à la douleur a déjà été étudiée dans un contexte expérimental. Les études recensées rapportent une augmentation de la FC, se situant entre 5% et 22% d'augmentation à la suite de l'application d'un stimulus nociceptif expérimental (Hampf, 1990; Moltner et al., 1990; Kregel et al., 1992; Stancak, Jr. et al., 1996; Yamamoto et al., 1992; Lavigne et al., 2001; Mizushima et al., 2003). Nous remarquons que pour l'ensemble des études recensées, l'augmentation de la FC est corrélée avec l'intensité de la douleur lors de stimuli nociceptifs toniques. On avait déjà d'ailleurs mentionné qu'une douleur tonique expérimentale se compare davantage à une douleur de type clinique (Rainville et al., 1992). Puisque les premières études présentaient des faiblesses méthodologiques quant à la taille de l'échantillon ainsi qu'à la durée d'application du stimulus, engendrant ainsi un faible pouvoir inférentiel à la douleur clinique, nous avons réalisé deux études à ce sujet. La première a confirmé le lien entre la douleur et la FC chez des sujets sains (Tousignant-Laflamme et al., 2005). La deuxième a mis en évidence ce même lien, mais chez des sujets lombalgiques (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006).

La première étude a démontré qu'un stimulus douloureux expérimental provoque jusqu'à 11% d'augmentation de la FC dans les 30 premières secondes de stimulation douloureuse. Cependant, nous avons identifié que la relation entre la perception de la douleur et la FC varie selon le sexe de l'individu : seuls les hommes ont démontré une corrélation positive ($r=0.86$) entre la perception de la douleur et la FC (Tousignant-Laflamme et al., 2005). La deuxième étude, qui avait pour but d'examiner le lien entre une douleur clinique subaiguë (la lombalgie) et la FC a également révélé que la reproduction d'une brève douleur clinique engendre jusqu'à 12% d'augmentation de la

FC dans les 30 secondes suivant le début du stimulus. Nous avons également identifié que cette relation variait en fonction du sexe de l'individu (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006).

Nous pouvons donc prétendre qu'un lien existe entre la douleur et le FC, que la douleur soit clinique ou expérimentale. Il semble également établi que les fluctuations de la FC sont véhiculées par le SNA (Benarroch, 2001; Benarroch, 2006). Cependant, nous savons qu'il existe une grande variabilité dans la réponse cardiaque chez les femmes et pour l'instant, nous ne pouvons encore l'expliquer objectivement. Toutefois, certaines évidences nous poussent à croire que les HS pourraient avoir un rôle à jouer dans la régulation cardiaque chez la femme (Liu et al., 2003; Tanaka et al., 2003)

Le changement de pression artérielle (PA) en lien avec la douleur est également une réponse du système cardio-vasculaire qui a souvent été étudié et les écrits renferment des résultats étonnants. Par exemple, on a identifié que la PA au repos est inversement proportionnelle à la sensibilité à la douleur expérimentale chez des sujets en bonne santé (Campbell et al., 2004; Myers et al., 2001). Ainsi, on retrouve une interaction fonctionnelle entre le système cardiovasculaire et le système de contrôle de la douleur (Bruehl & Chung, 2004). De plus, il a été démontré que la relation hypoalgésie-hypertension est inversée chez des patients avec douleur chronique (Bruehl et al., 2002; Maixner et al., 1997). C'est-à-dire que chez cette population, la sensibilité à la douleur est proportionnelle à la PA. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien hypoalgésie-hypertension qu'on retrouve chez les sujets sains, mais c'est le rôle des opioïdes

endogènes qui retient surtout notre attention. En effet, des études chez des animaux ont démontré que le lien hypoalgésie-hypertension est réversible au naloxone, un antagoniste opiacé (Saavedra, 1981). Ces résultats supportent ainsi une dysfonction possible des mécanismes opiacés de contrôle de la douleur chez ces patients. Finalement, on a même remarqué un faible taux d'opioïdes endogènes chez ces patients, appuyant ainsi cette théorie (Bruehl et al., 1999). Dans une publication à ce sujet, Bruehl et Chung suggèrent même que des changements au niveau des barocepteurs sont engendrés par la douleur et pourraient ainsi augmenter le risque d'hypertension artérielle chez les gens souffrant de douleur chronique (Bruehl & Chung, 2004). D'autres ont même rapporté que la réponse cardiovasculaire au test d'immersion dans l'eau froide est un bon prédicteur pour le développement de futurs problèmes d'hypertension artérielle (Menkes et al., 1989).

Des différences entre les hommes et les femmes existent également à cet effet : on rapporte que seules les femmes hypertensives ont un seuil de douleur plus bas que des femmes saines (Nyklicek et al., 1999). Certains rapportent une corrélation positive entre la PA et la douleur seulement chez les hommes (Fillingim et al., 2002; Maixner & Humphrey, 1993). D'autres rapportent même que la PA pourrait partiellement expliquer les différences au niveau de la sensibilité à la douleur entre les hommes et les femmes (Fillingim & Maixner, 1996). La PA est donc une autre mesure intéressante de la réponse cardio-vasculaire à la douleur.

En résumé, la douleur provoque donc des changements importants sur le système cardiovasculaire qui sont eux aussi, tout comme la perception de la douleur, différents entre les hommes et les femmes. Cependant, les mécanismes précis responsables de ces différences n'ont pas été identifiés jusqu'à présent.

2.2 Les hommes, les femmes et la douleur : des différences marquées

La littérature démontre clairement que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes tant au niveau de la douleur clinique (Unruh, 1996), qu'au niveau de la douleur expérimentale (Riley, III et al., 1998). De plus, les hommes et les femmes diffèrent au niveau des réponses physiologiques à la douleur (Evans et al., 2001; Maixner & Humphrey, 1993; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006). Par conséquent, il n'est pas étonnant qu'on ait identifié que les femmes sont plus à risque de développer certaines conditions douloureuses chroniques (Rollman & Lautenbacher, 2001).

2.2.1 Pathologies douloureuses chroniques

Plusieurs études épidémiologiques rapportent une prévalence plus élevée de maladies douloureuses chroniques chez les femmes comparativement aux hommes, telles que les céphalées, l'AR, la FM, les douleurs abdominales (ex : syndrome du côlon irritable) et certaines douleurs d'origine musculo-squelettique (Unruh, 1996; Berkley, 1997; Rollman & Lautenbacher, 2001; Bingefors & Isacson, 2004).

2.2.2 Perception de la douleur

La littérature démontre clairement qu'il existe des différences considérables entre les hommes et les femmes au niveau de la perception de la douleur expérimentale et de la

douleur clinique. En plus de souffrir davantage de problèmes douloureux, la majorité des études rapportent que les femmes perçoivent la douleur clinique de façon plus intense et plus prolongée que les hommes (Arendt-Nielsen et al., 2004). Ce sont les études expérimentales qui démontrent le mieux les subtilités de ces différences. Une multitude d'études ayant employé la douleur expérimentale confirment les différences entre les hommes et les femmes au niveau de la perception de la douleur. Dans une revue de littérature, Fillingim & Maixner (1995) rapportent que sur un total de 34 études recensées, 66% ont affirmé que les femmes présentaient davantage de douleur que les hommes. Berkley (1997) a appuyé cette constatation et ajoute que les femmes perçoivent plus de douleur que les hommes lors d'un même stimulus. Quelques années plus tard, dans une méta-analyse incluant 22 des 34 études qu'avaient utilisées Fillingim et Maixner (1995), Riley et al. (Riley, III et al., 1998) ont utilisé une approche statistique (taille de l'effet) plutôt qu'un décompte, et ont identifié un effet significatif, démontrant que les femmes ont un seuil de douleur et un seuil de tolérance à la douleur expérimentale plus faible que les hommes, que le stimulus douloureux soit mécanique, thermique ou électrique. Fait intéressant, les auteurs rapportent que ces différences sont davantage marquées lors d'un stimulus nociceptif tonique.

Il faut cependant tenir compte que l'ampleur des différences observées peut être influencée par plusieurs facteurs qui interagissent ensemble et induisent une certaine variabilité dans la réponse à la douleur (Lautenbacher & Rollman, 1993). La figure suivante adaptée de Dao (Dao & LeResche, 2000) démontre l'ensemble des facteurs qui

peuvent influencer l'amplitude des différences entre les hommes et les femmes dans la douleur et contribuer à la variabilité dans les résultats:

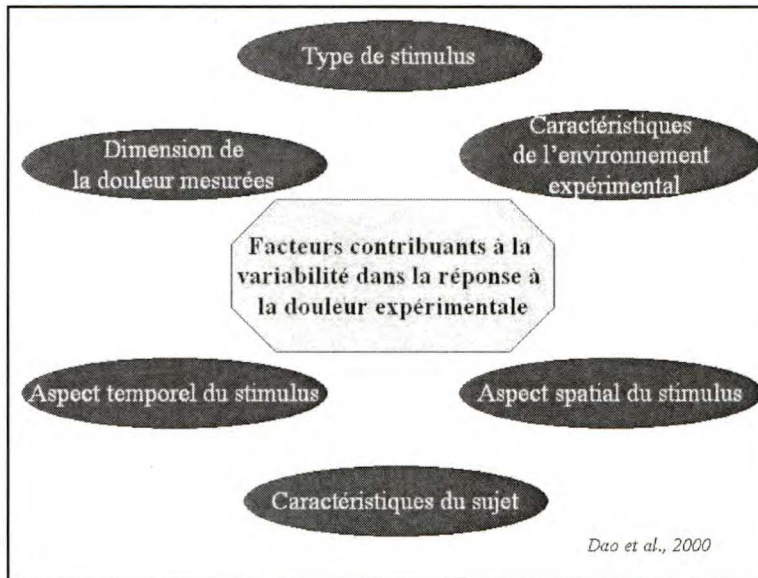


Figure 3 : facteurs contribuant à la variabilité dans la réponse à la douleur expérimentale (Dao et al, 2000).

Ces éléments démontrent bien la complexité du phénomène. La variabilité des résultats observés parmi les différentes études s'explique par une combinaison de facteurs. Par exemple, le type de stimulus peut influencer la réponse, qu'il soit thermique, mécanique, électrique ou ischémique (Hastie et al., 2005). D'ailleurs, ses caractéristiques temporelles, que le stimulus soit phasique ou tonique (Rainville et al., 1992; Fillingim et al., 1998) ainsi que ses caractéristiques spatiales reliées à la surface stimulée (Sarlanı et al., 2004; Sarlanı & Greenspan, 2002) affectent la réponse à la douleur. Aussi, les résultats peuvent varier en fonction du type de mesure de la douleur : le seuil de douleur, la tolérance et la perception de la douleur dans le temps (Fillingim et al., 1999). De plus, celle-ci peut varier en fonction des dimensions mesurées de la douleur (intensité versus

aspect désagréable). Finalement, des facteurs liés au sujet (anxiété, attentes) et à l'expérimentateur (sexe, instructions verbales) peuvent eux aussi engendrer des fluctuations à la réponse à la douleur (Dao & LeResche, 2000; Levine & De Simone, 1991).

2.2.3 Réponse analgésique : une meilleure analgésie chez les femmes

Étrangement, malgré que les femmes perçoivent plus de douleur et soient davantage atteintes de maladies douloureuses chroniques, elles ont une meilleure réponse analgésique aux opiacés que les hommes. Les opiacés représentent l'une des classes de médicaments les plus utilisés et les plus efficaces dans le traitement pharmacologique de la douleur. Ceux-ci exercent leur effet analgésique sur les récepteurs opioïdes, dont trois types existent : mu (μ), delta (δ) et kappa (κ). Les analgésiques présentement prescrits chez l'humain sont surtout des agonistes mu et kappa. Leur action sur la douleur se fait surtout par une inhibition de l'activité neuronale (ex : inhibition de la transmission nociceptive au niveau des terminaisons des afférences nociceptives primaires, de la corne dorsale et du cerveau (Janson & Stein, 2003; Fillingim & Gear, 2004).

Chez l'animal, il existe plusieurs évidences que les femelles présentent une plus grande réponse antinociceptive, surtout avec les agonistes mu et kappa (Kest et al., 2000; Craft, 2003b). Chez les humains, on rapporte que les femmes consomment jusqu'à 40% moins d'opiacés que les hommes lors de douleurs post-opératoires (Miaskowski et al., 2000; Chia et al., 2002). Lors de tests à la douleur expérimentale, on note que les femmes ont une plus grande analgésie, surtout aux opiacés mu et kappa (Gear et al., 1996; Gordon et al., 1995). D'une perspective clinique, on retrouve cette même tendance : les femmes ont

un meilleur soulagement de la douleur avec la prise d'analgésiques opiacés (Fillingim & Gear, 2004). Ainsi, une revue de littérature rapporte que dans 71% des études, les femmes ont une plus grande analgésie que les hommes, tandis que le 29% restant, aucune différence n'est notée (Craft, 2003a).

Les mécanismes responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la réponse analgésique aux opiacés peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, dont les HS, qui par exemple, peuvent moduler la densité des récepteurs opiacés (Craft et al., 2004; Terner et al., 2005). On a aussi découvert une meilleure liaison des récepteurs opiacés mû dans certaines régions du cerveau chez la femme (Zubieta et al., 1999). Cette même équipe a d'ailleurs démontré une plus grande neurotransmission opiacée au niveau du thalamus, du noyau accumbens et de l'amygdale (tous des structures impliquées dans la perception et la modulation de la douleur) lorsque le niveau d'estrogène est élevé (Smith et al., 2006). D'ailleurs, Mogil et al. (Mogil et al., 2003) ont été les premiers à identifier une influence génétique pouvant expliquer la meilleure analgésie aux opiacés chez les femmes.

Finalement, bien que des facteurs biologiques influencent la réponse opiacée, nous ne devons pas exclure le rôle potentiel des facteurs psychologiques sur la réponse analgésique. Par exemple, il est connu que l'anxiété peut influencer la réponse analgésique (Janssen & Arntz, 1996; Janssen, 2002), ainsi que les attentes et l'attitude envers la douleur (Benedetti & Amanzio, 1997).

2.2.4 Réactivité physiologique à la douleur

On retrouve dans les écrits une multitude d'études rapportant des différences entre les hommes et les femmes quant à la réactivité cardio-vasculaire et autonome à la douleur, peu importe si la douleur est clinique ou expérimentale. Par exemple, seuls les hommes démontrent une corrélation positive entre la perception de la douleur et l'augmentation de la fréquence cardiaque (Tousignant-Laflamme et al., 2005; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006; Campbell et al., 2004; Myers et al., 2001). Encore, Fillingim et Maixner rapportent que seuls les hommes ont une corrélation significative entre l'augmentation de la pression artérielle et la douleur (Fillingim & Maixner, 1996; Fillingim et al., 2002; Fillingim et al., 1998).

De plus, on rapporte que les femmes ont une réactivité accrue du SNA parasympathique à la douleur tandis que les hommes ont une plus forte réaction du SNA sympathique (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006; Carrillo et al., 2001; Evans et al., 2001). Finalement, lors de notre 2^e étude publiée suite à nos travaux à la maîtrise (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006), nous avons identifié que la modulation de la réponse autonome à la douleur est dépendante du sexe de l'individu. En effet, tel que mesuré par l'analyse de la variabilité cardiaque, nous avons identifié une plus forte réponse sympathique à la douleur chez les hommes et une plus forte réponse parasympathique à la douleur chez les femmes. Sans pouvoir expliquer totalement la source de ces différences entre les hommes et les femmes, la littérature nous porte à croire que des facteurs biologiques, comme les HS pourraient en être responsables (Liu et al., 2003; Yildirim et al., 2002).

2.3 Origines neurophysiologiques des différences hommes/femmes dans la douleur

Selon l'état des faits, il est sans équivoque que les hommes et les femmes diffèrent dans plusieurs processus reliés à la douleur. Ainsi, la problématique de ce projet tourne autour des mécanismes responsables de ces différences. Dans les prochaines pages, nous exposerons les différents mécanismes responsables du fait que les femmes rapportent davantage de douleur que les hommes. Même si les implications cliniques directes des différences entre les hommes et les femmes ne sont pas clairement définies, il semble de plus en plus évident que le sexe de l'individu jouera un rôle déterminant dans la gestion de la douleur (Kuba & Quinones-Jenab, 2005).

Selon Fillingim, plusieurs facteurs sont responsables des mécanismes engendrant les différences entre les hommes et les femmes au niveau de la perception et de la réactivité autonome à la douleur : 1) des facteurs biologiques (les HS et les MECD), des facteurs psychologiques (tel que l'anxiété, l'affect négatif, etc.) et 3) des facteurs socioculturels, comme les attentes envers la douleur. Ce modèle biopsychosocial reconnaît que les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur sont inévitablement modulées par l'interaction entre chacun de ces facteurs (Fillingim, 2000a). Comme cette thèse de doctorat porte sur le rôle des HS, nous discuterons davantage de l'implication des facteurs biologiques comme mécanisme responsable des différences entre les hommes et les femmes dans la douleur.

2.3.1 Facteurs biologiques

Selon certains auteurs (Berkley, 1997; Fillingim, 2000b), les facteurs biologiques les plus probables qui pourraient expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur sont les HS et les MECD. Puisque chez la femme, les HS varient en fonction du cycle menstruel (CM), établissons d'abord les bases physiologiques de celui-ci.

2.3.1.1 Le cycle menstruel

Les principales HS chez la femme sont l'estrogène (EST) et la progestérone (PRO). Celles-ci varient en fonction du CM, qui est classiquement divisé en trois phases, chacune possédant des caractéristiques endocriniennes propres. La 1^{re} phase, soit la phase folliculaire, s'étend du jour 1 au jour 14. Cette phase inclut la phase menstruelle, qui a lieu lors des 5 à 7 premiers jours, où les niveaux d'EST et de PRO sont à leur plus bas, et la phase folliculaire « tardive » qui a lieu lors des jours 7 à 12, où l'on observe une augmentation progressive de FSH (*Follicule Stimulating Hormone*) engendrant une augmentation d'EST; notons que la PRO demeure à un bas niveau durant cette phase. La 2^e phase, la phase ovulatoire, survient environ au 14^e jour, où un pic de LH (*Luteinizing Hormone*) déclenche l'ovulation, précédée dès le 12^e/13^e jour d'une augmentation rapide d'EST; c'est à cette phase que le ratio EST/PRO est le plus grand. La 3^e phase, la phase lutéale (jours 15 à 28), se caractérise par une augmentation croissante du taux de PRO (produisant une inversion du ratio EST/PRO), une diminution graduelle du taux de LH, de FSH et d'EST. Le CM dure en moyenne 28 jours; lors de cycles plus courts /longs, la phase folliculaire varie, mais la phase lutéale reste inchangée (Marieb, 2005). La figure 3 ici-bas illustre les variations temporelles d'HS au cours du CM. La testostérone (TES), principale HS mâle, est aussi présente chez la femme, mais de 10 à 15 fois moins que

chez les hommes et celle-ci varie en fonction du CM où son plus haut niveau est dans la période périovulatoire (Aloisi, 2003). Cependant, cette variation est minime d'un point de vue clinique, les niveaux étant souvent sous le seuil de détection. Les valeurs de références pour les HS, obtenues par l'entremise du service de biochimie du CHUS, sont en annexe (voir annexe 1).

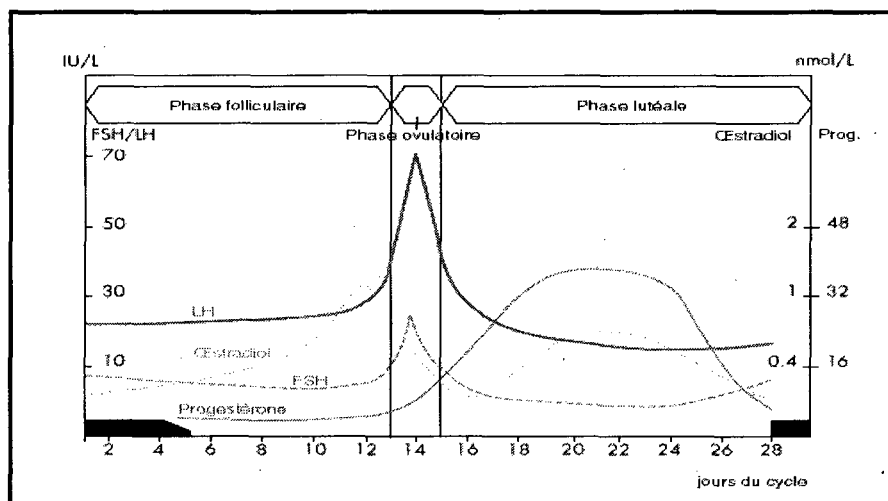


Figure 3: Variations hormonales en fonction du CM.

2.3.1.2 Effet des HS sur la perception de la douleur

Plusieurs études expérimentales ont été effectuées afin d'isoler un effet potentiel de la variation hormonale engendrée par le CM sur la perception de la douleur. Une méta-analyse publiée en 1999 a rapporté une taille de l'effet modéré démontrant une meilleure tolérance à la douleur et une diminution de la sensibilité à la douleur durant la phase folliculaire (tardive), phase où l'EST est à un niveau élevé (Riley, III et al., 1999). Cependant, il est difficile de comparer l'ensemble des études répertoriées puisque différentes méthodologies et différents stimuli douloureux ont été utilisés. D'autres

études portant sur la perception de la douleur lors des différentes phases du CM ont été effectuées après la publication de cette méta-analyse. Le tableau ci-bas (tableau 1) illustre les résultats des études publiées après la méta-analyse de 1999 ; ceux-ci sont présentés en fonction de la phase du CM où **la douleur était la plus élevée** lors de l'étude. Il est à noter que les études n'ont pas toutes comparé les mêmes phases du CM et que le niveau plasmatique d'HS est rarement dosé.

Tableau 1 : Études ayant examiné la perception de la douleur en fonction du CM.

PHASE	ÉTUDES	nombre total de sujets dans les études citées
Menstruelle	(Isselee et al., 2002; Isselee et al., 2001; Bajaj et al., 2002; Hellstrom & Anderberg, 2003; Hellstrom & Lundberg, 2000; LeResche et al., 2003; Gazerani et al., 2005)	n=242
Folliculaire tardive	(Drobek et al., 2002; Hapidou & Rollman, 1998)	n=54
Ovulatoire	(Bajaj et al., 2001; Cimino et al., 2000)	n=39
Lutéale	(Tassorelli et al., 2002; Straneva et al., 2002)	n=78
Aucun effet identifié	(Alonso et al., 2004; Sherman et al., 2005; Kowalczyk et al., 2006; Granot et al., 2001; Stening et al., 2007; Soderberg et al., 2006; Okifuji & Turk, 2006)	n=493

Les résultats de la majorité de ces études nous incitent ainsi à croire qu'un taux élevé d'estrogène aurait des propriétés anti-nociceptives, mais ces résultats sont nuancés par

une proportion importante d'études ayant identifié que le CM n'influence pas la perception de la douleur. Ainsi, à la revue détaillée de ces études, aucun consensus n'émerge concernant l'effet de la variation des HS sur la perception de la douleur. Somme toute, cette variabilité pourrait partiellement s'expliquer du fait que ces études ont utilisé différents stimuli douloureux (Hastie et al., 2005). Finalement, la majorité de ces études ont été effectuées chez des sujets sains et peu d'études ont employé un stimulus nociceptif expérimental imitant une douleur clinique, soit un stimulus nociceptif tonique (Rainville et al., 1992); fait intéressant, on observe un effet plus marqué du CM sur la douleur dans les études ayant utilisé un tel stimulus expérimental (Staneva et al., 2002; Hellstrom et al., 2000; Gazerani et al., 2005). Cependant, étant donné la taille de l'effet modéré identifié par Rilley et al 1999, il est moins probable que la variabilité des niveaux d'HS chez les femmes puisse à elle seule expliquer l'ensemble des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur.

2.3.1.3 Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur

Filligim (2000a) propose que plusieurs facteurs, dont les MECD interviennent dans les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur. Étant donné que les femmes ont tendance à percevoir une stimulation de même intensité comme étant plus douloureuse que les hommes, on pourrait croire que celles-ci aient un déficit au niveau des systèmes inhibiteurs, tel que démontré chez les femmes fibromyalgiques (Julien et al., 2005). C'est plus particulièrement les CIDN qui sont visés, un phénomène analgésique endogène où un autre stimulus douloureux vient inhiber la première douleur par l'entremise de mécanismes centraux (LeBars et al., 1979). Cependant, il n'est pas clairement établi que l'effet analgésique des CIDN est différent entre les hommes et les

femmes. La littérature est éloquente : autant d'études démontrent que les CIDN sont plus efficaces chez les hommes que d'études qui ne montrent aucune différence entre les deux sexes (voir tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité des CIDN chez les hommes et les femmes

CIDN : même efficacité hommes/femmes	Efficacité inférieure des CIDN chez les femmes
(France & Suchowiecki, 1999) (Baad-Hansen et al., 2005) (Quiton & Greenspan, 2007) (Tousignant-Laflamme et al., 2008)	(Serrao et al., 2004) (Ge et al., 2005; Ge et al., 2004) (Staud et al., 2003) (Granot et al., 2008)

La divergence dans ces résultats peut s'expliquer par l'utilisation de différentes méthodes de stimulation douloureuses et de différentes façons de mesurer et quantifier l'efficacité des CIDN. D'autres biais, tel que l'âge, peuvent également affecter les résultats (Edwards et al., 2003b; Edwards & Fillingim, 2001; Lariviere et al., 2007). Point important à noter : aucune étude chez l'humain n'a examiné l'influence des HS ou du CM sur l'effet analgésique des CIDN.

Les HS constituent un facteur intrinsèque pouvant engendrer des variations dans la perception de la douleur (mécanismes ascendants et descendants). Cependant, un autre facteur pouvant accentuer cette variation est l'influence génétique. Bien que la race humaine n'ait qu'un génome (génotype), il existe une certaine diversité à l'intérieur de ce dernier où une courte séquence d'ADN (allèle) peut varier d'un individu à un autre. Ces allèles sont appelés mutations si elles sont très rares et polymorphismes si elles sont plus communes. Par rapport à la douleur, le phénotype d'un trait précis (ex : douleur

neuropathique) est polygénique, c'est-à-dire que plusieurs gènes participent à ce trait. Or, il existe des polymorphismes dans le phénotype de la douleur.

Si nous prenons l'exemple de l'insensibilité congénitale à la douleur, on peut reconnaître que cette maladie est d'ordre génétique, car elle provient d'une mutation du gène NTRK1 (Indo et al., 1996). Un autre exemple plus commun a trait à l'analgésie opiacée. On sait que l'analgésie suite à la prise d'un opioïde dépend de la capacité d'un individu à métaboliser cette molécule. Or, le polymorphisme du gène CYP2D6 (affectant entre 7% et 10% de la population caucasienne) inhibe l'efficacité du cytochrome P450, un enzyme est très impliqué dans la dégradation des molécules exogènes (Meyer, 1994). Ainsi, l'individu atteint de ce polymorphisme aura une faible capacité à métaboliser la codéine et aura peu d'effet bénéfique suite à la prise de ce médicament.

Ainsi, des facteurs d'ordre génétique pourraient engendrer les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur. Cependant, étant donné la rareté des données humaines sur ce thème, cette hypothèse est surtout soutenue par des preuves obtenues via la recherche animale. Dans une revue à ce sujet, Mogil a clairement exposé que les réponses à la douleur (sensibilité et antinociception) étaient largement influencées par le génotype de l'animal étudié. En occurrence, les souris C57BL/6J et les rats Long Evans donnent des résultats où les femelles ont plus de comportement douloureux que les mâles, tandis que pour les mêmes tests, mais effectués auprès de rats *Sprague Dawley*, des résultats contraires sont observés (Mogil et al., 2000). On constate donc que la réponse à la douleur varie inter et intra-espèce. Bien que nous ne puissions pas généraliser ceci

chez l'humain, l'hypothèse est valable. Par exemple, des travaux ont démontré que chez les femmes fibromyalgiques, un gène polymorphisme dans les systèmes sérotoninergique et dopaminergique pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la FM (Buskila et al., 2007). Ainsi, il y aurait peut-être une prédisposition génétique à la FM, maladie qui atteint 8 femmes pour 1 homme.

2.3.1.4 Mécanismes d'action des HS sur la douleur

Même si les mécanismes d'action responsables de l'effet des HS sur la perception de la douleur ne sont pas clairement compris chez l'humain, des études chez les animaux nous ont permis d'identifier que l'EST joue un rôle prédominant dans la modulation de la douleur (Aloisi & Ceccarelli, 2000). L'EST peut s'avérer pronociceptive dans certaines conditions, et antinociceptive dans d'autres. Par exemple, au niveau des afférences nociceptives primaires (ANP), des études chez les animaux ont démontré que l'EST perturbe les champs récepteurs de certains nerfs comme le trijumeau et le nerf pudentiel (Fillingim & Ness, 2000) et est ainsi considéré comme un facteur qui augmente la sensibilité. La présence de récepteurs estrogènes au niveau de la corne dorsale a également été confirmée, et ce, de façon prédominante à la lame II, zone où la majorité des afférences nociceptives des fibres C et A δ font synapse (Aloisi, 2003). À l'opposé, la présence de neurones sensibles à l'EST suggère donc un mécanisme où l'EST pourrait régulariser la sensibilité à la douleur par son influence sur les neurotransmetteurs impliqués dans la transmission d'influx nociceptifs (Aloisi et al., 2005). En effet, les HS seraient capables de modifier la production de multiples neurotransmetteurs impliqués dans la nociception au niveau de la corne dorsale, dont la substance P (qui augmente la transmission nociceptive) et le GABA (qui inhibe la transmission nociceptive) (Duval et

al., 1996). C'est aussi vrai pour la dopamine, la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et les opiacés (qui ont une fonction de modulation du message nociceptif à travers le système inhibiteur descendant). Ces effets de l'EST affecteraient ainsi la transmission nociceptive au niveau spinal. Ainsi, une augmentation d'EST pourrait avoir un effet analgésique, en augmentant par exemple l'efficacité des CIDN par l'entremise d'un plus grand relâchement de neurotransmetteurs inhibiteurs, tel que la 5-HT (Marcus, 1995). L'inverse est aussi vrai : une baisse des HS induit une baisse de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans la modulation de la douleur (5-HT et NA) (Das & Chaudhuri, 1995), raison pour laquelle l'EST pourrait potentiellement aussi avoir un rôle pronociceptif.

De récents travaux réalisés dans nos laboratoires ont confirmé l'influence des HS dans la réponse nociceptive chez l'animal. En effet, l'EST semble avoir un effet de facilitation de la douleur en réduisant l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur (Spooner et al., 2006). À l'opposé, la TES (principale HS mâle) semble avoir un rôle protecteur en diminuant la perception de la douleur aiguë et tonique (mécanismes excitateurs), et ce, indépendamment du sexe de l'animal (Gaumond et al., 2002; Gaumond et al., 2005). La TES semble également avoir un rôle protecteur chez l'humain, tel que démontré dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire douloureuse chronique affectant 3 femmes pour 1 homme. En effet, ces études ont identifié un bas niveau de TES (ainsi qu'un bas ratio d'androgènes/estrogènes) chez les hommes et les femmes avec AR comparativement à des sujets sains (Rovensky et al., 2005). De plus, on a remarqué jusqu'à 70% d'amélioration des symptômes chez des

femmes avec AR lorsque celles-ci étaient enceintes (Kanik & Wilder, 2000), moment où toutes les HS sont en forte concentration.

Finale­ment, certains essais thérapeutiques utilisant des HS (androgènes) se sont avérés positifs chez des femmes souffrant de PAR (Booji et al., 1996). Cependant, ces résultats cliniques demeurent modestes (Hall et al., 1996). En effet, les plus récentes données à cet effet nous laissent perplexes quant à l'effet positif des HS sur la douleur. Une étude de grande envergure chez des femmes ménopausées sans problème de santé démontre que les femmes utilisant de l'hormonothérapie de remplacement rapportent moins de douleur articulaire et musculaire que les femmes sans hormonothérapie (Welton et al., 2008). Cependant, ces résultats favorables à l'utilisation d'HS pour prévenir l'apparition de douleur sont nuancés par une étude démontrant que l'utilisation d'hormonothérapie chez des femmes avec PAR n'a aucun effet bénéfique sur la douleur liée à la maladie (Walitt et al., 2008). Ainsi, peut-être que l'effet bénéfique de ces HS sur la douleur est « noyé » par la gravité des symptômes douloureux.

Malgré cela, une étude étonnante vient bousculer ces résultats contradictoires. Aloisi et collaborateurs ont étudié la douleur chez des individus transsexuels (Aloisi et al., 2007). Les auteurs ont remarqué qu'environ le tiers des hommes devenus femmes (et traités avec de l'estrogène et des anti-androgènes) ont développé de la douleur chronique. A l'opposé, ils ont remarqué qu'environ 50% des femmes devenues hommes (et traités avec de la testostérone) ont eu une amélioration significative dans leur douleur chronique (maux de tête) qui était présente avant le processus de changement de sexe. Bien que le

nombre de sujets et la force de la preuve soient faibles, ces résultats confirment que les HS ont un rôle à jouer dans la douleur.

Quant au rôle de la PRO dans la perception de la douleur chez l'humain, celui-ci est peu connu et les résultats sont aussi contradictoires : la PRO peut être pronociceptive ou encore avoir des effets analgésiques (Giamberardino, 2000). La tendance est la même dans la littérature portant chez les animaux. Par exemple, une étude utilisant un modèle de douleur chronique a identifié que la PRO était responsable de l'hypersensibilité suite à la ligature d'une partie du nerf sciatique (L5) (LaCroix-Fralish et al., 2006), tandis qu'on a trouvé des propriétés antinociceptives dans une étude utilisant un modèle de douleur aiguë (Kuba et al., 2006).

Ainsi, les différences observées dans la perception et la modulation de la douleur entre les hommes et les femmes pourraient se situer non seulement au niveau de la composition hormonale, mais plus particulièrement dans sa chronobiologie et de sa concentration sanguine, affectant ainsi l'action de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans les MECD. Cependant, chez l'humain, les écrits à ce sujet sont contradictoires et davantage de recherche est nécessaire pour valider cette hypothèse. De plus, puisqu'il est démontré que les HS affectent le recrutement et l'efficacité des CIDN, c'est plutôt cette interaction qui nous intéresse et non l'action des CIDN à elles seules.

Bien que la littérature scientifique ait confirmé le rôle des HS dans la perception et la modulation de la douleur, il reste néanmoins que les mécanismes impliqués et la

spécificité du rôle des HS sont encore mal interprétés. Ceci peut être dû à la complexité des éléments considérés dans cette hypothèse, à savoir le phénomène de la douleur, la nature de la douleur, la complexité des fonctions hormonales en rapport avec leur concentration sanguine et le fonctionnement du système nerveux à la base des échanges neuro-humorales ainsi que la complexité des effets des HS sur le système nerveux central (SNC) (LaCroix-Fralish et al., 2005; Fillingim & Ness, 2000).

2.3.2 Facteurs psychosociaux

Malgré l'importance des facteurs biologiques, notre principal domaine d'intérêt, nous ne pouvons passer sous le silence l'influence potentielle des facteurs psychosociaux (PS) sur la douleur, pouvant ainsi partiellement expliquer les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur (Robinson et al., 2000). Ces facteurs sont d'ailleurs reconnus dans le développement et/ou le maintien de conditions douloureuses, tel que la lombalgie chronique (Pincus et al., 2002). En fait, les facteurs psychologiques sont également en partie responsables de la transition du stade aigu au stade chronique de plusieurs pathologies douloureuses (Gatchel et al., 1995). Les facteurs PS regroupent plusieurs éléments d'ordre psychologique ou social. Dans les prochaines lignes, nous discuterons davantage sur trois facteurs précis, soit : (i) l'anxiété, (ii) l'humeur/affect et (iii) les facteurs cognitifs. Voyons maintenant plus en détail l'implication de ces facteurs puisque ceux-ci seront mesurés lors de la cueillette de données.

2.3.2.1 L'anxiété

L'anxiété est un état émotif caractérisé par un affect négatif, une anticipation appréhensive d'un potentiel danger et résulte en un état d'hypervigilance, de tension

psychologique et somatique, en rapport avec un sentiment désagréable, de peur ou d'inquiétude (Rhudy & Meagher, 2000). Peu importe le sexe de la personne, il est démontré qu'un haut niveau d'anxiété augmente la perception de la douleur (Tang & Gibson, 2005). Plusieurs études expérimentales (Edwards et al., 2003a; Frot et al., 2004) et cliniques (Edwards et al., 2000; Riley et al., 2001) ont démontré que la sensibilité à la douleur était positivement corrélée à l'anxiété chez les hommes, mais non chez les femmes. Alors, comme l'anxiété est une forme de stress aigu, et qu'un stress aigu est généralement associé à une analgésie (Willer et al., 1981) par la mise en place de mécanismes inhibiteurs opioïdiques, ceci pourrait expliquer pourquoi, via un plus haut niveau d'anxiété, les hommes perçoivent moins de douleur que les femmes. Une étude confirme ces résultats, où, malgré que les hommes aient davantage d'anxiété liée à la douleur, ils rapportent moins de douleur que les femmes (Frot et al., 2004).

2.3.2.2 L'humeur

Les troubles de l'humeur, comme la dépression, engendrent des changements au niveau de la perception de la douleur. On rapporte que plus les symptômes dépressifs sont nombreux, plus les plaintes de douleur cliniques augmentent (Andersson, 1999). Toutefois, des différences entre les hommes et les femmes existent à ce niveau: en présence de douleur clinique, les femmes rapportent davantage de détresse psychologique que les hommes. On identifie un lien entre les symptômes dépressifs et une augmentation de la conscience corporelle (somatique) seulement chez les femmes (Bolton, 1994). Dans une étude récente effectuée auprès de lombalgiques chroniques, les auteurs ont observé qu'un niveau élevé de psychopathologie (dépression) est associé à une réduction significative de l'analgésie aux opiacés, pouvant ainsi partiellement

expliquer les mécanismes d'action de la dépression sur la perception de la douleur (Wasan et al., 2005). Ainsi, sachant que le lien entre la douleur et la dépression est plus fort chez les femmes, et sachant également que la dépression engendre un moins bon fonctionnement des mécanismes analgésiques opiacés, nous comprenons mieux le mécanisme d'action pouvant expliquer pourquoi la dépression pourrait engendrer plus de douleur chez les femmes.

2.3.2.3 Les facteurs cognitifs

Les facteurs cognitifs influencent la façon dont les hommes et les femmes font face à la douleur, comme le « *coping* », une stratégie d'adaptation. Par exemple, les femmes utilisent davantage de stratégies émotionnelles et sociales pour gérer et ainsi s'adapter à la douleur (Weir et al., 1996), tandis que les hommes utilisent davantage de techniques actives, davantage reliées à la résolution de problèmes (Wallbott & Scherer, 1991). Cette différence au niveau des stratégies d'adaptation peut s'expliquer du fait que les femmes ont développé différentes stratégies, puisqu'elles sont davantage exposées à des situations douloureuses que les hommes. Cependant, les stratégies d'adaptation influencent certainement la façon dont les hommes et les femmes verbalisent et expriment leur douleur.

Comme plusieurs facteurs influencent distinctivement la réponse à la douleur chez les hommes et les femmes, il est plus facile d'identifier les différences entre les deux sexes plutôt que d'expliquer en détail les mécanismes responsables. La littérature est abondante à ce sujet : certains auteurs mettent l'emphase sur des facteurs sociaux (Fearon et al., 1996), tandis que d'autres mettent l'emphase sur la réponse émotionnelle (Riley et

al., 2001), les stratégies d'adaptation (Myers et al., 2003) ou encore l'anxiété (Rhudy & Meagher, 2000). Cependant, selon certains auteurs, le meilleur prédicteur de la réponse à la douleur semble être le catastrophisme (Sullivan et al., 2001). Le catastrophisme, un facteur cognitif qui vient moduler la réponse à la douleur, se définit par la perception d'un manque de contrôle intrinsèque, l'inquiétude vis-à-vis l'avenir et la tendance à être accablé par la vie. Ce facteur a été identifié comme étant un des éléments les plus importants liant la douleur chronique et l'humeur négative (Geisser et al., 1994).

On a identifié que les femmes souffrant de douleur chronique avaient un comportement de catastrophisation plus marqué que les hommes (Jensen et al., 1994) ; (Edwards et al., 2004). Il n'est donc pas surprenant que le catastrophisme soit l'un des mécanismes clés impliqués dans la différence entre les hommes et les femmes au niveau de la perception de la douleur (Keefe et al., 2004). Mais de quelle façon la catastrophisation engendre ces différences? Certains auteurs proposent que le taux élevé de catastrophisme observé chez les femmes soit en partie causé par une difficulté à enlever le focus sur la douleur, provoquant ainsi une amplification de l'information nociceptive au niveau somatosensoriel (Crombez et al., 1998).

Assurément, il semble que les facteurs PS engendrent une partie des différences dans la perception de la douleur entre les hommes et les femmes. Nous allons donc tenir compte de l'influence potentielle de ces facteurs.

2.4 Pertinence de l'étude

Dans les dernières pages, nous avons mis en évidence le rôle certain des HS dans la perception de la douleur. Les HS ont donc un rôle à jouer dans les différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la douleur, mais par quel mécanisme les HS agissent-elles ? Nous proposons donc de tenter de répondre à cette question cruciale par l'entremise de cette étude. En plus d'être pertinente d'un point de vue scientifique, cette étude se veut aussi originale, puisque nous proposons également d'étudier le fonctionnement des CIDN au cours du CM, élément qui, au meilleur de nos connaissances, n'a jamais été fait à ce jour. Bien que plusieurs autres études aient été faites en lien avec la perception de la douleur en fonction du CM, nous proposons une méthodologie permettant à la fois d'étudier les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur tout en suivant les recommandations méthodologiques à cet effet tel que confirmer l'ovulation, doser les HS et utiliser un devis intra-sujet (Sherman & LeResche, 2006; Becker et al., 2005).

CHAPITRE III : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE

3.1 Objectif général

Cette étude a pour objectif général de déterminer si la perception de la douleur (mécanismes excitateurs et inhibiteurs) et ainsi que la réponse autonome à la douleur sont influencées par les variations hormonales qu'engendre le CM chez des femmes saines ayant un MC régulier et des femmes ménopausées (FMP).

3.1.1 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont d'évaluer, chez des femmes ayant un CM régulier et des FMP, l'influence du CM sur :

- la perception de la douleur expérimentale - seuil, tolérance et perception d'un stimulus tonique (femmes ayant un CM régulier et FMP);

- l'effet analgésique des CIDN (femmes ayant un CM régulier et FMP);

les réponses autonomiques (sympathique/parasympathique) à la douleur (femmes ayant un CM régulier seulement);

- les réponses cardiovasculaires (fréquence cardiaque et tension artérielle) à la douleur (femmes ayant un CM régulier seulement).

3.2 Hypothèse

Les écrits nous portent à croire qu'un taux élevé d'estrogène (par rapport à la progestérone) diminue la perception de la douleur. Ainsi, nous estimons que la

perception de la douleur sera plus faible en phase ovulatoire (seuil et tolérance plus élevés; intensité de la douleur perçue plus faible) comparativement aux autres phases. Cependant, si l'on se fie à la littérature portant sur les animaux, l'EST agit davantage sur l'inhibition de la douleur. Conséquemment, il serait logique de croire que l'effet analgésique du CIDN sera plus prononcé durant la phase ovulatoire, phase où l'EST est à son plus haut niveau.

CHAPITRE IV : DÉVELOPPEMENT DES PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

4.1 Devis de l'étude

Ce premier article relate les résultats suite à la mise en application des procédures expérimentales que nous avons développées. Il s'agit d'un devis descriptif corrélationnel où nous avons mesuré l'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur chez un groupe de sujets sains.

4.2 Mise en contexte

Avant de débiter l'étude du rôle des HS dans la perception de la douleur, nous avons tout d'abord mis à l'épreuve notre procédure expérimentale. Il nous fallait une méthode simple qui pouvait nous procurer des informations sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la nociception. Dans le passé, afin de démontrer et quantifier la présence et l'efficacité des mécanismes inhibiteurs de douleur, la technique de sommation spatiale était la procédure de choix dans le laboratoire. Bien que cette méthode fût éprouvée, elle s'avérait longue (deux sessions d'une heure sur deux jours). Par l'entremise d'un travail de groupe (les membres de l'équipe de recherche sur la douleur), nous avons mis au point une série de procédures simples et surtout beaucoup plus rapides pour mettre en évidence l'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur.

Nous avons donc utilisé une stimulation nociceptive thermique (chaude) constante durant deux minutes appliquée à l'aide d'une thermode de 9cm². Par l'entremise de ce premier test, nous avons démontré la présence de sommation temporelle et un pic de douleur,

deux phénomènes douloureux démontrant l'intégrité des mécanismes excitateurs de la douleur. Afin d'étudier les mécanismes inhibiteurs, nous avons simplement utilisé un stimulus conditionnant (stimulus nociceptif tonique – immersion du bras dans l'eau froide) afin d'activer les CIDN et avons mesuré son effet analgésique sur la première douleur en effectuant le test de la thermode une deuxième fois en utilisant les mêmes paramètres. Avec ces procédures, nous avons pu démontrer dans un test requérant seulement 45 minutes, l'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur. Il est à noter que la structure de l'article n'est pas conventionnelle – la méthodologie est présentée après les résultats. Ceci est dû aux exigences du journal *Brain Research*.

4.3 An Experimental Model to Measure Excitatory and Inhibitory Pain Mechanisms in Humans

Yannick Tousignant-Laflamme, Stéphanie Pagé, Philippe Goffaux and Serge Marchand

Article scientifique accepté pour publication à la revue *Brain Research* (2008)

Volume 1230, pages 73-79

Résumé :

INTRODUCTION : Plusieurs méthodes sont utilisées afin d'induire et de mesurer la perception de la douleur expérimentale, et ce, dans le but d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de douleur. Dans cette étude, l'objectif était de développer une méthode expérimentale simple qui nous permettrait d'observer et de quantifier différents mécanismes nociceptifs ayant un rôle à jouer dans le développement et le maintien de la douleur clinique, telle que la sommation temporelle (ST) et les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN).

MÉTHODE : Quatre-vingt-trois sujets sains (42 hommes, 41 femmes) ont participé à cette étude où nous avons examiné la perception de la douleur lors de deux stimuli nociceptifs toniques (thermode) séparés d'une immersion douloureuse dans un bain d'eau froide (7°C, 10°C ou 12°C) nous permettant ainsi d'induire les CIDN et de quantifier leur efficacité analgésique.

RÉSULTATS : La réponse douloureuse lors de la première stimulation avec la thermode a été caractérisée par la présence d'un pic de douleur durant les premières 30 secondes, qui était plus prononcé chez les femmes ($p < 0.001$). Nous avons également observé le phénomène de sommation temporelle durant la seconde minute de stimulation. L'efficacité analgésique des CIDN a été mesurée en calculant la différence entre l'intensité de la douleur (thermode) avant et après l'immersion du bras dans le bain d'eau. Nous avons identifié que seule la perception moyenne de la douleur était significativement réduite par les CIDN et non le phénomène de ST. De plus, l'efficacité analgésique des CIDN était comparable entre les hommes et les femmes ($p > 0.05$).

CONCLUSION : Notre design expérimental nous a permis de mesurer plusieurs phénomènes excitateurs et inhibiteurs de la douleur dans une courte période de temps (45 minutes). Nous avons été capables de séparer l'effet des CIDN sur la perception de la douleur et la ST. Cette méthode simple et rapide s'avère sensible et peut facilement être utilisée auprès de différentes populations.

An Experimental Model to Measure Excitatory and Inhibitory
Pain Mechanisms in Humans

Yannick Tousignant-Laflamme¹, Stéphanie Pagé¹, Philippe Goffaux¹ and Serge
Marchand^{1,2}

¹ Centre de recherche Clinique Étienne-Le Bel, Université de Sherbrooke, Qc, Canada

² Department of neurosurgery, Faculty of medicine, University of Sherbrooke;
Sherbrooke, Canada

Number of text pages: 17

Number of figures: 5

Number of tables: 1

Corresponding author: Serge Marchand; PhD

University of Sherbrooke

Faculty of medicine, Axe Douleur CRC-CHUS

3001, 12^e avenue nord, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4

Tel: (819) 346-1110 ext. 15889

Fax: (819) 564-5424

serge.marchand@usherbrooke.ca

ABSTRACT:

Numerous approaches have been used to induce and measure experimental pain perception with the goal of better understanding excitatory and inhibitory pain mechanisms. In this study, the objective was to develop a simple experimental design which would enable us to elicit and measure multiple nociceptive mechanisms that have been reported to play a role in the development and persistency of chronic pain, such as temporal summation (TS) and diffuse noxious inhibitory control (DNIC).

Eighty-three healthy subjects (42 men, 41 women) participated in this study where we examined pain perception of two tonic heat pain stimulation (thermode) separated by a 2 minutes cold pressor test (CPT) (7°C, 10°C or 12°C) which allowed us to activate DNIC.

The heat pain response was characterized by a peak pain during the first 30 seconds, which was stronger for women ($p=0.001$). We also observed a TS phenomenon during the second minute of stimulation. DNIC's analgesia was assessed by measuring the difference in pain ratings between the two thermode procedures, before and after inducing DNIC by a cold pressure test on the opposite arm. We found that the mean pain ratings and peak pain but not TS were significantly reduced by DNIC. No sex differences were observed in DNIC analgesia.

Our experimental pain design allowed us to measure several excitatory and inhibitory pain mechanisms in one experimental session. We were able to separate the effect of DNIC on the peak pain and on TS. This method is simple, sensitive and can easily be used in different population of either healthy subjects or chronic pain patients.

Section: Sensory and motor systems

Keywords: pain perception, DNIC, temporal summation, heat pain, sex differences

1. Introduction:

In experimental pain research, several approaches have been used to induce and measure pain perception. The main reason to use experimental pain in healthy subjects and in patients is to obtain a better understanding of the excitatory and inhibitory mechanisms operating in different conditions. Outcomes such as pain threshold (PTh), pain tolerance (PTol) and mean pain perception are indicators of one's interpretation of nociceptive inputs. Different pain modalities (thermal, electrical, chemical), and also different stimuli duration (phasic, repetition at high or low frequency, tonic) are currently used to induce experimental pain. Experimental pain also allows us to safely mimic a clinical situation in healthy subjects or patients in order to verify their reaction to a nociceptive stimulation or an analgesic procedure. Of all the different methods, the tonic pain model has been thought to better mimic clinical pain [1]. Furthermore, the tonic pain model allows us to measure a greater number of variables related to nociception, such as temporal summation (TS) [2;3] and the effectiveness of endogenous pain control mechanisms (previously measured using a spatial summation model [4] and a temporal summation model [5]).

Pain is a dynamic phenomenon under the influence of several excitatory and inhibitory endogenous pain control mechanisms. Excitatory mechanisms such as TS and central sensitization, associated with repetitive [2] or persistent stimulations [3] and are critically involved in the development of chronic pain. Studying TS will help to better understand the mechanisms of central sensitization in humans and its potential role in the

development and persistency of certain chronic pain conditions. Pain inhibitory mechanism, such as diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), originally described by Le Bars [6], is of particular interest since a deficit of this mechanism is associated with the development of chronic pain (ie: fibromyalgia) [7]. For example, a deficit of endogenous pain inhibition was found to play an important role in some chronic pain conditions like fibromyalgia [8-10]. This central pain control mechanism is triggered by persistent nociceptive afferents from nociceptive fibres (A-delta and C-fibres). Once activated, it inhibits nociceptive activity arising from the afferent primary fibres at multiple levels of the dorsal horn, resulting in a diffuse pain inhibition. These descending pain pathways originate from the brainstem and have significant inhibitory actions on nociceptive activity, and thus, pain perception [11]. This form of analgesia is also known as counter-irritation induced analgesia.

DNIC analgesia is typically quantified by calculating the difference in pain ratings given before and after a painful conditioning stimulus; since the conditioning stimulus activates DNIC, pain perception following this conditioning stimulus should be lower than before the conditioning stimulus [12-17]. We previously developed a spatial summation (SS) paradigm to measure the effect of excitatory and inhibitory mechanisms in a single test [4] and were able to demonstrate that the inhibitory component of the test was opioidergic [18]. Other methods have been used, such as repetitive phasic pain (TS paradigm) [19;20]. However, this method might be less sensitive than others since it failed to show the inhibitory effects of DNIC in healthy women [21]. Recently, it was found that constant nociceptive stimulation (which is more relevant to clinical pain) yield

comparable results to the classical repetitive phasic TS procedure [3]. Finally, even if abundant literature has been published concerning DNIC, there is no agreement concerning the best and most reliable procedure permitting to quantizing the analgesic effect of the DNIC which is of great importance in pain research.

Considering the potential role of endogenous excitatory mechanisms such as TS and endogenous pain control mechanisms in the development and persistency of some chronic pain conditions, it is important to use experimental pain models that can give us as much information as possible on these mechanisms both in healthy subjects but also with different chronic pain populations. We previously used a spatial summation model to measure the interaction between excitatory and inhibitory mechanisms in healthy subjects [4] and in patients [8]. The spatial summation procedure consisted of two sessions, on two different days. Only few studies reported experimental protocols permitting to measure both excitatory and inhibitory pain mechanism in one relatively brief session (45 minutes) [21;22]. Our protocol has the advantage of measuring temporal summation and DNIC using a tonic painful stimulus, which more closely mimics clinical pain [1].

Therefore, the main objective of this study was to develop and test a relatively simple experimental design which would enable us to elicit and/or measure multiple nociceptive and analgesic mechanisms, such as TS, tonic pain perception, and the effect of DNIC in a single session.

2.0 RESULTS:

2.1 Participants:

After approval from the hospital review board, we collected data from 83 healthy volunteers, 42 men and 41 women (see Table 1). None of the participants were suffering from any known diseases and none were taking medications. The entire experimental procedure lasted about 60 minutes. The experiment took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada. Subjects were recruited through local ads and were all French speaking community-dwelling individuals. All participants gave their written informed consent for their participation in the study.

Table 1: subject's characteristics

<i>Subject's characteristics</i>	<i>MEN</i>	<i>WOMEN</i>	<i>All subjects</i>	<i>p-value ($\alpha=0.05$)</i>
<i>Age (y.o.)</i>	22.7 (3.1)	22.8 (2.8)	22.8 (2.9)	NS
<i>Pain threshold (°C)</i>	43.7 (3.3)	41.5 (3.3)	42.6 (3.6)	NS
# subject/group (n)				
<i>CPT 7°C</i>	14	13	27	NS
<i>CPT 10°C</i>	14	14	28	NS
<i>CPT 12°C</i>	14	14	28	NS
<i>total</i>	42	41	83	NS

2.2 Tonic experimental heat pain BEFORE immersion

The average response curve acquired during the tonic heat pain test for all subjects is presented in **Figure 1a**. During the first part of this tonic pain test the thermode temperature gradually rose to the desired intensity (mean = $46.42 \pm 1.3^\circ\text{C}$). The temperature was thereafter maintained for 120 seconds. The mean pain intensity during

this period was 59.5 ± 19.0 without any sex difference ($p=0.21$) which was expected since pain intensity was individually adjusted. However, temperature used to evoke a 50/100 pain score differed between the sexes ($t=-5.32$, $p<0.0001$), where on average, men needed higher temperatures ($47.06 \pm 0.97^\circ\text{C}$) than women ($45.7 \pm 1.2^\circ\text{C}$). We found that mean pain scores were comparable between two subsequent per-immersion thermode trials (trial 1: 59.75 ± 21.6 , trial 2: 57.2 ± 19.9 ; $p=0.70$), therefore indicating that the 1st heat pain did not induce a significant inhibitory response by itself. Considering the lack of effect between the two stimulations, we just stopped repeating the thermal stimulation after 21 subjects.

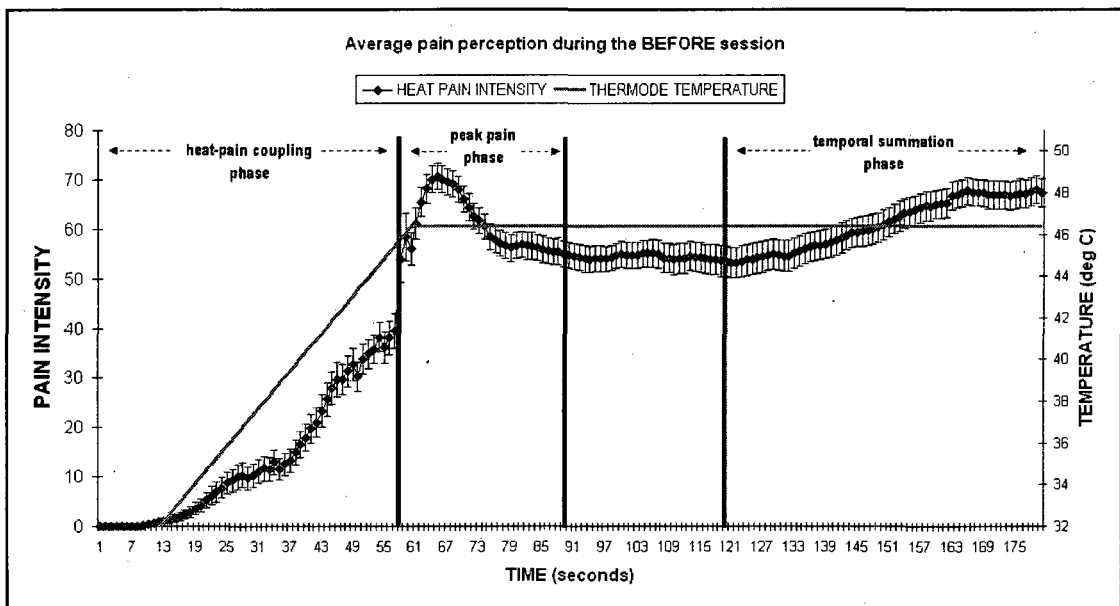


Figure 1a: Average tonic heat pain intensity for all subjects during the “before” session (mean \pm SE). The thermode temperature gradually rose during the first ± 50 seconds and remained constant thereafter. The heat pain coupling (HPC) phase was up until the thermode reached its fixed temperature

Statistical analysis revealed the presence of both HPC and TS, where for each phase, the last pain score was significantly higher than the first pain score (p 's >0.0001). During the

HPC phase, we obtain a mean delta score of 32.17 ± 29.4 . Similar results were obtained during the TS, where pain ratings positively increased during the last minute of stimulation (delta score = 13.6 ± 24.7). Even if the thermode temperature was individually adjusted, sex differences during the HPC phase, were found. The delta score was greater for women (39.36 ± 31.1) compared to men (25.16 ± 26.15) ($p=0.04$) indicating a greater rise in pain occurring during the HPC phase. Women also had higher pain scores during the peak pain period (75.2 ± 20.1 vs 64.1 ± 23.4 ; $p=0.0098$). However, no sex differences were observed during the TS phase ($p=0.19$) (see **figure 1b**).

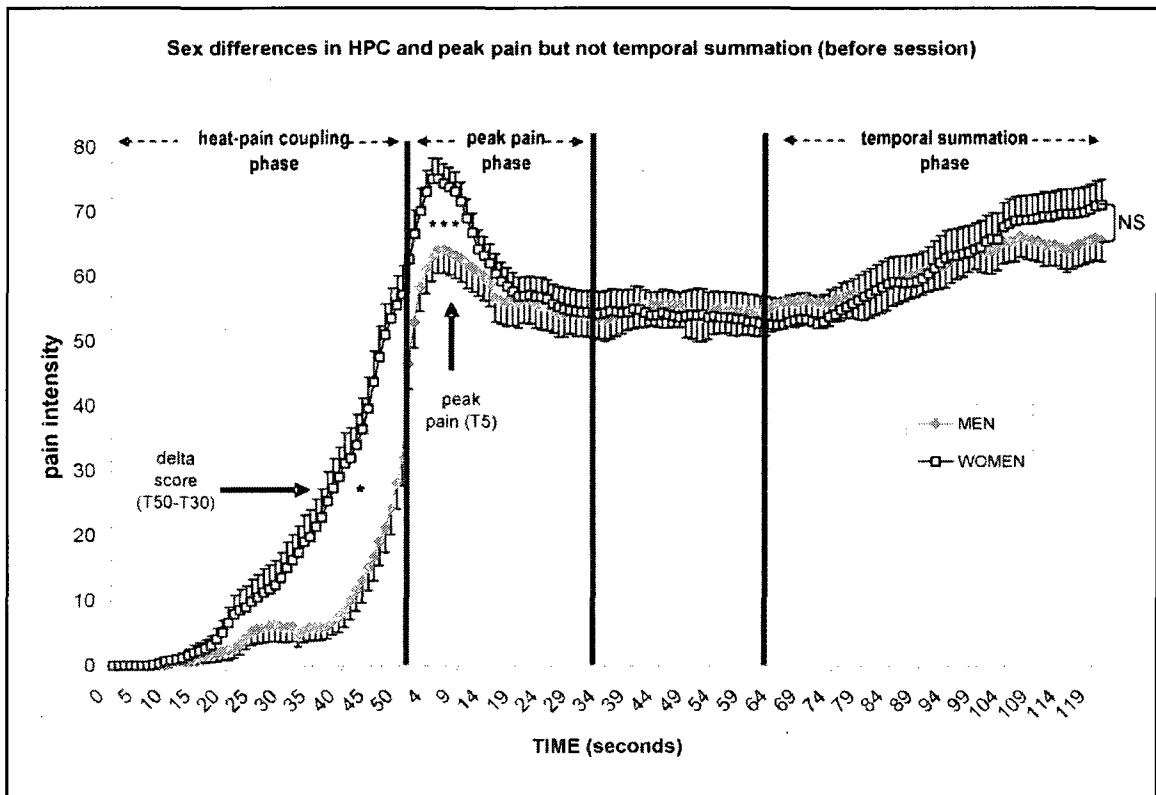


Figure 1b: Sex differences in pain ratings during the HPC and peak pain but not during the temporal summation phase.

2.3 Cold Pressure Test:

Group and sex differences in immersion induced-pain was assessed by using a two-way between groups ANOVA (GROUP x SEX). A main effect of group was observed ($F = 9.17, p = 0.0003$) indicating higher pain scores for the 7°C group than for the 10°C ($p=0.004$) and 12°C groups ($p<0.001$). No significant differences were observed between the 10°C and 12°C groups ($p=0.21$) despite an observable trend showing lower pain scores at 12°C (see **Figure 2a**).

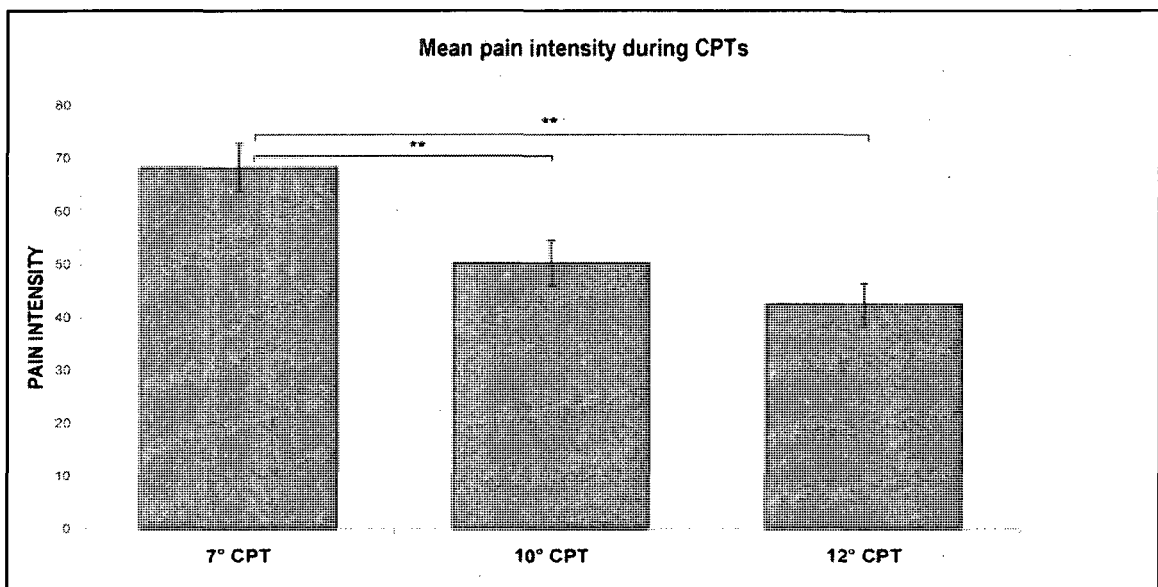


Figure 2a: Mean pain intensity during the three CPT. **= $p<0.01$ when comparing the 7°C CPT to the 10°C and 12°C CPT.

A sex effect was also observed revealing that regardless of the bath temperature women reported greater pain ratings ($F=16.4, p<0.0001$). However, no significant GROUP x SEX interaction was found ($F=0.98, p=0.37$) (see **Figure 2b**).

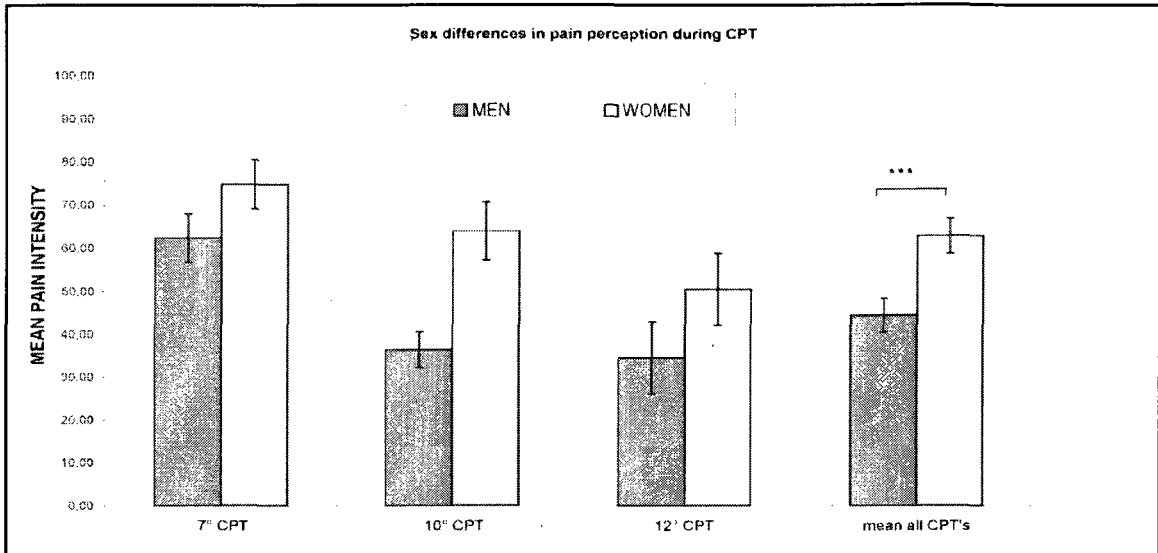


Figure 2b: Sex difference in pain intensity during the CPT. In general, women significantly perceived the CPT more painful than men (***) $p < 0.001$)

2.4 Analgesic effects of DNIC:

i) **DNIC induced change in perceived pain:** The DNIC activation induced a significant reduction in heat pain intensity, where mean thermode pain ratings for the 2 minutes period were significantly lower following the CPT ($p < 0.0001$) regardless of CPT temperature. No sex differences in DNIC analgesia were observed in regards to the mean pain intensity during the tonic heat pain after the CPT ($p = 0.31$), and this persisted even after controlling for sex differences in the pain perception of the conditioning stimulus (CPT) ($p = 0.22$).

ii) Effect of DNIC on heat-pain coupling:

DNIC activation induced a significant reduction in the amount of HPC (delta score) during the tonic heat pain ($p = 0.04$). We only found a tendency for a significant group

effect on the delta score ($p=0.10$), suggesting a dose-dependent effect, where a stronger conditioning stimulus results in greater DNIC analgesia on HPC.

iii) Effect of DNIC on Peak Pain:

DNIC had a significant analgesic effect on peak pain. A dose dependent effect of the CPT was observed during the peak pain phase (highest pain intensity) where greater DNIC analgesia was observed following the 7°C CPT compared to the 10°C and 12°C CPT (see Figure 3).

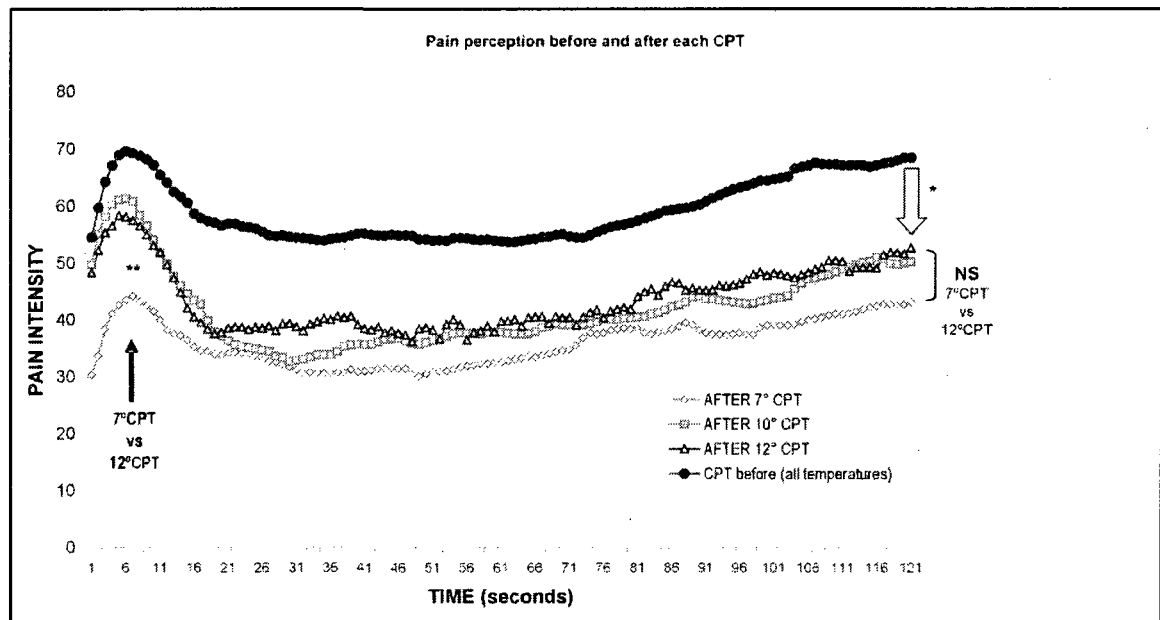


Figure 3: Pain perception during the 120 seconds of constant tonic heat pain before and after each CPT. DNIC activation significantly reduced heat pain intensity during the after sessions compared to the before sessions during both peak pain and TS phases (***: $p<0.0001$). Pain modulation is shown by a significant reduction in pain intensity throughout the after sessions compared to the before session. We also found a significant difference when we compared the pain score during the after session of the 7°C CPT and the 12°C CPT, demonstrating a dose-dependent analgesia

iv) Effects of DNIC on Temporal Summation:

Although the pain scores during the TS phase decreased after the CPT, a TS phenomenon was still observed following the CPT, since the heat pain score at T120 (48.8 ± 27.4) was

significantly higher than the pain score at T60 (36.7 ± 25.2) ($p=0.0039$). Moreover, the delta score (magnitude of TS) was not significantly decreased following the conditioning stimulus (from 13.6 ± 24.7 to 12.0 ± 21.6 ; $p=0.62$). Neither TIME x GROUP nor TIME x SEX interactions was found. The data presented in **figure 3** illustrates a reduction in pain ratings, but we can still appreciate a TS phenomenon. Analysis comparing the last pain score (T120) during the after tonic heat pain did not yield any significant difference.

3.0 DISCUSSION:

In this study protocol, two minutes of tonic heat pain (ramp and hold technique) allowed to measure multiple nociceptive and pain related phenomena including HPC, peak pain, mean pain perception and TS. Animal literature regarding the temporal recruitment of nociceptive afferents suggests that A-delta and C-fibres discharge rate is maximal during this time period. But throughout the 30 seconds period (peak pain period), the A-delta fibres discharge rate significantly decreases while the C-fibers discharge rate remains more or less constant. This supports that the HPC and the peak pain are mostly related to A-delta fibre activity whereas the TS is known to be dependent upon C-fibre afferents. Indeed, during the peak pain period, a gradual decrease from initial pain perception was observed probably due to the transition from maximal A-delta fibre activity to maximal C-fibre activity [23]. A rise-fall phenomenon was probably observed since the A-delta fibres initially discharge and then gradually wear out [24]. The peak pain phenomenon has previously been documented in humans where comparable changes in pain perception were observed during similar experimental pain procedures [25]. Other authors obtained comparable results using a similar tonic heat pain test [3;26-28].

Given the results from Tillman and Treede mentioned earlier, we believe that during the second minute of constant stimulation, A-delta fibre activity wears out and C-fibre activity is maintained. During this time period, we observed an increase in pain perception while the nociceptive stimulus remained constant. This phenomenon is the direct effect of wind-up on wide dynamic range neurons [29] and resulted into temporal summation. Since the pain perception ratings were closely related to these theoretical phenomenon, we can speculate that the tonic thermode procedure is a good indicator of the integrity of A-delta and C-fibres neuronal activity. Therefore this tonic painful procedure could be used to measure and quantify the integrity of the nociceptive system.

Furthermore, our experimental pain design allowed us to quantify DNIC's analgesic effect (i.e.: individually assess and quantify the capability of DNIC to decrease mean pain ratings of a second pain stimulus). Furthermore, since greater analgesia was observed following the 7°C CPT, this suggests a dose-dependent effect of DNIC. Likewise, we were able to measure DNIC's analgesic effects on excitatory mechanism (HPC, peak pain and TS) where we found a decrease in the mean pain intensity, in HPC and in peak pain. DNIC didn't significantly affect the TS, where both measures of TS remained unchanged. It has been demonstrated that even a small surface (1cm²) and short duration thermal stimulation (10 sec) could trigger a DNIC-like effect [30]. Then, our two minutes thermode stimulation had the potential of triggering a DNIC by itself. However, when repeated twice before the immersion, the second thermode application was perceived as comparable to the first. These results suggest that only the immersion procedure triggered

a strong enough inhibitory mechanism to reduce to perceived pain by the thermode stimulation.

Finally, this experiment also enabled us to assess sex difference in pain perception including DNIC. Previous studies on sex difference in DNIC have yielded equivocal results: two studies have shown no sex differences in DNIC effectiveness [31;32] while four studies did show greater DNIC in men [14-16;21]. The divergence in these results may be explained by the use of different experimental designs and different methods to quantify DNIC effectiveness. For example, the protocol used by Ge et al. (2005) provoked pain at the trapezius, and women have a higher incidence of neck shoulder pain than men [33]. Finally, sex differences were found in regards to HPC but not TS. This could partly be explained by the characteristics of the heat pain stimulus. It was previously shown that the induction of TS with traditional (intermittent stimulation) often shows a significant sex difference while the pain increase with continuous stimulation does not [34].

Although men reported lower pain scores during the tonic heat pain test following the conditioning stimulus, we found no significant sex difference in DNIC in a population of young and healthy controls. Further research is needed in order to better understand endogenous pain inhibitory pain mechanism in men and women.

In conclusion, this experimental pain design yields a robust and consistent response which allowed us to measure several excitatory and inhibitory pain mechanisms in one experimental session. We were able to separate the effect of DNIC on the peak pain and

on TS. This method is simple, sensitive and can easily be used in different populations of either healthy subjects or chronic pain patients to help identify the specificity of the mechanisms that characterize these populations.

4.0 Experimental Procedure:

4.1 Pain perception:

Pain perception was assessed during the experimental pain procedure using a computerized visual analogue scale (COVAS) linked to a 9cm² thermode (TSA II, NeuroSensory Analyser, Medoc Instruments). This graduated intensity scale ranged from 0 (absolutely no pain) to 100 (worst pain imaginable). During the cold pressor test (CPT), pain intensity and pain unpleasantness were measured using a numerical pain rating scale also ranging from 0 to 100.

4.2 Pre-test:

A pre-test was done in order to let subjects practice using the COVAS and to determine the temperature which would be used during our two minute pain test. This pre-test was performed with the thermode applied in the palm of the left hand. To allow familiarization with the thermode, subjects were advised that the thermode temperature would gradually increase from 32°C to 51°C (rising rate = 0.3°C/second). This procedure was repeated two times during which the subjects reported verbally at which point they actually began feeling pain (pain threshold) as well as pain tolerance. On the third test, they were given the COVAS and advised that they would have to start moving the cursor towards to right (towards the “100” mark) when they started to feel pain (pain threshold) and that the cursor had to be at the extreme right (at the “100” mark) when

pain was intolerable. This procedure was repeated until the subject's pain reports were consistent between trials. The temperature used during the experimental heat pain test was determined by selecting at which temperature the subject had rated the pain intensity at 50/100 with the COVAS during the pre-test.

4.3 Tonic experimental heat pain stimulus:

A tonic pain test was performed with the application of the thermode at a constant temperature applied at the anterior (volar) aspect of the left forearm for two minutes. Before the procedure, subjects were told that the thermode temperature could rise, remain stable or decrease and that they would have to evaluate their pain with the COVAS throughout the test. In fact, after a constant rise (0.3°C/second) from the baseline (32°C) to the individually predetermined temperature, the thermode's temperature remained constant throughout the 120 seconds. All subjects were blinded to the temperature used and to the hypothesis of the study. This procedure allowed us to study a variety of different pain-related phenomena, each one arising at specific times during testing.

The first observable event is the rise in pain intensity which occurs during the gradual increase in thermode temperature. As shown in Figure 1a, this rise in pain intensity closely follows the increase in temperature and provides an excellent index of the coupling between pain perception and stimulus temperature. We labelled this phenomenon "**heat-pain coupling**" (HPC). The second phenomenon occurs immediately after HPC and is characterized by a sharp but brief increase in pain intensity. This peak in pain intensity occurs once the thermode has reached its fixed temperature

and lasts approximately 30 seconds. It was labelled “**peak pain**” because it is during this period that heat sensitive A- δ nociceptors display peak neuronal activity following constant stimulation at suprathreshold levels [24]. Peak pain has previously been described by Jensen & Petersen (2006) using a similar design [25]. The last observable event is the rise in pain intensity which occurs during the last minute of stimulation. Since this increase in pain rating occurs while the temperature is fixed, it clearly describes a **temporal summation** phenomenon (see Figure 1a) which is known to depend on the summation of nociceptive inputs [35]. Granot et al. (2006) also observed temporal summation effects using similar tonic heat stimulations and related it to TS [3]. We also previously found that pain perception scores increase progressively during this tonic heat test with a constant temperature [5;36]. In order to verify if the thermode stimulation alone activated a descending inhibition, we performed the thermode procedure twice before the CPT in a subgroup of subjects (n=21) and compared the thermode induced pain perception between both applications.

4.4 Activation of diffuse noxious inhibitory control:

A cold pressor test (CPT) was used as a conditioning stimulus to elicit a strong and prolonged pain sensation and to trigger DNIC. The conditioning stimulus consisted in the immersion of the right arm (up to the elbow) in circulating cold water maintained at 7°C, 10°C or 12°C. Different water temperatures were used in order to evaluate if DNIC activation was modulated by conditioning stimulus intensity (dose dependant response). Pain perception ratings were measured every 15 seconds during the CPT. If a subject removed his/her arm before the end of the 2 minutes, a pain intensity score of 100/100

was given. CPT temperature was a between groups variable, such that 27 subjects were tested at 7°C, 28 subjects at 10°C and 27 subjects at 12°C (see table 1)

4.5 Assessment of DNIC's pain modulation (analgesia):

In order to measure the analgesic effect of DNIC, the same experimental heat pain procedure was performed one minute after the immersion test. The pain modulation produced by the CPT (DNIC activation) was measured by calculating the difference in pain between the BEFORE and AFTER tonic experimental heat pain.

4.6 Experimental design:

Subjects were randomly divided into three groups according to the temperature of the conditioning stimulus. Subjects in each group were age and sex-matched and received the tests in the same order (experimental heat pain – conditioning stimulus – experimental heat pain).

4.7 Statistical analysis:

Descriptive statistics are presented as means and standard deviations (SD) in the text and as mean and standard errors in the figures. To confirm the presence or absence of HPC and TS, we used a t-test comparing the first and the last pain rating of each phase (Time₃₀ vs Time₅₀ for HPC and Time₆₀ vs Time₁₂₀ for TS); if the last pain score was significantly higher, HPC/TS was considered as present. In order to quantify the magnitude of HPC and TS, we calculated the mean difference (delta score) between the first and the last pain rating of each phase (T₅₀-T₃₀ for HPC and T₁₂₀-T₆₀ for TS). Peak pain was calculated by

obtaining the pain score at time 5 sec (i.e., 5 seconds after the onset of the fixed temperature) which was the time point where peak pain occurred on average for all subjects. Three-way mixed design ANOVAs were used to assess the effect of CPT temperature (GROUP: 7°C, 10°C or 12°C), sex (men vs women) and time (before immersion, after immersion) on the different pain measures (mean pain, HPC, peak pain, TS). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

5.0 Literature references:

1. P. Rainville, J.S. Feine, M.C. Bushnell, and G.H. Duncan, A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain, *Somatosens. Mot. Res.* 9 (1992) 265-277.
2. D.D. Price and R. Dubner, Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems, *J. Invest Dermatol.* 69 (1977) 167-171.
3. M. Granot, Y. Granovsky, E. Sprecher, R.R. Nir, and D. Yarnitsky, Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation, *Pain* 122 (2006) 295-305.
4. S. Marchand and P. Arsenault, Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms, *Pain* 95 (2002) 201-206.
5. S. Potvin, E. Stip, A. Tempier, T. Pampoulova, L.A. Bentaleb, P. Lalonde, O. Lipp, P. Goffaux, and S. Marchand, Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. In: 2007.

6. D. LeBars, A.H.Dickenson, and J.M.Besson, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat, *Pain* 6 (1979) 283-304.
7. R.R. Edwards, Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain, *Neurology* 65 (2005) 437-443.
8. N. Julien, P.Goffaux, P.Arsenault, and S.Marchand, Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition, *Pain* 114 (2005) 295-302.
9. E. Kosek and P.Hansson, Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects, *Pain* 70 (1997) 41-51.
10. S. Lautenbacher and G.B.Rollman, Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia, *Clin. J. Pain* 13 (1997) 189-196.
11. D. LeBars, L.Villanueva, D.Bouhassira, and J.C.Willer, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man, *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* (1992) 55-65.
12. J.D. Talbot, G.H.Duncan, M.C.Bushnell, and M.Boyer, Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain, *Pain* 30 (1987) 221-232.
13. R.R. Edwards, T.J.Ness, D.A.Weigent, and R.B.Fillingim, Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables, *Pain* 106 (2003) 427-437.

14. M. Serrao, P.Rossi, G.Sandrini, L.Parisi, G.A.Amabile, G.Nappi, and F.Pierelli, Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans, *Pain* 112 (2004) 353-360.
15. H.Y. Ge, P.Madeleine, and L.Arendt-Nielsen, Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle, *Pain* 113 (2005) 134-140.
16. H.Y. Ge, P.Madeleine, and L.Arendt-Nielsen, Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain, *Pain* 110 (2004) 72-78.
17. P. Goffaux, W.J.Redmond, P.Rainville, and S.Marchand, Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects, *Pain* 130 (2007) 137-143.
18. N. Julien and S.Marchand, Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated, *Neurosci. Lett.* 401 (2006) 256-260.
19. R.R. Edwards and R.B.Fillingim, Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults, *J Pain* 2 (2001) 307-317.
20. E. Sarlani and J.D.Greenspan, Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain, *Pain* 97 (2002) 163-169.
21. R. Staud, M.E.Robinson, C.J.Vierck, Jr., and D.D.Price, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients, *Pain* 101 (2003) 167-174.
22. M. Granot, I.Weissman-Fogel, Y.Crispel, D.Pud, Y.Granovsky, E.Sprecher, and D.Yarnitsky, Determinants of endogenous analgesia magnitude in a

diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?, *Pain* 136 (2008) 142-149.

23. D.B. Tillman, R.D.Treede, R.A.Meyer, and J.N.Campbell, Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans, *J Physiol* 485 (Pt 3) (1995) 767-774.

24. R.D. Treede, R.A.Meyer, S.N.Raja, and J.N.Campbell, Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin, *J Physiol* 483 (Pt 3) (1995) 747-758.

25. M.T. Jensen and K.L.Petersen, Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers, *J Pain* 7 (2006) 211-217.

26. F. Severin, W.P.Lehmann, and F.Strian, Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain, *Pain* 21 (1985) 369-378.

27. D. Kleinbohl, R.Holzl, A.Moltner, C.Rommel, C.Weber, and P.M.Osswald, Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients, *Pain* 81 (1999) 35-43.

28. R. Holzl, D.Kleinbohl, and E.Huse, Implicit operant learning of pain sensitization, *Pain* 115 (2005) 12-20.

29. R.C. Coghill, D.J.Mayer, and D.D.Price, Wide dynamic range but not nociceptive-specific neurons encode multidimensional features of prolonged repetitive heat pain, *J Neurophysiol.* 69 (1993) 703-716.

30. D.D. Price and J.G.McHaffie, Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans, *Pain* 34 (1988) 245-252.
31. C.R. France and S.Suchowiecki, A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women, *Pain* 81 (1999) 77-84.
32. L. Baad-Hansen, H.F.Poulsen, H.M.Jensen, and P.Svensson, Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), *Pain* 116 (2005) 359-365.
33. A.M. Unruh, Gender variations in clinical pain experience, *Pain* 65 (1996) 123-167.
34. E. Sarlani, N.Farooq, and J.D.Greenspan, Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range, *Pain* 106 (2003) 9-18.
35. L. Arendt-Nielsen, P.Bajaj, and A.M.Drewes, Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain, *Eur. J Pain* 8 (2004) 465-472.
36. W.J. Redmond, P.Goffaux, S.Potvin, and S.Marchand, Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain, *Curr. Med Res. Opin.* (2008).

CHAPITRE V : PERCEPTION DE LA DOULEUR ET CYCLE MENSTRUEL

5.1 Devis de l'étude

Dans cet article, nous présentons les résultats les plus marquants de l'ensemble du projet de recherche. Il s'agit d'un devis pré-expérimental où nous avons étudié l'effet des variations hormonales lors du CM sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur chez un groupe de femmes saines.

5.2 Mise en contexte

Nous avons utilisé les procédures que nous avons mises à l'épreuve lors du premier article. En conséquence, nous avons mesuré la perception de la douleur, incluant le seuil de douleur, le seuil de tolérance, l'intensité moyenne d'une stimulation tonique ainsi que l'efficacité des CIDN. Nous avons vu 32 femmes saines à trois reprises au cours de leur CM afin de déterminer l'effet du CM sur les mesures de douleur.

La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes.

5.3 Analgesia by endogenous pain inhibition varies throughout the menstrual cycle in healthy women

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D.(c) and Serge Marchand, Ph.D

Article scientifique soumis à la revue *Pain* (2008)

Résumé

INTRODUCTION : La littérature scientifique démontre clairement que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental. Cependant, les mécanismes exacts engendrant ces différences restent méconnus. Les hormones sexuelles (HS) pourraient jouer un rôle important. L'objectif principal de ce projet était donc de vérifier si les HS (via les variations hormonales du CM) affectent la perception de la douleur et l'efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) chez des femmes saines.

MÉTHODE: 32 femmes ayant un cycle menstruel régulier ont été vues à trois reprises au cours de leur cycle menstruel (CM) (jours 1-3, jours 12-14 et jours 19-23). Les mêmes procédures douloureuses expérimentales que dans l'article précédent ont été utilisées. Elles consistaient en deux applications d'une douleur thermique (thermode) à l'avant-bras durant deux minutes, séparées par une immersion douloureuse du bras opposé dans l'eau froide (12°C) afin de déclencher les CIDN. La perception de la douleur a été mesurée avec une échelle visuelle analogue afin de mesurer le seuil de douleur, le seuil de tolérance et la perception moyenne d'une douleur tonique en plus de l'efficacité des CIDN. Les niveaux plasmatiques d'HS ont été obtenus lors de chaque visite.

RÉSULTATS: Aucune différence ne fut observée pour les seuils de douleur et de tolérance ainsi que pour la perception de la douleur durant le test d'immersion lors des trois visites. Cependant, nous avons observé que l'efficacité des CIDN (modulation de la douleur) était significativement plus forte lors de la phase ovulatoire comparativement à la période menstruelle ($p=0.04$).

CONCLUSION : Les résultats obtenus nous ont permis de démontrer que l'efficacité des CIDN varie en fonction du CM, mais non les autres mesures de perception de la douleur. Ces résultats pourraient ainsi partiellement expliquer les différences hommes/femmes dans la douleur, où la perception plus élevée de douleur chez les femmes, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, pourrait être reliée à une réduction de l'efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur pendant les périodes périmenstruelles.

Analgesia by Endogenous Pain Inhibition varies throughout the Menstrual Cycle in
Healthy Women

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D(c)¹ and Serge Marchand, Ph.D¹

¹University of Sherbrooke
Faculty of Medicine and Health Sciences
Sherbrooke, Québec, Canada

Correspondence to: Serge Marchand, Ph.D.

Université de Sherbrooke
Faculty of Medicine,
Axe Douleur, CRC-CHUS
3001, 12e avenue Nord
Sherbrooke, Québec, J1H 5N4
Canada
Serge.Marchand@usherbrooke.ca

Original Article

Keywords:

Sex hormones, pain perception, sex differences, DNIC, pain modulation

ABSTRACT

Sex differences in pain perception have been clearly documented in the literature during the last decade and showed that women perceived more pain than men. Sex hormones (SH) are thought to be one of the main mechanisms which explain sex differences in pain. Pain is a dynamic phenomenon involving both excitatory and inhibitory mechanisms. Previous studies have verified the effect of SH on excitatory mechanisms but not on endogenous pain inhibitory mechanisms. The main objective of this study was to establish if pain perception and diffuse noxious inhibitory control (DNIC) vary across the menstrual cycle (MC). Thirty-two healthy women with a regular MC were tested 3 times across their MC (day 1-3, day 12-14 and day 19-23). Experimental pain consisted of two tonic heat pain stimulations (thermode) separated by a 2-minute cold pressor test (CPT) (conditioning stimulus activating DNIC). Pain ratings were measured with a visual analogue scale. Heat pain threshold, pain tolerance and mean pain intensity during both the 2-minute thermode test and CPT did not vary throughout the MC. However, we found significantly more pain inhibition (DNIC effectiveness) during the ovulatory phase compared to the menstrual and luteal phases ($p=0.05$). The main finding of this study is the observation that only inhibitory mechanisms (DNIC analgesia) and not excitatory pain mechanisms vary throughout the MC, where women have greater DNIC in the ovulatory phase. The higher occurrence of pain and lower pain threshold previously reported during the MC could be related to a reduction in endogenous pain control mechanisms.

1. INTRODUCTION

Sex differences in pain perception have been clearly documented in the literature during the last decade and showed that women perceived more pain than men (19). This has been demonstrated in regards to clinical pain (53), experimental pain in humans (37) and in animal models (1). Hence, it is not surprising to discover that women are at greater risk of developing chronic pain conditions (7;39). We must now focus on identifying which mechanisms underlie these differences.

Many factors are considered responsible for sex differences in pain perception and for the greater prevalence of chronic pain conditions in women. Most recently, biological factors such as sex hormones (SH) are thought to be one of the main mechanisms which explain sex differences in pain perception. This is supported by numerous findings from the animal (1;8;11) and human literature (3;38). However, the most recent human studies have found only a modest or no effect of SH on pain perception (27;32;49). These studies used a within-subject approach but failed to show that pain perception in women is modulated by the variation of SH throughout the menstrual cycle (MC). Therefore, we may argue that other factors might influence pain perception or that SH have little influence on excitatory pain mechanisms.

One factor that has been neglected in all previous studies is the effect of SH on endogenous pain inhibitory mechanisms. Sex differences in pain perception may be due to hyperalgesia in women but could also be related to hypoactivity in women's pain inhibitory system. Diffuse noxious inhibitory control (DNIC), an endogenous pain control mechanism (28), is of particular interest since a deficit in DNIC is associated with the development of chronic pain (6).

This central pain control mechanism originates from the brainstem and is triggered by nociceptive afferents. Once activated, it inhibits nociceptive activity arising from the periphery at multiple levels of the dorsal horn, resulting in diffuse pain inhibition (14). The inhibitory mechanism appears to be opioid-dependant since it can be reversed by naloxone in healthy subjects (25). A dysfunction of this inhibitory mechanism seems to be implicated in a chronic condition more prevalent in woman, fibromyalgia (24). We were able to measure the dynamic excitatory and inhibitory mechanisms using this paradigm in previous studies in healthy subjects and patients (34;36). Considering the role of serotonin and noradrenalin in DNIC (5), and that both of these neurotransmitters can be modulated by SH (31), we have good reason to think that SH could influence DNIC analgesia.

No human studies previously investigated the influence of SH on DNIC analgesia. Some studies compared DNIC efficacy in both sexes, but yield inconsistent results: four showed no sex differences in DNIC effectiveness (2;9;35;52) while four studies showed greater DNIC in men (14;15;43;48). Nevertheless, DNIC could be a plausible factor which could explain sex differences in pain. Therefore, the main goal of this study was to establish if pain perception, including DNIC effectiveness, varies across the MC and to examine the influence of SH levels on pain perception and DNIC.

2. METHODS

2.1 Participants

After approval from the hospital review board, we collected data from 32 healthy women (mean age: 34.3 ± 7.5 years). None of the participants suffered from any known disease or

were taking pain medication. Of the 32 women, 10 were taking oral contraceptives (OC) (monophasic, <25mg of estradiol). It was previously demonstrated that these types of OC have no effects on pain perception (26). No subjects with self-reported hypo/hypertension or any other clinical conditions were included in this study.

2.2 Participants' recruitment, inclusion and exclusion criteria

Subjects were recruited via local advertising and were all French-speaking community-dwelling individuals. We used a non-probabilistic convenience sample, and took the first 32 subjects that met our inclusion/exclusion criteria. The entire experimental procedure took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada. All participants gave their written informed consent for participation in the study. Subjects were included if they had a regular MC (defined as varying between 26 and 30 days) and no known medical conditions. Women were excluded if they were taking tricyclic or fourth generation OC like cyproterone acetate (*Diane 35*®) and ethinylestradiol/drospirenone (*Yasmin*®). Brief initial phone interviews screened potential subjects and scheduled them for testing. On the day of testing, none of the participants were taking medications that could alter pain perception (i.e. anti-inflammatories, analgesics). All subjects were asked to refrain from smoking (only four subjects reported as smokers) and drinking coffee one hour before testing. All subjects received \$120 compensation for their participation (\$40/visit).

2.2.1 Determination of the MC phase

The regular MC criterion was confirmed by obtaining the length of the MC before and after testing. All subjects had regular menstrual cycles (MC) varying from 26 to 30 days in length (mean 28.4 ± 0.8 days). The menstrual cycle phase was confirmed in regards to

hormonal concentration of EST and LH: women were included in the proper menstrual cycle phase if their plasmatic concentrations of EST and LH were within normal limits. The normal limits were set according to reference values obtained from the biochemistry laboratory of the *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke* (lab.chus.qc.ca). These values are presented in Table 3. For the menstrual phase, all women had EST and LH values within normal limits. For the ovulatory phase, high LH was our main criterion. Women not taking OC all had individual values of EST and LH within normal limits and LH values were higher than during their menstrual phase. For the 10 women taking OC, as expected they had a small increase in LH ($p=0.11$) but since they were all on a 28-day MC, they were tested in the proper phase. For the luteal phase, all women not taking OC also had EST and LH values within normal limits. For the 10 women taking OC, they had similar LH levels as during the ovulatory phase.

2.3 Experimental design

All subjects were tested on three occasions during their MC. The 1st day of menses was considered day 1 of the MC. Blood samples measuring *17 β -Estradiol* (EST), progesterone (PRO), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone were taken prior to each visit by a qualified registered nurse. The three visits were scheduled between day 1-3 (low PRO/EST), day 12-14 (high EST/low PRO) and day 19-23 (high EST/high PRO). We controlled for an order effect by having the participants begin testing at different phases of their MC. Menstrual cycle start date (day 1) was obtained by self-report and ovulation was confirmed by blood sampling (high LH and high EST).

2.4 Pain procedures

All subjects received the experimental pain procedures in the same order for all three visits: (1) heat pain test (thermode), (2) cold pressor test (CPT) and (3) heat pain test (thermode).

2.4.1 Apparatus

The experimental heat pain test was induced by a 9-cm² thermode (TSA II, NeuroSensory Analyzer, Medoc Instruments). During this stimulus, pain perception was assessed with a computerized visual analogue scale (COVAS) linked to the thermode. This graduated scale was labelled from 0 (absolutely no pain) to 100 (worst pain imaginable) and measured pain intensity. This allowed us to measure pain threshold (PTh), as measured by the temperature of the thermode at which participants reported initial pain sensation (VAS score: 1/100), pain tolerance (PTol), as measured by the maximum thermode temperature participants could tolerate (VAS score: 100/100), and mean pain intensity of a noxious tonic stimulus (34;36;52). During the cold pressor test (CPT), pain intensity was obtained from the participant using a numerical pain rating scale (NPR) also labelled from 0 to 100.

2.4.2 Pretest

A pretest was done to let the participants practice with the COVAS and to determine the temperature that would be used during our 2-minute heat pain test. This pretest was first performed with the thermode applied to the palm of the right hand to familiarize the participants with the apparatus. During the pretest, participants were advised that the thermode temperature would gradually increase from 32°C to 51°C (rate of increase = 0.3°C/second). This procedure was repeated twice, during which the participants verbally reported the point at which they actually began feeling pain (PTh) as well as PTol. After

these two trials using the hand, the thermode was moved to the volar aspect of the right forearm since the heat pain test would be later performed at the same location (but on the opposite arm). Subjects were given the COVAS and told that they should start moving the cursor towards to right (towards the “100” mark) when they started to feel pain (PTh) and that the cursor had to be at the extreme right (at the “100” mark) when the pain was intolerable (PTol). This procedure with the COVAS was repeated until the participant’s pain reports were consistent between trials. Between 2 and 4 trials were needed for all subjects. PTh and PTol were obtained during this part of the pretest by calculating the mean value during the trials. We then obtained the temperature at which the participant rated the stimulus at 50/100 with the COVAS during the pretest. This temperature was then used for the 2- minute heat pain test (which was done on the left forearm). This method was previously used in our laboratories to induce and measure excitatory and inhibitory pain mechanisms (52).

2.4.3 Tonic heat pain stimulus

A tonic pain test was performed with the application of the thermode at a constant temperature applied to the anterior (volar) aspect of the left forearm for two minutes. Before the procedure, participants were told that the thermode temperature could rise, remain stable or decrease and that they would have to evaluate their pain with the COVAS throughout the test. In fact, after a constant rise ($0.3^{\circ}\text{C}/\text{second}$) from the baseline (32°C) to the predetermined temperature (mean for all subjects = $46.3 \pm 1.03^{\circ}\text{C}$), the thermode temperature remained constant throughout the 120 seconds of stimulation. All subjects were blinded to the temperature used and to the study hypothesis.

During this tonic heat pain test, we previously demonstrated that three observable events occur (52). The first nociceptive event is the rise in pain intensity, which occurs during the gradual increase in thermode temperature. This rise in pain intensity closely follows the increase in temperature and provides an excellent index of the coupling between pain and stimulus temperature. We labelled this phenomenon “**Heat Pain Coupling**” (HPC). The second phenomenon occurs immediately after HPC and is characterized by a sharp but brief increase in pain intensity. This peak in pain intensity, which occurs once the thermode has reached its fixed temperature and lasts approximately 30 seconds was labelled “**peak pain**”. Peak pain has previously been described using a similar design (23). The last observable event is the rise in pain intensity which occurs during the last minute of constant stimulation. Since this increase in pain ratings occurs while the temperature is fixed, it clearly indicates a **temporal summation** phenomenon which is known to depend on the summation of nociceptive inputs from primary afferent C-fibres (all three phenomena are illustrated in Figure 2). Granot and colleagues (17) also observed temporal summation effects using similar tonic heat stimulations. Using the same paradigm, we were able to show that pain perception scores increase progressively during this tonic heat test, even if the temperature remains constant (34).

2.4.4 Activation of diffuse noxious inhibitory control

Following the first heat pain test (thermode), the conditioning stimulus was applied to the opposite arm. This was done with a CPT, which consisted in the immersion of the right arm (up to the elbow) in circulating cold water maintained at 12°C. Pain ratings were measured every 15 seconds during the test. If a participant removed her arm before the end of the 2 minutes, a pain intensity score of 100/100 was assigned (16;30). The CPT

enabled us to activate DNIC and was also used as a different form of tonic pain (larger surface, cold versus hot). One could argue that the first heat pain test (thermode) could potentially activate descending inhibition. To verify if the 2-minute heat pain test triggers DNIC, we performed the heat pain test twice on a subgroup of participants. We found comparable pain scores between both trials, suggesting that the first heat pain test has no clear effect (pain inhibition) on the second test. After systematically doing the heat pain test (thermode procedure) twice for the first 21 participants, we stopped doing it in order to save time and make our design more efficient. This aspect was previously demonstrated using identical procedures (52).

2.4.5 Assessment of DNIC pain modulation (analgesia)

To measure the analgesic effect of DNIC which was activated by the CPT, the heat pain test was performed another time (within one minute after the end of the CPT) using the same parameters (stimulus temperature, location and duration). The presence of DNIC was confirmed when the pain ratings of the second heat pain test were significantly lower than the first heat pain test. The amount of pain modulation (DNIC efficacy) produced by the conditioning stimulus was quantified by calculating the difference in pain intensity between the heat pain test done before and after the CPT; a negative score indicated a reduction in pain perception and therefore DNIC analgesia.

2.5 Sex hormone dosage

Blood levels of SH were collected into serum separator tubes and allowed to clot for 1 hour before centrifuging and pipetting the serum into aliquots, which were then immediately frozen at -80°C until assay. Serum levels of SH were determined using competitive chemiluminescent methods from Siemens Medical Solutions Diagnostics.

The assay protocols are available upon request. Analyses were done on individual hormonal levels (TES, PRO, EST, FSH, LH) and the ratio of EST/PRO. This was done considering that the ratio of EST and PRO changes during the menstrual cycle and the possibility that a combined change between these hormones could lead to different effects than the individual hormones (i.e. the effect of PRO during high PRO, low EST vs high PRO, low EST) as shown by Smith and colleagues (2006), where greater endogenous opioid neurotransmission was observed when EST was high and PRO was low.

2.6 Psychosocial questionnaires

For all subjects, depression, anxiety (state anxiety), pain catastrophizing and stress (during the past 18 months) were measured using the French version of the Beck Depression Index (4), the State Trait Anxiety Inventory (13), the Pain Catastrophizing Scale (51) and the Holmes & Rahe scale (22) respectively. Participants completed the questionnaires prior to testing, except for state anxiety, which was assessed immediately after the pretest. Pain catastrophizing was assessed in reference to a previous pain event. We collected data regarding these psychosocial factors for descriptive purposes and since they can potentially influence pain perception.

2.7 Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as means and standard deviations in the text and as mean and standard error in the figures. A student T-test was used to evaluate the analgesic effect of the DNIC, where we compared the average pain score between the first and second experimental heat pain tests (thermode). Repeated ANOVA measures were used to assess the effect of the menstrual cycle (PHASE) on pain perception measures, including DNIC effectiveness. To confirm the presence of HPC and TS, we

used a T-test comparing the first and last pain rating of each phase (T_{30} vs T_{50} for HPC and T_{60} vs T_{120} for TS). Then HPC and TS were quantified by calculating the mean difference score between the first and last pain rating of each phase ($T_{50}-T_{30}$ for HPC and $T_{120}-T_{60}$ for TS), which enabled us to obtain a delta score. Peak pain was calculated by obtaining the pain score 5 seconds after onset of the fixed temperature (i.e. the time point where peak pain occurred on average for all subjects). Inter-individual correlation analyses between pain measures and SH levels were done for each phase of the MC using Pearson's correlation coefficient. Finally, a p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3.0 RESULTS

3.1 Subjects

Two subjects did not participate in testing during the luteal phase (days 19-23): one became pregnant and the other withdrew for personal reasons. Therefore, statistical analyses were done on 30 subjects. Results from the depression, trait anxiety, pain catastrophizing and stress measures are presented in Table 1. None of the participants showed signs of depression. State anxiety was measure at each visit and did not vary across the three visits ($F_{2,54}=0.47$, $p=0.63$). On the overall measures presented below, there were no differences between women taking OC and those not taking OC.

Table 1: Descriptive statistics of psychosocial factors

	Mean (SD)
Depression (Beck Depression Inventory)	3.27 (4.1)
Stress (Holmes & Rahe Stress scale)	135 (106)
Anxiety (STAI)	34 (7.3)
Catastrophizing (Pain Catastrophizing Scale)	13 (8.4)

3.2 Pain perception across the menstrual cycle

3.2.1 *Heat pain threshold and heat pain tolerance*

Pain threshold (temperature of the thermode at which subjects reported initial pain sensation) did not vary across the three sessions ($F_{2,54}=0.13$; $p=0.87$). Pain tolerance (maximum thermode temperature the participants could tolerate) also did not vary across sessions ($F_{2,54}=2.27$; $p=0.11$) (see Figure 1a).

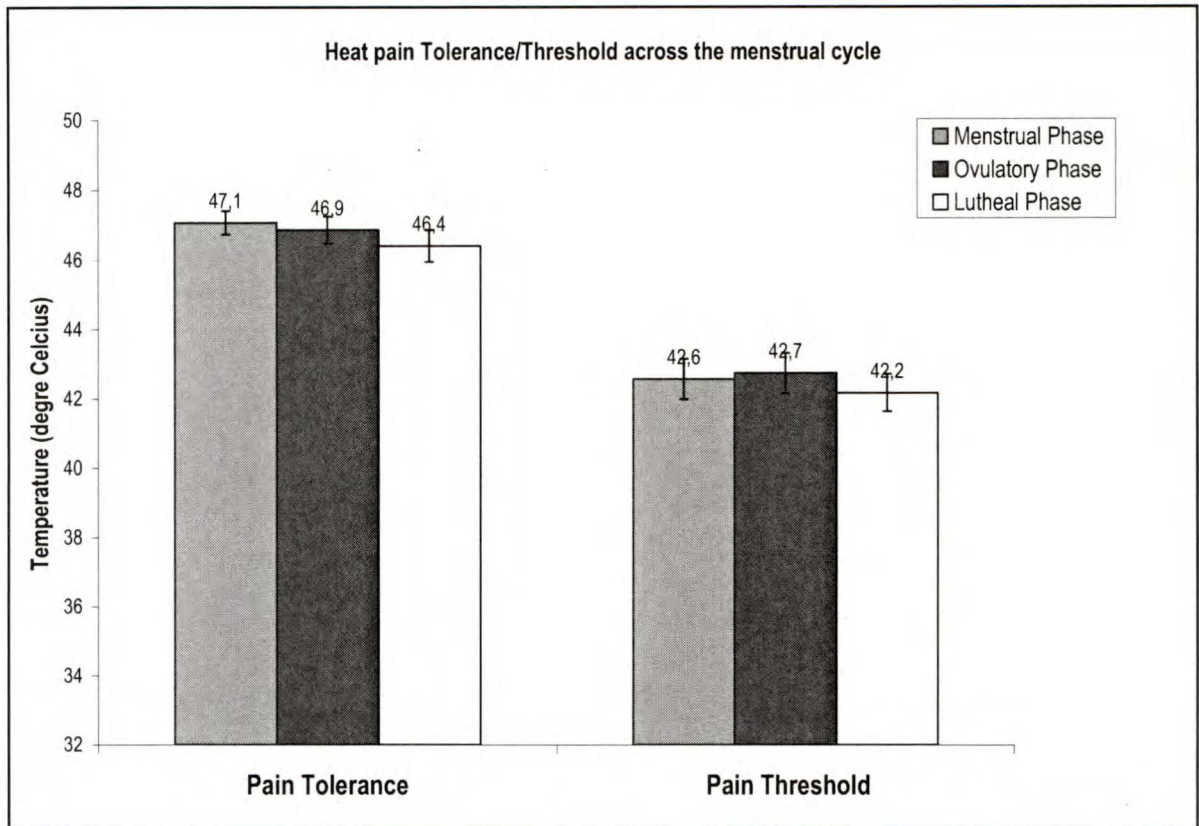


Figure 1a: Heat pain tolerance/threshold across the menstrual cycle. Similar results were obtained in pain threshold and pain tolerance throughout the three visits.

3.2.2 Tonic pain perception

Regardless of the MC phase, the mean pain intensity for the thermode stimulation was $71.1 \pm 16/100$ and $55.1 \pm 22/100$ for the CPT. To assess if tonic pain perception varied across the MC, we used the maximum pain ratings from the 2-minute thermode stimulation (heat pain) and the CPT. These were the last time points during the heat pain test (pain intensity at 120 seconds) and the CPT (mean pain rating during the last 15 seconds of immersion). Repeated measure ANOVAs revealed no significant difference in pain ratings across the three sessions, either for the heat test (thermode) ($F_{2,54}=0.56$; $p=0.57$) or for the CPT ($F_{2,54}=1.99$; $p=0.14$) (see Figure 1b).

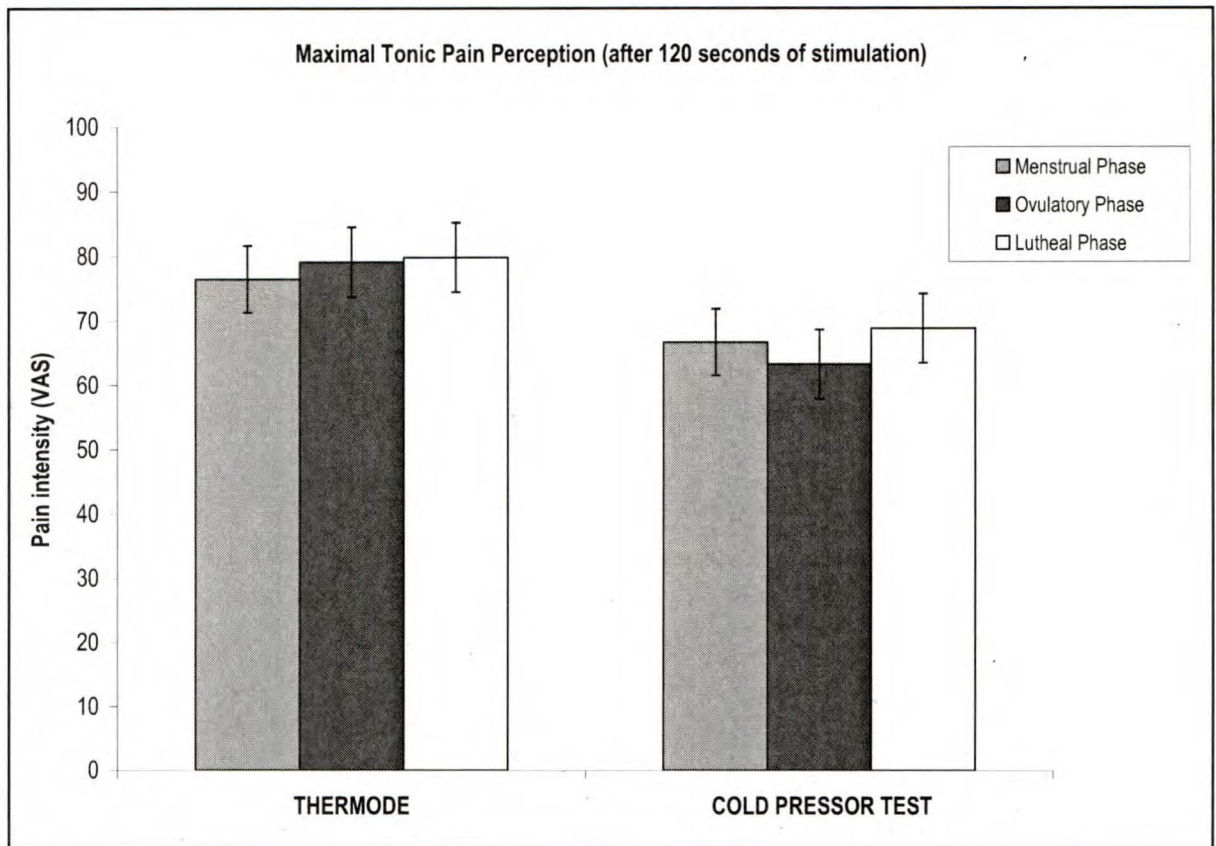


Figure 1b: Maximal pain intensity during the thermode procedure and the cold pressor test. The menstrual cycle phase did not induce any change in maximal pain perception during the thermode procedure or the cold pressor test

3.2.3 Thermode stimulation: heat pain coupling, peak pain and temporal summation

3.2.3.1 Heat Pain Coupling: The HPC phenomenon occurred during the thermode stimulation at each phase of the MC, where pain intensity at T_{50} was significantly higher than at T_{30} (all p 's < 0.0001). When we compared the delta scores ($T_{50}-T_{30}$), they were similar for all three phases ($p=0.18$). This was further established by comparing the last pain scores (T_{50}) of the HPC phase, which did not vary according to the menstrual cycle phase ($p=0.29$).

3.2.3.2 *Peak pain period*: The peak in pain intensity, which occurred 5 seconds after the thermode reached its fixed temperature, was compared across the three sessions and no significant difference was found ($F_{2,54}=2.00$, $p=0.14$).

3.2.3.3 *Temporal Summation*: The TS phenomenon occurred during the tonic heat pain test at each phase of the MC, where pain intensity at T_{120} was significantly higher than at T_{60} (all p 's <0.05). However, when we compared the delta scores ($T_{120}-T_{60}$), they were similar during all three phases ($F_{2,54}=0.79$, $p=0.45$). Furthermore, pain ratings at the last point in time (T_{120}) did not differ significantly across the three phases of the MC ($p = 0.48$). Detailed results for the above section are presented in Table 2. Figure 2 illustrates mean pain ratings during the heat pain test (thermode) for all three phases of the MC.

Table 2: Modulation of pain measures across the menstrual cycle

Pain phenomenon	Menstrual cycle phase (mean \pm SD)			ANOVA results (repeated measures)
	Menstrual	Ovulatory	Luteal	
Heat pain coupling (delta score)	35.51 \pm 31.8	46.5 \pm 31.1	40.5 \pm 31.1	$F_{2,54} = 1.75$; $p = 0.18$
Mean pain ratings at T_{50} of the HPC phase	44.9 \pm 36.5	57.5 \pm 23.6	54.6 \pm 36.2	$F_{2,54} = 2.45$; $p = 0.09$
Peak pain (T_5) (mean pain intensity)	76.1 \pm 17.4	80.5 \pm 18.8	81.7 \pm 19.5	$F_{2,54} = 0.61$; $p = 0.55$
Temporal Summation (delta score)	9.57 \pm 14.5	10.7 \pm 17.8	13.3 \pm 19.8	$F_{2,54} = 0.799$; $p = 0.45$
Pain perception at T_{120} (mean pain intensity)	76.5 \pm 19.7	79.1 \pm 18.7	79.8 \pm 18.8	$F_{2,54} = 0.73$; $p = 0.48$

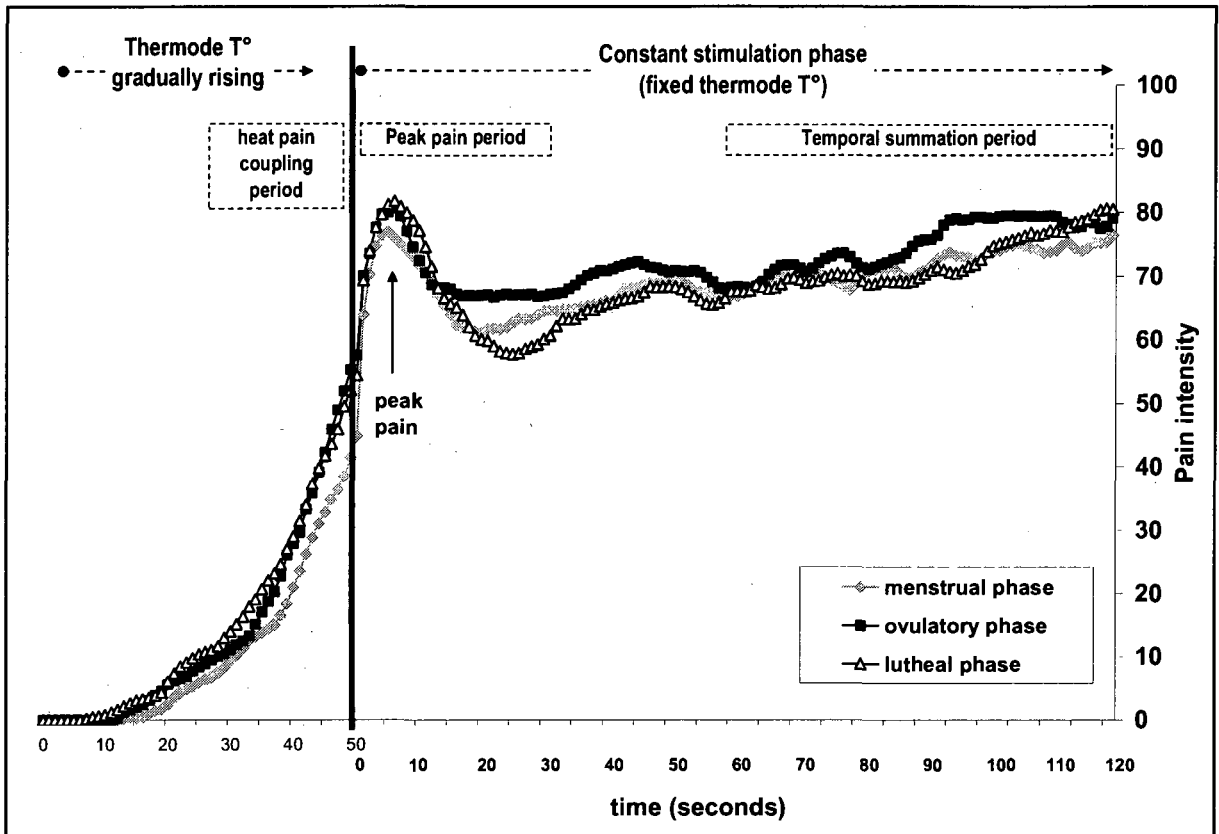


Figure 2: Average pain intensity during the first tonic heat pain test (thermode) (mean \pm SE). The thermode temperature gradually rose during the first ± 50 seconds and remained constant thereafter for 2 minutes. There was no significant effect of menstrual cycle phase during the heat pain coupling period, the peak pain period as well as during the temporal summation period.

3.2.4 DNIC analgesic effect on mean pain intensity

To assess if DNIC analgesia varied across the three sessions, we used the difference in pain ratings during the last 30 seconds of stimulation (T_{90} - T_{120}). We chose this time frame since maximum DNIC analgesia is expected during this period (34). We found a significant phase effect (menstrual cycle phase) on DNIC analgesia ($F_{2,54} = 3.04$; $p=0.05$). Post-hoc tests showed that the mean reduction in pain intensity was greater during the ovulatory than the menstrual phase ($p=0.02$) (Figure 3).

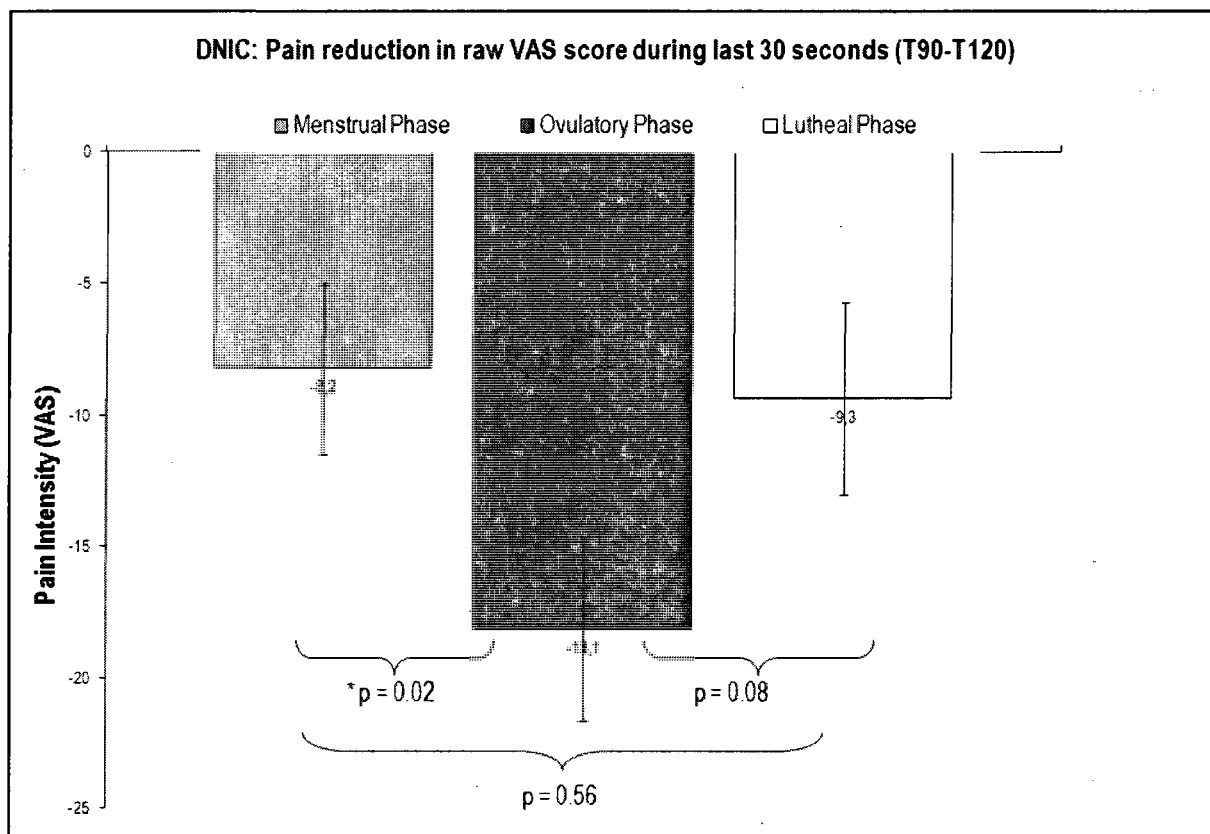


Figure 3: Reduction in pain intensity during the last 30 seconds of the thermode procedure which occurred after the conditioning stimuli (cold pressor test). Greater pain reduction (DNIC analgesia) was observed during the ovulatory phase compared to the reduction during the menstrual phase and luteal phase.

3.3 Sex hormone levels and correlation with pain measures

3.3.1 Hormonal levels

In order to confirm the phase of the MC, blood samples were drawn before each experimental session by a qualified registered nurse. Levels of EST, PRO, TES, FSH and LH were analyzed. The mean value of each sex hormone is illustrated in Table 3. All subjects had within normal levels of sex hormones for each phase. Although PRO was significantly lower during the menstrual phase ($P < 0.04$) and EST during the luteal phase ($P < 0.04$) for women taking OC, the values were within normal limits for the phase of the

menstrual cycle. A MANOVA DNIC efficacy X anovulants confirmed that taking OC did not influence the effect of DNIC ($p=0.238$). Reference values were obtained from the biochemistry laboratory at the *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke* (<http://lab.chus.qc.ca/>).

Table 3: Variation of sex hormones level across the menstrual cycle

	Sex hormones levels (mean \pm SD) (reference/normal values)			p-value (RM ANOVA)	Post-hoc test (LSD)
	Menstrual phase	Ovulatory phase	Luteal phase		
Testosterone (picomol/L)	1.15 \pm 0.62 (0.7 – 2.8)	1.08 \pm 0.44 (0.7 – 2.8)	1.03 \pm 0.44 (0.7 – 2.8)	0.44	
Progesterone (nmol/L)	4.0 \pm 4.1 (0.5 – 4.5)	4.4 \pm 6.4 (0.5 – 4.5)	22.3 \pm 22.7 (10.6 – 16.9)	<0.0001	L-M :*** L-O : ** M-O :NS
Estradiol (picomol/L)	151 \pm 161 (69 – 905)	432 \pm 485 (130 – 2095)	435.8 \pm 392 (82 - 940)	0.0036	
FSH (IU/L)	6.15 \pm 4.1 (1.5 – 7.6)	6.0 \pm 4.3 (3.7 – 33.4)	3.6 \pm 3.8 (1.5 – 5.3)	0.04	L-M :*** L-O : ** M-O :NS
LH	3.71 \pm 1.19 (0.5 – 9.8)	11.1 \pm 14.5 (17.5 – 49.6)	9.2 \pm 21.3 (0.5 – 16.9)	0.18	

3.3.2 Correlation between sex hormones and pain measures

Since SH levels were not normally distributed, data were transformed using the inverse ($1/x$) method; reanalysis after transformation showed a normal distribution. No significant correlations between pain measures (PTh, PTol, maximum pain perception) and SH levels were observed for each phase of the MC. However, we found a significant correlation between DNIC analgesia and PRO during the ovulatory phase ($r=0.39$, $p=0.03$), where a greater concentration of PRO was associated with more DNIC analgesia (DNIC analgesia negatively scored). Multiple regression analysis using each pain

measure as the dependant variable and SH levels also failed to show any significant relationship.

4.0 DISCUSSION

In this study, we found that pain perception, as measured by PTh, PTol and mean pain ratings of a tonic heat/cold stimulus did not vary across the MC (27;32). However, the main finding of this study was that DNIC analgesia varied within the MC.

Our results for pain perception are congruent with the most recently published studies which also demonstrated that pain tolerance, pain threshold and CPT pain ratings do not vary across the MC. Furthermore, we followed the latest methodological recommendations from Sherman and LeResche (44), which makes us confident of our results. To increase the internal validity of this study, we used an intra-subject design. Also, we tracked the menstrual cycle phase using both self-report and blood sampling (to confirm ovulation and other MC phases). Finally, statistical analyses were done on a total of 30 subjects, which gave us sufficient statistical power (>0.80).

Excitatory pain mechanisms such as temporal summation do not change across the MC. The opposite would mean that a significant increase or decrease in SH could affect the protective role of acute pain. The fact that we did not observe a significant difference induced by the use of OC also indicates that SH have minimal influence on excitatory pain mechanisms. Finally, the modulation of endogenous pain inhibition found in this study does not affect the protective role of the pain threshold but may be large enough to explain the changes reported in some chronic pain conditions.

Blood sampling of SH did not enable us to correlate pain perception measures with specific SH except for DNIC and PRO during the ovulatory phase. During this phase, we found that a high PRO value could lead to a weaker DNIC. This relationship appears congruent with our main finding since PRO levels should be low in the ovulatory phase. Therefore, as we found, a high PRO (as in the luteal phase) would lead to a smaller DNIC. However, the strength of this association, although significant, is relatively poor. The fact that we found no other significant correlation between SH and pain measures (in either simple or multiple regression analysis) could be explained by other hypotheses. First, most of the nociceptive activity (either excitatory or inhibitory) occurs within the blood-brain barrier at spinal and supra-spinal levels. By measuring the plasmatic levels of SH, we cannot speculate on the ongoing levels of SH within the brain. Plasmatic levels of SH are known to not necessarily correlate with the levels observed within the blood-brain barrier and it is known that the brain is capable of producing its own neurosteroids (41). This endogenous production of neurosteroids has been shown to play a role in spinal modulation of nociception (33). Considering this evidence, it would be then be probable that our measures of SH do not reflect the SH levels within the blood-brain barrier and might explain the absence of a correlation between SH levels and pain measures.

Also, the absence of a correlation between SH levels and pain might be explained by the fact that there is much inter-subject variability in both SH levels and pain perception. One of the few human studies that assessed pain perception throughout the MC and measured SH levels reported no correlation between EST/PRO and pain measures (50). Furthermore, it might be that in humans, SH have an indirect effect on pain perception via endogenous opioids. We know that SH influence endogenous opioids (47); these

could then act as a proxy in pain modulation and partly explain the absence of a correlation between SH and pain.

Indeed, we found that DNIC induced less analgesia during the menstrual (low EST and PRO) and luteal (high EST and PRO) phases than the ovulatory phase (low EST, low PRO). Although results from the animal literature cannot be compared directly to human findings, some are compatible with our results concerning DNIC (pain inhibition). The specific effects of female SH on the interphase of the formaline test, described as an active inhibition period (21), were previously demonstrated in an animal model. These results show that female SH selectively modulate this inhibitory mechanism (10;12). More precisely, the authors found greater pain inhibition during the interphase when EST was high and PRO was low (11). Although we did not manipulate SH in our study, these results support our findings in regards to DNIC modulation throughout the MC.

While most animal studies usually manipulate SH, a recent study examined mechanical and thermal responses in relation to the mice estrous cycle without manipulating SH. Its results support our findings since the authors did not observe any variation in thermal and mechanical PTh or PTol in relation to the estrous cycle (40). Bearing in mind the risk of comparing animal and human studies and the fact that different nociceptive stimuli are used, both our data and these animal studies indicate that female SH seem to have a greater influence on inhibitory than excitatory mechanisms.

Human studies on pain perception involving hormonal manipulation are rare. However, one study found that post-menopausal women taking progesterone regimens reported fewer musculoskeletal symptoms (OR 0.62-0.68) than a placebo or estradiol group (18). Another study, this time involving only estradiol supplements, found that high estrogen

levels and low progesterone (the same ratio observed during the ovulatory phase) were associated with greater endogenous opioids neurotransmission in supra-spinal regions involved in pain modulation (thalamus, amygdala and nucleus accumbens) (46). Since it is known that DNIC is opioidergic (25), these findings relate to our study since we found greater pain inhibition (DNIC efficacy) in phases where EST level is in high concentrations (ovulatory phase). Yet, since EST remains quite high during the luteal phase, it could explain why DNIC efficacy was less pronounced during the luteal phase than the ovulatory phase. However, since the study by Smith et al. purposely controlled for high EST and low PRO, we cannot speculate on the potential effects of a high PRO/high EST level.

It was not surprising to find that the MC influences DNIC and not other pain perception measures. In fact, there is a known interaction between SH and the neurotransmitters directly involved in DNIC. Based on the animal literature, Fillingim and Ness (2006) suggested that better pain inhibition should be found when SH levels are in high concentration. Interestingly, high PRO or EST levels are associated with increased release of 5-HT and noradrenaline (20;31), the two main neurotransmitters involved in DNIC. In fact, 5-HT and noradrenalin have EST and PRO receptors (45) and both can modify the expression of 5-HT and NA in neurons of the raphe magnus and locus coeruleus (42), two brainstem structures involved in DNIC (29).

However, since in this study we did not find a correlation between the blood levels of SH and the efficacy of DNIC, we cannot reach any conclusions regarding the specific impact of EST or PRO on DNIC. Other neuroendocrinological changes during the MS or specific SH ratio interactions that we were not able to detect in this study could have an

important influence of endogenous pain inhibitory mechanisms. Further studies are needed to clarify this point.

In conclusion, the main finding of this study is the observation that DNIC efficacy varies throughout the MC – women have less DNIC during the menstrual and luteal phases, which represent more than 75% of the duration of the MC. This is the first study to report such findings. The modulation of DNIC efficacy throughout the MC could partly explain sex differences in pain, where greater pain perception is usually observed in women than men. In fact, using the same experimental pain design, we previously found that men have an average decrease of 21.7 ± 25.7 in pain intensity following a 12°C CPT (52). This shows that women and men have comparable DNIC efficacy only during the ovulatory phase. Even if the hypoactivity in women's pain modulation mechanisms did not affect brief experimental pain intensity, we think that it might partly explain the greater occurrence of pain during the peri-menstrual period observed in clinical situations. Further studies are required, this time focusing on chronic pain populations with a greater female prevalence, like fibromyalgia, chronic low back pain or IBS.

Acknowledgments:

This study was financially supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), le *Fond de recherche en santé du Québec* (FRSQ) and by *l'Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité au travail* (IRSST). The authors would also like to thank Marilyn Tousignant and Kathya Daigle for their participation in this project.

References

- (1) Aloisi AM, Craft RM, Marchand S. The effects of Gonadal Hormones on Pain. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006.
- (2) Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain* 2005 Aug;116(3):359-65.
- (3) Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997 Sep;20(3):371-80.
- (4) Chibnall JT, Tait RC. The short form of the Beck Depression Inventory: validity issues with chronic pain patients. *Clin J Pain* 1994 Dec;10(4):261-6.
- (5) Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res* 1982 Mar 25;236(2):329-37.
- (6) Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 2005 Aug 9;65(3):437-43.
- (7) Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000;4(1):24-30.
- (8) Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004 Oct;8(5):413-25.
- (9) France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 1999 May;81(1-2):77-84.
- (10) Gaumont I, Arsenault P, Marchand S. The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2002 Dec 20;958(1):139-45.

(11) Gaumont I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2005 Aug 2;1052(1):105-11.

(12) Gaumont I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. *Neurosci* 2007 Apr 25;146(1):366-74.

(13) Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger: *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 25[559], 578. 1993.

(14) Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain* 2004 Jul;110(1-2):72-8.

(15) Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle. *Pain* 2005 Jan;113(1-2):134-40.

(16) Goffaux P, redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects. *Pain* 2007 Jan 8;130(1-2):137-43.

(17) Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yarnitsky D. Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 2006 Jun;122(3):295-305.

(18) Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results

from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998 Dec;92(6):982-8.

(19) Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain* 2007 Oct 24.

(20) Haywood SA, Simonian SX, van der Beek EM, Bicknell RJ, Herbison AE. Fluctuating estrogen and progesterone receptor expression in brainstem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. *Endocrinology* 1999 Jul;140(7):3255-63.

(21) Henry JL, Yashpal K, Pitcher GM, Coderre TJ. Physiological evidence that the 'interphase' in the formalin test is due to active inhibition. *Pain* 1999 Jul;82(1):57-63.

(22) Holmes.T., Rahe R. Holmes-Rahe life changes scale. *Journal of Psychosomatic Research.* 11, 213-218. 1967.

(23) Jensen MT, Petersen KL. Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers. *J Pain* 2006 Mar;7(3):211-7.

(24) Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005 Mar;114(1-2):295-302.

(25) Julien N, Marchand S. Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neurosci Lett* 2006;401(3):256-60.

- (26) Koltyn KF, Landis JA, Dannecker EA. Influence of oral contraceptive use on pain perception and blood pressure. *Health Care Women Int* 2003 Mar;24(3):221-9.
- (27) Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain* 2006 Mar;7(3):151-60.
- (28) LeBars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979 Jun;6(3):283-304.
- (29) LeBars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1992 Jul;(4):55-65.
- (30) Marchand S, Arsenault P. Spatial Summation for Pain Perception: Interaction of Inhibitory and Excitatory Mechanisms. *Pain* 2002;95(3):201-6.
- (31) Marcus DA. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain* 1995 Aug;62(2):129-39.
- (32) Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2006 Nov;7(11):851-9.
- (33) Poisbeau P, Patte-Mensah C, Keller AF, Barrot M, Breton JD, Luis-Delgado OE, et al. Inflammatory pain upregulates spinal inhibition via endogenous neurosteroid production. *J Neurosci* 2005 Dec 14;25(50):11768-76.
- (34) Potvin S, Stip E, Tempier A, Pampoulova T, Bentaleb LA, Lalonde P, et al. Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res*. In press 2007.

- (35) Quiton RL, Greenspan JD. Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain* 2007 Nov;132(Supplement 1):S134-S149.
- (36) Redmond WJ, Goffaux P, Potvin S, Marchand S. Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain. *Curr Med Res Opin* 2008 Feb 22.
- (37) Riley JL, III, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998 Feb;74(2-3):181-7.
- (38) Riley JL, III, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999 Jun;81(3):225-35.
- (39) Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001 Mar;17(1):20-4.
- (40) Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain* 2008 Jul;12(5):573-81.
- (41) Schlichter R, Keller AF, De RM, Breton JD, Inquimbert P, Poisbeau P. Fast nongenomic effects of steroids on synaptic transmission and role of endogenous neurosteroids in spinal pain pathways. *J Mol Neurosci* 2006;28(1):33-51.
- (42) Schutzer WE, Bethea CL. Lack of ovarian steroid hormone regulation of norepinephrine transporter mRNA expression in the non-human primate locus coeruleus. *Psychoneuroendocrinology* 1997 Jul;22(5):325-36.

- (43) Serrao M, Rossi P, Sandrini G, Parisi L, Amabile GA, Nappi G, et al. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 2004 Dec;112(3):353-60.
- (44) Sherman JJ, LeResche L. Does Experimental Pain Response Vary across the Menstrual Cycle? A Methodologic Review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006 Feb 16.
- (45) Simonian SX, Herbison AE. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. *Neuroscience* 1997 Jan;76(2):517-29.
- (46) Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006 May 24;26(21):5777-85.
- (47) Smith YR, Zubieta JK, del Carmen MG, Dannals RF, Ravert HT, Zacur HA, et al. Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Dec;83(12):4498-505.
- (48) Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Jr., Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003 Jan;101(1-2):167-74.
- (49) Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Oct;293(4):R1711-R1716.

(50) Straneva PA, Maixner W, Light KC, Pedersen CA, Costello NL, Girdler SS. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol* 2002 Jul;21(4):358-67.

(51) Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* 7[4], 524-532. 1995.

(52) Tousignant-Laflamme Y, Pagé S., Goffaux P, Marchand S. An Experimental Model to Measure Excitatory and Inhibitory Pain Mechanisms in Humans. *Brain Res.* In press 2008.

(53) Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996 May;65(2-3):123-67.

CHAPITRE VI : RÉACTIVITÉ AUTONOMIQUE ET CYCLE MENSTRUEL

6.1 Devis de l'étude

Dans cette étude, nous avons utilisé un devis pré-expérimental afin de voir l'effet des variations hormonales lors du CM sur la réponse autonome et cardiovasculaire à la douleur chez un group de femmes avec CM régulier.

6.2 Mise en contexte

Les résultats de cet article répondent à nos deux derniers objectifs de recherche, soit de savoir si la réponse autonome et la réponse cardiovasculaire à la douleur varient en fonction du CM. En fait, lors de nos travaux effectués à la maîtrise, nous avons identifié des différences importantes entre les hommes et les femmes au niveau de la réactivité autonome et cardiovasculaire. Dans ce volet, nous voulions voir si le CM influençait la réponse autonome à la douleur chez des femmes saines.

Nous avons mesuré la réponse autonome et cardiovasculaire lors du test d'immersion du bras dans le bain d'eau froide à chacune des trois séances expérimentales en laboratoire. Nous avons utilisé les mêmes instruments de mesure que lors des études précédentes, soit l'électrocardiogramme afin d'étudier la relation entre la FC et la douleur ainsi que l'analyse de la variabilité cardiaque, afin d'obtenir des indicateurs de la réactivité sympathique et parasympathique. La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes.

6.3 Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D.(c) and Serge Marchand, Ph.D

Article scientifique soumis à la revue *Clinical Autonomic Research* (2008)

Résumé :

INTRODUCTION : Nous avons précédemment démontré qu'il existe un lien significatif entre la douleur et la fréquence cardiaque (FC) chez les hommes seulement. D'autres auteurs ont également identifié des différences hommes/femmes à ce niveau. Ces différences peuvent s'expliquer par le biais des hormones sexuelles (HS), qui viendraient influencer la réactivité autonome et cardiovasculaire à la douleur. Cependant, aucune étude n'a regardé l'effet des HS et du cycle menstruel (CM) sur ces mesures.

MÉTHODE: 32 femmes ayant un cycle menstruel régulier ont été vues à trois reprises au cours de leur cycle menstruel (CM) (jours 1-3, jours 12-14 et jours 19-23). La procédure douloureuse a été induite par un test d'immersion douloureuse du bras dans l'eau froide (12°C). Durant ces deux minutes, nous avons mesuré la FC et la tension artérielle (TA). L'électrocardiogramme nous a permis de mesurer la variabilité cardiaque afin d'obtenir des indicateurs de la modulation para/sympathique sur le cœur.

RÉSULTATS: La perception de la douleur durant l'immersion dans le bain d'eau était comparable à chacune des visites ($p=0.14$). L'analyse des indicateurs d'activité para/sympathique ainsi que la TA a démontré que ces variables n'étaient pas influencées par le CM, démontrant ainsi une réactivité cardiovasculaire similaire lors des trois phases du CM. Nous avons cependant identifié une relation significative entre la douleur et la FC durant l'immersion douloureuse en phase menstruelle ($r= 0.36$, $p<0.05$) et non lors des autres phases.

CONCLUSION: Ces données complètent nos résultats antérieurs et semblent indiquer les variations hormonales engendrées par le CM ont une influence non significative sur la réactivité autonome à la douleur. De plus, nos résultats indiquent que la grande variabilité inter et intra-individu ne permettent pas d'utiliser les mesures autonomiques comme prédicteurs de la douleur.

Autonomic and cardiovascular reactivity to pain throughout the menstrual cycle in
healthy women

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D.(c)¹ and Serge Marchand, Ph.D.¹

¹University of Sherbrooke
Faculty of Medicine and Health Sciences
Sherbrooke, Québec, Canada

Correspondence to: Yannick Tousignant-Laflamme, pht, Ph.D(c)
Université de Sherbrooke
Faculty of Medicine,
École de réadaptation
3001, 12e avenue Nord
Sherbrooke, Québec, J1H 5N4
Canada
Tel: 819-346-1110 ext: 12912
Fax: 819-564-5424
yannick.tousignant-laflamme@usherbrooke.ca

Original Article

ABSTRACT:

We previously demonstrated that only men showed a significant correlation between heart rate (HR) and pain. Other authors also found sex differences in the autonomic and cardiovascular reactivity to pain and sex hormones have been proposed to modulate these sex differences. However, no previous studies were done to examine if the autonomic and cardiovascular reactivity to pain vary across the menstrual cycle (MC). Thirty-two healthy women were tested at 3 times across their MC (day 1-3, day 12-14 and day 19-23). The painful stimulus consisted of a 2 minutes immersion of the arm in cold noxious water at 12°C (CPT). HR and blood pressure were recorded before and during the immersion using an ECG which also allowed us to measure heart rate variability (HRV). Pain ratings during the CPT did not vary across the MC ($p=0.14$). HRV (para/sympathetic indicators), HR and blood pressure (systolic and diastolic) analysis showed that women had similar autonomic and cardiovascular reactivity to pain throughout their MC. Moreover, we found that the correlation between HR (% change from baseline) and pain intensity during the CPT was only significant during the menstrual phase ($r= 0.36$, $p<0.05$), phase where both sex hormones are in low concentration. These results add to our previous finding but tend to show that SH have minimal influence on autonomic reactivity. However, the great variability in intra- and inter-subject reactivity to pain does not allow us to predict the autonomic and cardiovascular reactivity to pain women will show throughout the MC.

Keywords: menstrual cycle, sex hormones, heart rate, pain, autonomic nervous system

Synopsis: Using an intra-subject, we measured para/sympathetic indicators, heart rate and blood pressure changes induced by a tonic cold pressor test throughout the menstrual cycle. No effects were found, except for a modest correlation between heart rate and pain during the menstrual cycle. Sex hormones do not seem to influence autonomic reactivity to pain.

1. INTRODUCTION:

Pain can be seen as an homeostatic response of the body [4]. In occurrence, a painful stimulus will provoke changes in the autonomic nervous system (ANS) as an adaptation response to a stressor [9]. More specifically, the physiologic reactivity to pain is associated with intrinsic adjustments of the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS through autonomic efferent pathways. This adaptative response is done by reciprocal interactions of the sympathetic and parasympathetic systems now seen as co-activation or co-deactivation of both branches of the ANS (Berntson et al., 1994). These autonomic fluctuations attributable to pain usually result in clinically observable changes, such as a rise in heart rate (HR) [18] or increase in blood pressure (BP) [2]. We previously demonstrated that a painful stimulus, whether experimental or clinical, will generally provoke a rise in HR [24;25]. However, men and women have different, sometimes opposite autonomic reactivity to a similar painful stimulus [14]. For instance, we previously noted greater sympathetic cardiac regulation for men and a greater parasympathetic cardiac regulation for women during experimental and clinical pain. This difference in ANS reactivity resulted in different correlation between HR and pain, where only men's HR was positively correlated with pain intensity ratings while no correlation was found for women [26].

This latter finding regarding the relationship between HR and pain was novel, but sex differences in autonomic cardiovascular regulation were previously reported in healthy subjects [5]. Others also found that the hemodynamic response to pain varies between

sexes [6] and even across the menstrual cycle (MC) [8;23;27]. However, the three studies regarding the influence of the MC on ANS have several limitations. First and most importantly, these studies did not examine the ANS response to pain; they were done in regards to the Valsalva manoeuvre or cognitive stressors. Moreover, few subjects were included (less than 15), which generally yields poor statistical power and external validity. Finally, only two phases of the MC were studied (except for the Tanaka et al. (2003) study) as opposed to the three phases included in the MC. Furthermore, no study measured sex hormones (SH) levels, which is an important factor positively influencing internal validity. Although numerous methodological limitations apply to these studies, the outcomes still suggests that SH could be responsible for the sex differences observed in ANS response HR. For example, it was shown that high estrogen (EST) level enhances the parasympathetic response [13]. While the basic mechanism underlying the enhancement of parasympathetic tone during the MC phase where EST is in high concentration is not clearly known, it might explain why women react differently than men to a variety of stressors, including pain.

Thus, this study is a sequel to our paper on sex differences in autonomic response to pain [26]. To our best knowledge, no previous authors studied the autonomic reactivity to pain throughout the MC. We now want to establish if the autonomic and cardiovascular responses to pain vary across the MC in healthy women using an intra-subject design.

2. METHODS:

2.1 Participants:

After approval from the hospital review board, we collected data from 32 healthy women (mean age: 34.3 ± 7.5 y.o.). Subjects were recruited via local publicity and were all French speaking community-dwelling individuals. The entire experimental procedures took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada. All participants gave their written informed consent for their participation in the study. No subjects with self-reported hypo/hypertension or any other clinical conditions were included in this study.

2.2 Participants recruitment, inclusion and exclusion criteria:

Subjects were included if they had regular MC (defined by a MC varying by no more than 26-30 days in length) and had no known medical condition. All subjects had regular MC varying from 26-30 days in length (mean 28.4 ± 0.8 days). None of the subjects were suffering from any known diseases nor were taking pain medication. Women were excluded if they were taking tri-cyclic or fourth generation anovulants like cyproterone acetate (*Diane 35*®) and ethinylestradiol – drospirenone (*Yasmin*®). Out of the 32 women, 10 were taking anovulants (monophasic, <25mg of estradiol). It was previously demonstrated that these types of anovulants have no effects on pain perception [12]. Brief initial phone interviews allowed screening of potential subjects and scheduling them for testing. On the day of testing, none of the participants were taking medications that could alter pain perception (ie: acetaminophen, ibuprophen). All subjects were asked to refrain from smoking (only four subjects reported as smokers) and/or drinking coffee one hour before testing. All subjects received a 40\$ compensation for their participation.

2.2.1 Determination of the MC phase:

The regular MC criterion was confirmed by obtaining the length of the MC before and after testing. The menstrual cycle phase was confirmed in regards to hormonal concentration of EST and LH: women were included in the proper menstrual cycle phase if their plasmatic concentration of EST and LH were within normal limits. The normal limits were set in accordance to the reference values obtained from the biochemistry laboratory of the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (lab.chus.qc.ca). These values are presented in table 1. For the menstrual phase, all women had EST and LH values within the normal limit. For the ovulatory phase, the high LH was our main criteria. Women not taking OC all had individual values of EST and LH within the normal limit and LH values were higher than during their menstrual phase. For the 10 women taking OC, as expected they had a lower rise in LH ($p=0.11$). But since they were all on a 28 days MC, they were tested in the proper phase. For the luteal phase, all women not taking OC also had EST and LH values within the normal limit. For the 10 women taking OC, they had similar LH levels than during the ovulatory phase.

2.3 Experimental design:

Blood samples, measuring *17 β -Estradiol* (EST), progesterone (PRO), follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and testosterone (TES), were taken prior to each visit by a qualified registered nurse. All women were tested at three moments during their MC. The 1st day of menses was considered as day 1 of the MC. The three visits were scheduled between day 1-3 (low progesterone/oestrogen: MENSTRUAL), day 12-14 (high oestrogen/low progesterone: OVULATORY) and between day 19-23 (high oestrogen/high progesterone: LUTEAL). Menstrual cycle start

date (day 1) was obtained by self-report and each phase was confirmed by blood sampling (menstrual = low EST, low LH; ovulatory = high LH and high EST; luteal = high EST, high PRO). We controlled for an order effect by having participants starting testing at different phase of their MC.

2.4 Experimental Procedures and Pain Measurements

The painful procedure consisted of the immersion of the right arm (above the elbow) in circulating cold water maintained at 12°C for 2 minutes. Because of the relatively higher levels of affective responses it produces, a tonic (sustained) experimental pain test was preferred because it has been argued to better reflect the experience of clinical pain than phasic (brief) pain tests [20]. This cold pressor test (CPT) has been shown to produce moderate levels of pain and autonomic reactivity in healthy subjects [26]. Subjects verbally rated their pain intensity every 15 seconds during the 2 minute immersion a numerical pain scale ranging from 0 (no pain) to 100 (most intense pain imaginable) [16]. Subjects were informed that they could remove their arm at any moment if the stimulation was too painful or uncomfortable to tolerate. If a subject removed her arm before the end of the 2 minutes, a pain intensity score of 100/100 was given [11;15].

Subjects were first instructed on pain perception ratings using a visual analogue scale and a numerical pain scale [17;26]. Prior to the painful procedure, subjects were comfortably seated and were asked to relax. Subjects were then asked to complete the French version of the State Anxiety Questionnaire which measured anxiety related to the upcoming procedure [7;22]. Baseline electrophysiological measures were then recorded for five

minutes before the procedure using a 3-lead electrocardiogram (ECG) followed by arterial BP which was measured while the patient was seated with her elbow flexed on the armchair.

2.5 Heart Rate and HRV measurements:

Physiological fluctuations in ANS activity can be studied by measuring beat-to-beat heart rate variations and by using spectral analysis of the tachogram [1]. Measurement of heart rate variability (HRV) provides a non-invasive method to obtain reliable and reproducible information on the relative involvement of the sympathetic and parasympathetic systems on the autonomic modulation of HR. The ECG was recorded continuously at 1000Hz using PowerLab monitor (ADInstruments) and filters were used following Power Lab's guidelines (low pass: 1000Hz, high pass 0.3Hz). The monitor sampled the ECG signal and measured the time-interval between successive QRS wave complexes to obtain the instantaneous, normal to normal (NN), interval tachogram. Time series analyses of the interbeat intervals were done offline using HRV software from ADInstruments according to the manufacturer's guidelines. The mean heart rate was calculated for the two minute pre-test baseline and for each 15-sec interval during the CPT. In addition, we calculated various indices of HRV during the CPT and the baseline measurements. Frequency-domain analysis of HRV was performed to obtain high-frequency power (HF: 0.15 - 0.40Hz) and low-frequency power (LF: 0.04 - 0.15Hz) components. LF band reflects both sympathetic and parasympathetic modulation, and HF band reflects primarily vagal (parasympathetic) regulation of HR. The number of NN interval differences greater than 50 milliseconds (ms), NN50, was also used to estimate high-frequency variations in heart

rate, thus reflecting vagal activity. The ratio of LF/HF was used as a measurement of sympathovagal balance [1].

2.6 Blood pressure:

Systolic and diastolic BP were obtained from the left arm, after the baseline electrophysiological measurements and immediately after the end of the CPT with a Dash 1015 patient monitoring system.

2.7 Statistical analysis:

Descriptive statistics are presented as means and standard deviations (SD) in the text and as mean and standard error in the figures. Comparative analyses were conducted to examine pain perception and autonomic activity before (baseline) and during the CPT using a Student t-test. Repeated measures ANOVA (analysis of variance) was used to evaluate the effect of menstrual cycle (PHASE: menstrual, ovulatory and luteal) on self-reports of CPT pain intensity and on HRV measures (including HR and BP). The effect of condition and time (baseline vs during immersion) was also evaluated on HF and LF activity, NN50, and LF/HF ratio. Correlation analyses were done to examine the relation between maximal pain intensity and percentage (%) of change in HR during the CPT using a between subjects approach. Analyses were done using *Statview* software (SAS Institute Inc).

3.0 RESULTS:

3.1 Sex hormones levels:

In order to confirm the phase of the MC, blood samples were drawn before each experimental session. Levels of EST, PRO, Testosterone, FSH, and LH were analysed. The mean value of each sex hormone is illustrated in **table 1**. All subjects had within normal levels of sex hormones for each phase. As expected, SH values significantly changed throughout the MC. Reference values were obtained from biochemistry laboratory at the *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS)*.

Table 1: Sex hormones values

	Sex hormones: mean \pm SD (reference values)			p-value (RM ANOVA)
	<i>Menstrual phase</i>	<i>Ovulatory phase</i>	<i>Luteal phase</i>	
Testosterone (nmol/L)	1.15 \pm 0.62 (0,7 – 2.8)	1.08 \pm 0.44 (0,7 – 2.8)	1.03 \pm 0.44 (0,7 – 2.8)	0.44
Progesterone (nmol/L)	4.0 \pm 4.1 (0,5 – 4,5)	4.4 \pm 6.4 (0,5 – 4,5)	22.3 \pm 22.7 (10,6 – 16,9)	<0.0001
Estradiol (picomol/L)	151 \pm 161 (69 – 905)	432 \pm 485 (130 – 2095)	435.8 \pm 392 (82 - 940)	0.0036
FSH (IU/L)	6.15 \pm 4.1 (1,5 – 7,6)	6.0 \pm 4.3 (3,7 – 33,4)	3.6 \pm 3.8 (1,5 – 5,3)	0.04
LH (IU/L)	3.71 \pm 1.19 (0,5 – 9,8)	11.1 \pm 14.5 (17,5 – 49,6)	9.2 \pm 21.3 (0,5 – 16,9)	0.18

3.2 Subjects:

Three subjects were excluded from the analysis because of technical problem with the electrocardiogram (during the menstrual phase) and four subjects did not participate in visit #3 (luteal phase): one became pregnant and the others withdrew for personal reasons. Data was then compiled for a total of 29 subjects during the menstrual phase

and 28 during the luteal phase. The mean score for the state anxiety was $27. \pm 6.9$ and did not vary across the three visits ($p=0.81$).

3.3 Pain Perception during the Cold Pressor Test across the MC:

As expected, the CPT produced moderate amount of pain. Regardless of the MC phase, the mean pain intensity during the CPT was 55.8 ± 22.8 . Neither the mean pain intensity scores nor the maximal pain scores (pain after 120 seconds of immersion) during the CPT varied across the three sessions (mean pain: $p = 0.14$; maximal pain: $p = 0.22$) (see figure 1).

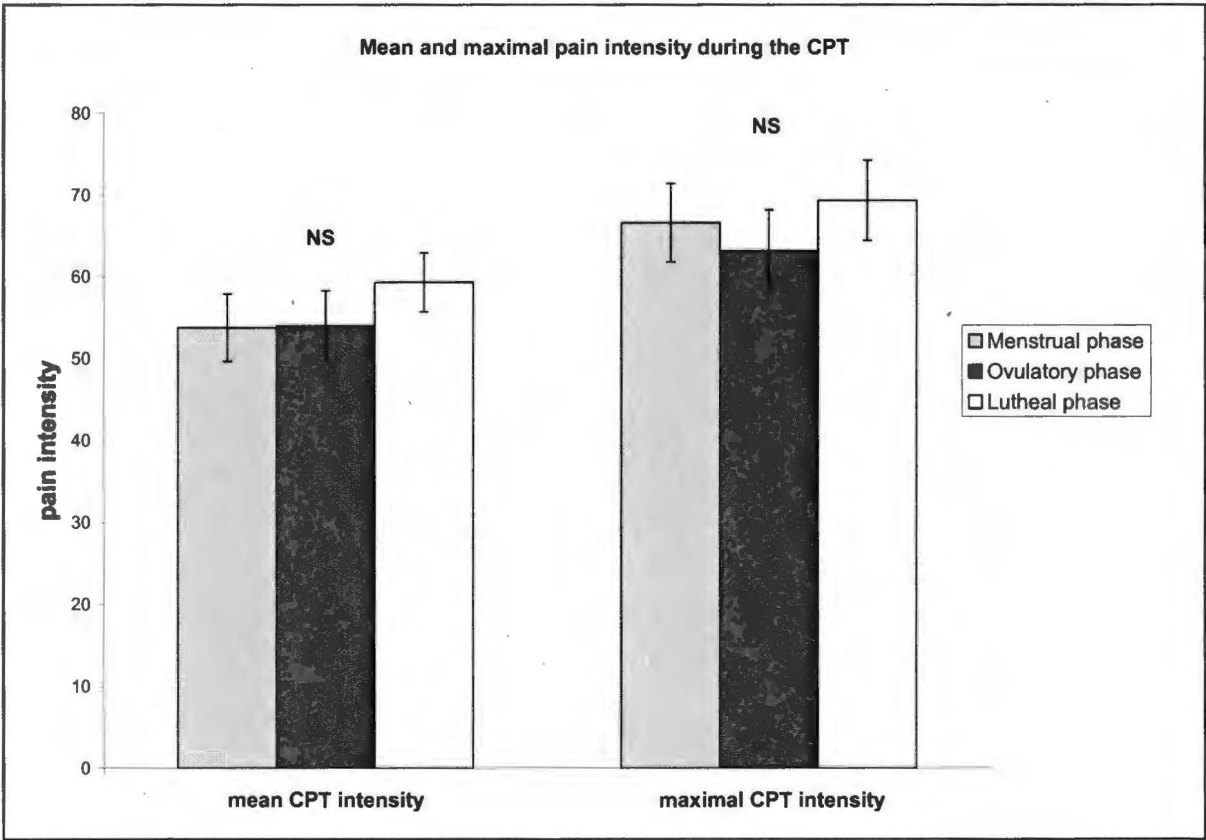


Figure 1: Mean and maximal pain intensity during the CPT did not vary across the MC.

3.4 Cardiovascular response

3.4.1 Heart Rate:

The mean resting HR (regardless of MC phase) was 72.7 ± 10.0 bpm. Statistical analyses showed that %HR significantly changed as a function of time during the painful immersion (CPT) ($p < 0.001$). The HR responses throughout the three sessions are illustrated in **figure 2**. We observed the typical rise/fall response we previously described using a similar design [24]. Indeed, the maximal rise in HR was observed 15 seconds after the beginning of the immersion (mean = $9.7\% \pm 8.7\%$). However, as clearly shown in figure 2, the cardiac responses did not differ across the three phases of the MC.

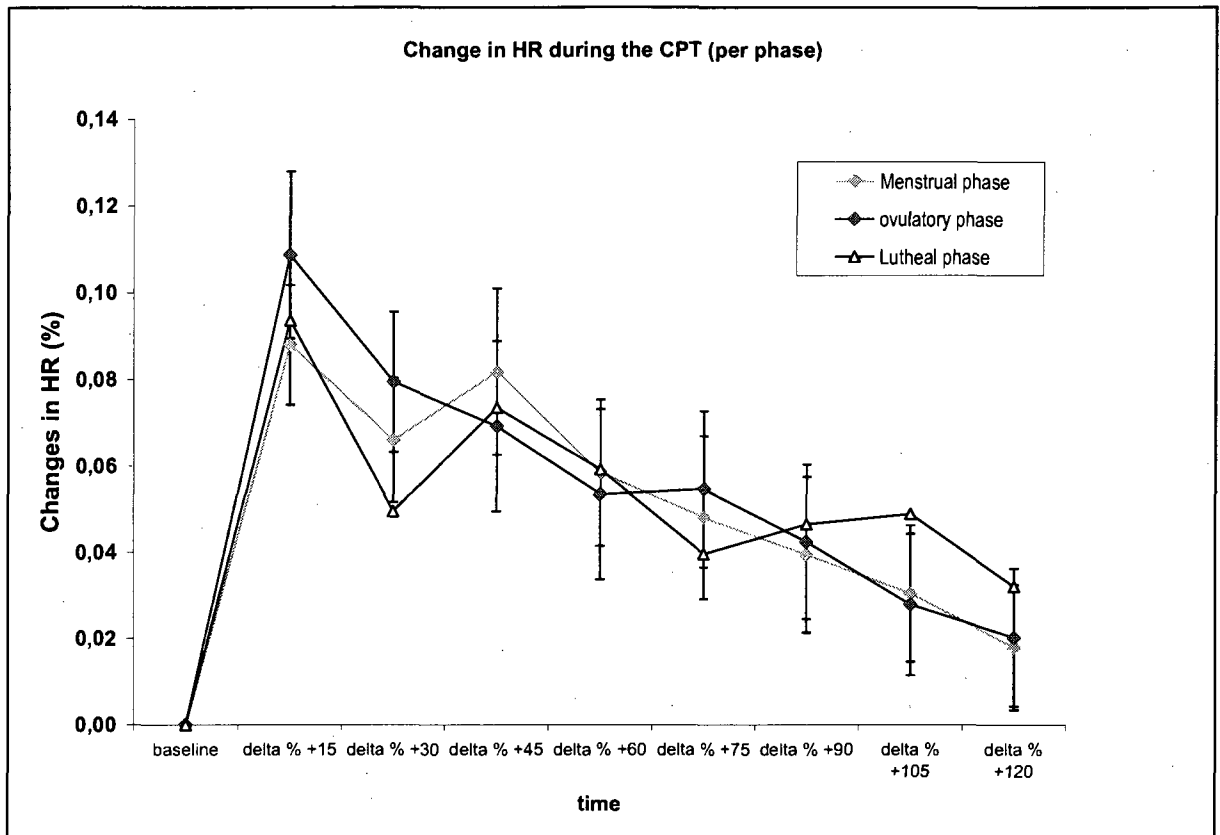


Figure 2: Mean change in HR (% from baseline) during the two minute CPT. The HR response did not vary throughout the MC.

3.4.2 Blood pressure:

The mean BP at rest was $111 \pm 9.9 / 70 \pm 9.3$ and did not change across the three phases of the MC ($p=0.70$). We then calculated the change (from baseline) in systolic and diastolic pressure (difference score) which occurred after the CPT. On average, we observed a rise in both systolic and diastolic pressure (positive delta score) but again the BP reactivity was comparable throughout the three sessions (see figure 3).

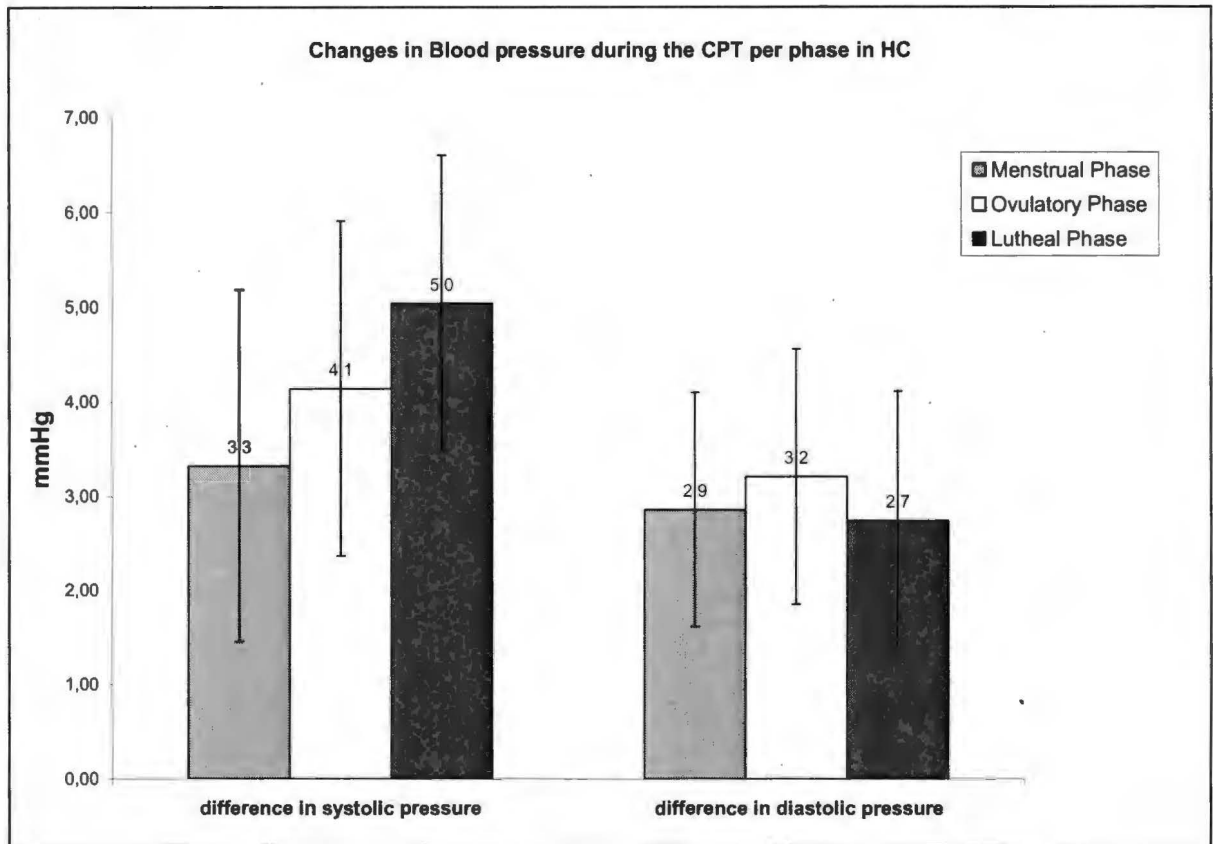


Figure 3: Mean rise in systolic and diastolic BP (difference from baseline) during the two minute CPT. The BP response did not vary throughout the MC.

3.5 HRV analysis:

Autonomic responses were further examined using indices of sympathetic (LF and LF/HF ratio) and parasympathetic activity (NN50 and HF) via HRV analysis. Baseline measures did not vary across the MC indicating similar resting cardiac autonomic tone throughout the MC. Furthermore, we did not find any significant difference in the autonomic response during the CPT, which was similar across the MC. **Table 2** illustrates the values for each HRV variable obtained at rest and during the CPT for all three phases of the MC.

Table 2: HRV analysis across the menstrual cycle

	Menstrual cycle phase			p-value	
	<i>Menstrual</i>	<i>Ovulatory</i>	<i>Luteal</i>		
	Mean \pm standard deviation			Phase Moment (M v O v L) (rest vs CPT)	
HRV at rest					
<i>NN50</i>	23.14 \pm 18.4	21.1 \pm 17.0	42.7 \pm 36.3	NS	NS
<i>HF</i>	33.36 \pm 12.0	35.1 \pm 18.6	32.2 \pm 14.9	NS	NS
<i>LF</i>	60.5 \pm 15.0	56.9 \pm 20.7	60.9 \pm 16.6	NS	NS
<i>LF/HF ratio</i>	2.19 \pm 1.26	2.9 \pm 3.4	3.15 \pm 4.2	NS	NS
<i>Heart rate</i>	73.1 \pm 8.7	73.7 \pm 10.5	71.3 \pm 8.7	NS	NS
HRV during					
CPT					
<i>NN50</i>	24.8 \pm 17.7	23.2 \pm 16.1	28.4 \pm 21.9	NS	NS
<i>HF</i>	32.6 \pm 12.9	31.0 \pm 15.2	29.2 \pm 16.7	NS	NS
<i>LF</i>	60.9 \pm 12.7	60.8 \pm 16.5	63.2 \pm 18.0	NS	NS
<i>LF/HF ratio</i>	2.44 \pm 1.84	3.43 \pm 5.0	4.05 \pm 4.5	NS	NS
<i>Heart rate</i>	76.2 \pm 10.3	77.8 \pm 10.6	74.8 \pm 10.2	NS	NS

3.5 Correlation between HR and pain:

We found that the correlation between HR (% change in HR produced by the CPT) and maximal pain intensity during the CPT varied across the MC, where women showed a significant positive relationship between HR and pain ($r=0.36$, $p<0.05$) only during the menstrual phase (day 1-3). No significant correlations were found during the two other sessions (see figure 4). The latter finding is congruent with our previously published results.

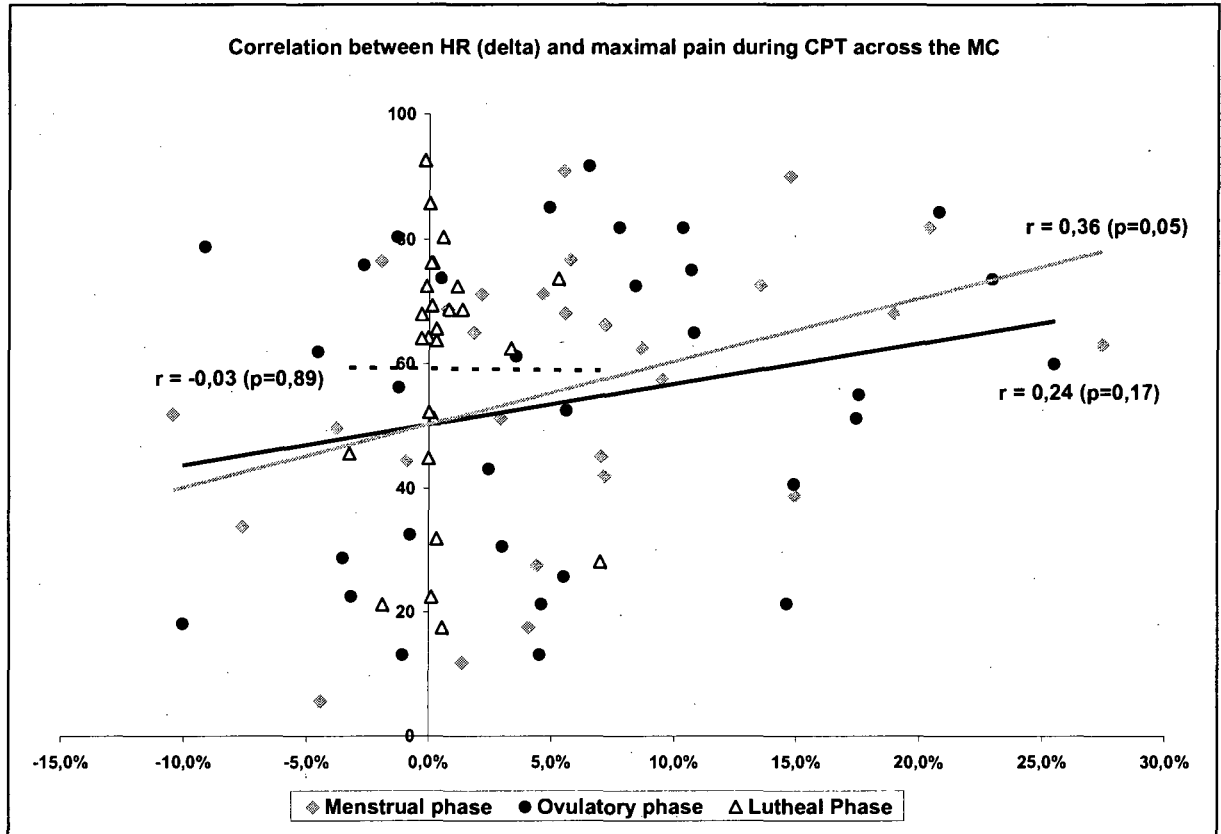


Figure 4: Correlations between HR and pain perception during the MC. The relationship was only significant during the menstrual phase ($r=0.36$, $p=0.05$), indicating that as pain intensity increases, HR increases.

4. Discussion:

This is the first study measuring autonomic and cardiovascular reactivity to pain throughout the MC using an intra-subject design. We found that for the same nociceptive stimulus, the autonomic and cardiovascular reactivity to pain were similar throughout the MC. Moreover, since pain intensity was comparable for all three visits, the results indicate that both mean pain perception and autonomic nervous system were not significantly influenced by the MC. Since it was recently demonstrated that pain perception does not seem to vary across the MC [19;21], it might not be surprising to

observe that the autonomic reactivity to pain is also unaffected by the changes in SH occurring throughout the MC.

The results obtained in this study add to our previous findings [26], and seem to favour that, unlike previously reported [5;13], the cyclic variation of SH produced by the MC have minimal influence on autonomic reactivity to pain. However, the two latter studies did not examine the autonomic reactivity to pain. We found two other studies that had comparable design to our study. The authors reported that BP, HR and the response to orthostatic stress do not change throughout the MC despite the variation in different homeostatic regulating mechanisms [10]. Furthermore, Claydon et al. also reported that the phase of the MC does not affect orthostatic tolerance in young healthy women [3]. Although both studies only had 8 subjects, their results still show that the autonomic reactivity indices exhibit large inter-subject variability and cannot conclude that the phase of the MC has a significant impact of autonomic response. Consequently, their results are congruent with our findings

We found that the correlation between HR and pain was the only outcome to vary across the MC. Indeed, a significant correlation was found during the menstrual phase, where, as pain intensity increases, the HR increases. The menstrual phase is the phase where both EST and PRO are at their lowest levels. Since no significant correlations were found for the other phases of the MC (where SH are in higher concentration), this could partly support that high SH levels do have an influence on cardiac reactivity by generating more variability in the response to pain. Indeed, we observed that high SH

levels generated more variability in the autonomic response and in cardiovascular reactivity, yielding non-significant correlations between these two variables.

Nonetheless, although significant, the positive relationship between HR and pain we observed is modest ($r = 0.36$) compared to what we previously found in men ($r = 0.86$) [26]. We can then conclude that even if statistically significant, the correlation between HR and pain is poor and HR is not a good predictor of pain perception in women, like we previously demonstrated in men. Therefore, we believe that the present results does not support the use of HR as a complementary approach to pain measurement in women even if a significant correlation was found and cannot be considered a good indicator of pain levels in women.

In conclusion, these results add to our previous finding but tend to show that SH have minimal influence on autonomic reactivity. Since cardiovascular reactivity to pain was similar throughout the three visits, it does not seem to be significantly influenced by the variation in SH levels throughout the MC. Moreover, the great intra- and inter-subject variability in the autonomic reactivity to pain prevent us to predict the typical ANS response a women will have according to her MC phase.

Reference List

1. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93:1043-1065
2. Bruehl S, Carlson CR, McCubbin JA (1992) The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain* 48:463-467
3. Claydon VE, Younis NR, Hainsworth R (2006) Phase of the menstrual cycle does not affect orthostatic tolerance in healthy women. *Clin Auton Res* 16:98-104
4. Craig AD (2003) A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 26:303-307
5. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, Knapp CF (2001) Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* 91:2611-2618
6. Fillingim RB, Browning AD, Powell T, Wright RA (2002) Sex differences in perceptual and cardiovascular responses to pain: the influence of a perceived ability manipulation. *J Pain* 3:439-445
7. Gauthier, J. and Bouchard, S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 25(559), 578. 1993.
8. Girdler SS, Light KC (1994) Hemodynamic stress responses in men and women examined as a function of female menstrual cycle phase. *Int J Psychophysiol* 17:233-248

9. Heller PH, Perry F, Naifeh K, Gordon NC, Wachter-Shikura N, Levine J (1984) Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain. *Pain* 18:33-40
10. Hirshoren N, Tzoran I, Makrienko I, Edoute Y, Plawner MM, Itskovitz-Eldor J, Jacob G (2002) Menstrual cycle effects on the neurohumoral and autonomic nervous systems regulating the cardiovascular system. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1569-1575
11. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114:295-302
12. Koltyn KF, Landis JA, Dannecker EA (2003) Influence of oral contraceptive use on pain perception and blood pressure. *Health Care Women Int* 24:221-229
13. Liu CC, Kuo TB, Yang CC (2003) Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2188-H2193
14. Maixner W, Humphrey C (1993) Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *Clin J Pain* 9:16-25
15. Marchand S, Arsenault P (2002) Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. *Physiol Behav* 76:251-256
16. Marchand S, Arsenault P (2002) Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. *Pain* 95:201-206
17. Marchand S, Charest J, Li J, Chenard JR, Lavignolle B, Laurencelle L (1993) Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* 54:99-106

18. Moltner A, Holzl R, Strian F (1990) Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain* 43:81-89
19. Okifuji A, Turk DC (2006) Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 7:851-859
20. Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH (1992) A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 9:265-277
21. Soderberg K, Sundstrom P, I, Nyberg S, Backstrom T, Nordh E (2006) Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle. *Clin J Pain* 22:610-616
22. Spielberger CD, Vagg PR (1984) Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. *J Pers Assess* 48:95-97
23. Tanaka M, Sato M, Umehara S, Nishikawa T (2003) Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R1091-R1097
24. Tousignant-Laflamme Y, Goffaux P, Bourgault P, Marchand S (2006) Different autonomic responses to experimental pain in IBS patients and healthy controls. *J Clin Gastroenterol* 40:814-820
25. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S (2006) Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. *Eur J Pain* 10:603-614
26. Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S (2005) Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 6:341-347

27. Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglu L, Oto A (2002) Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 7:60-63

CHAPITRE VII : DOULEUR, MÉNOPAUSE ET HORMONES SEXUELLES

7.1 Devis de l'étude

Ce dernier article présente les résultats obtenus chez les femmes ménopausées. Il s'agit d'un devis quasi-expérimental, où nous avons mesuré l'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur chez des femmes ménopausées comparativement à des femmes ayant un CM régulier.

7.2 Mise en contexte

L'objectif global de ce projet de recherche était d'étudier le rôle des hormones sexuelles dans la perception de la douleur, l'efficacité des systèmes de modulation de la douleur et dans la réactivité autonome à la douleur. Nous avons dûment répondu à ces objectifs où nous avons exposé nos résultats dans les trois articles précédents. Cependant, que ce passe-t-il au niveau de la perception de la douleur lorsque le CM s'estompe et que la ménopause s'installe? C'est en voulant répondre à cette question de recherche et avons donc étudié les mêmes phénomènes nociceptifs chez un groupe de 20 femmes ménopausées. Nous avons comparé les résultats obtenus aux données des femmes saines. Comme chez les femmes saines nous avons identifié que les mécanismes de modulation de la douleur étaient plus efficaces lorsque les HS étaient élevées (phase ovulatoire), nous avons décidé de comparer les résultats des femmes ménopausées aux résultats des femmes saines obtenus lors de la phase menstruelle, phase où les HS sont à leurs plus bas niveaux. Ainsi, nous avons un niveau d'HS comparable entre les deux groupes et

pouvions alors regarder l'effet de la ménopause – intimement reliée à l'âge, sur la perception de la douleur.

Ainsi, en utilisant les mêmes procédures expérimentales, nous avons pu comparer nos résultats et avons identifié des changements significatifs dans la nociception, plus précisément au niveau des mécanismes excitateurs de douleur. La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes.

7.3 Changes in pain perception in young postmenopausal women: A result of aging and not sex hormones

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D.(c) and Serge Marchand, Ph.D

Article scientifique soumis à la revue *Journal of Pain* (2008)

Résumé :

INTRODUCTION : Des différences hommes/femmes dans la douleur ont clairement été identifiées au cours des dernières années. Les résultats démontrent que les femmes perçoivent davantage de douleur que les hommes et sont davantage atteintes de maladies douloureuses chroniques. Les hormones sexuelles (HS) mais aussi l'âge sont des facteurs qui influencent la douleur. Puisqu'à la ménopause, le niveau d'HS diminue et l'âge est augmenté, les changements dans la douleur pourraient donc être attribuables aux HS et/ou à l'âge. Le but de cette étude était d'étudier la perception de la douleur chez des femmes ménopausées (FMP) en comparaison avec des femmes ayant un cycle menstruel régulier (FCMR).

MÉTHODE: 52 femmes ont participé à l'étude, 32 FCMR (âge moyen 36 ans) et 20 FMP (âge moyen 54 ans). Celles-ci ont toutes reçu les mêmes procédures douloureuses qui consistaient en deux applications d'une douleur thermique (thermode) à l'avant-bras durant deux minutes, séparées par une immersion douloureuse du bras opposé dans l'eau froide (12°C) afin de déclencher les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (CIDN). La perception de la douleur a été mesurée avec une échelle visuelle analogue afin de mesurer le seuil de douleur, le seuil de tolérance et la perception moyenne d'une douleur tonique en plus de l'efficacité des CIDN. Les niveaux plasmatiques d'HS ont été obtenus lors de chaque visite. Nous avons comparé les FMP aux FCMR lors de leur phase menstruelle, phase où les HS sont à des niveaux similaires.

RÉSULTATS: L'intensité moyenne de la douleur durant la thermode, les seuils de et de tolérance sont comparables entre les deux groupes ($p > 0.05$). Cependant, les FMP n'ont pas démontré de pic de douleur durant la stimulation avec la thermode et ont rapporté plus de douleur durant l'immersion du bras dans l'eau. Finalement, l'efficacité des CIDN était comparable entre les deux groupes.

CONCLUSION : Comme le pic de douleur observé est principalement associé aux fibres nociceptives A-delta, cette étude démontre que les FMP ont une perte d'efficacité à ce niveau, qui semble davantage résulter de l'âge que d'un effet des HS.

Changes in pain perception in young postmenopausal women:

A result of aging and not sex hormones

Yannick Tousignant-Laflamme, Ph.D.(c)¹ and Serge Marchand, Ph.D.¹

¹University of Sherbrooke
Faculty of Medicine and Health Sciences
Sherbrooke, Québec, Canada

Correspondence to: Serge Marchand, Ph.D.
Université de Sherbrooke
Faculty of Medicine,
Équipe de Recherche sur la douleur
3001, 12^e avenue Nord
Sherbrooke, Québec, J1H 5N4
Canada
Tel: 819-346-1110 ext: 15889
Fax: 819-564-5424
Serge.Marchand@usherbrooke.ca

Original Article

Keywords:

Sex hormones, pain perception, nociception, aging, menopause

ABSTRACT:

Sex hormones (SH), but also physiological changes related to ageing are important factors influencing pain perception. Since SH levels decrease and age increases when a woman reach menopause, changes in pain perception could then be due to the alteration in SH and/or ageing. 52 women participated in this study, 32 women with a regular menstrual cycle (RMW) and 20 postmenopausal women (PMW). The experimental pain procedures consisted of two 2-minute thermal tests (thermode) separated by a 2-minutes 12°C cold pressor test (CPT) of the opposite arm to induce diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). The thermode procedure elicits a peak pain phase during the first 20 seconds (associated to A δ fibres activity) and a temporal summation phase during the last 60 seconds. No significant difference in SH levels were observed between both groups. Mean thermode pain ratings, pain tolerance and threshold were similar for both groups ($p>0.05$). However, PMW showed no peak pain during the thermode test and reported higher pain scores during the CPT ($p=0.01$). Finally, both groups showed similar DNIC analgesia following the CPT. In conclusion, age and not SH seems to be responsible for changes in tonic pain perception and modulation in PMW.

PERSPECTIVE: The absence of the peak pain in PMW is probably due to a reduction of the myelinated A δ fibres which occurs with age. Interestingly, these changes in pain perception occur as soon as 50 years old, which is congruent with recent literature.

1. INTRODUCTION:

Sex differences in pain perception have been clearly documented in the literature during the last decade, where results show that women tend to perceive more pain than men (23). Consequently, many authors have found that women are at greater risk of developing chronic pain conditions than men (9;37). Numerous reasons could explain these findings and sex hormones (SH) are among the most plausible factors underlying sex differences in pain perception. The vast majority of animal models revealed a significant role of SH, where female SH, estrogen (EST) and progesterone (PRO) mainly have a pronociceptive effect (1;15). Interestingly, the manipulation of the female SH levels in rats and mice (gonadectomy, SH replacement or EST receptors Ko) specifically affect an endogenous inhibitory phase during the formalin test (16;17;39).

The human literature reveals different results, where a high level of SH will generally have an antinociceptive effect (6;36). Moreover, it was previously demonstrated that SH can modulate central endogenous opioids neurotransmission in women (38). These results are supported by animal research where the use of opioids antagonists will block the inhibitory phase of the formalin test in females but not in males (18). However, the hormonal influence on pain perception is much more complex than the effect of one SH. It is more likely to be dependent upon the ratio of the different SH, the chronobiology and the degree of exposure to the various SH.

Some studies found that tonic pain perception varies throughout the menstrual cycle (11;40). Considering that these studies were done in women with a regular menstrual

cycle (where SH vary throughout a ± 28 day period), one question remains: what happens to pain perception as women reach menopause and SH levels significantly decrease?

Menopause, as defined by the absence of menses for greater than 12 months, usually occurs when women reach about 50 years old and results in significant changes in SH levels (decrease in PRO/EST, increase in luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH)). Menopause is mostly associated with SH changes, but also with aging, which is an important factor influencing pain perception. As we age, we generally tend to suffer from more pain related pathologies and also have significant changes in pain perception including endogenous pain modulation mechanisms (20;30). Hence, in postmenopausal women, the changes in pain perception could be due to the alteration in SH and/or aging. Furthermore, psychosocial variables, such as anxiety, pain catastrophizing, stress and gender role could also contribute to difference in pain perception between postmenopausal women (PMW) and women with a regular menstrual cycle (RMW). These variable have been shown to influence pain perception (26;35;47).

We found no previous studies that examined pain perception in PMW compared to RMW. Fillingim and Edwards [16] studied the effect of hormonal replacement therapy on PMW and found that women taking HRT had lower pain threshold than PMW not taking hormonal replacement therapy. Although their results conflict with what is usually found in young healthy women, they do seem to indicate that SH influence pain perception in an older population (10).

Furthermore, we found no previous research regarding the effect of aging on pain perception done in regards to young PMW.

In this study, we used a cross-sectional design to examine pain perception in young PMW in relation to their SH levels. Therefore, the main goal of this study is not to verify the interaction between aging and SH but rather to examine pain related events in regards to menopause. More precisely, we want to control for SH and verify the effect of age on pain perception, which to our knowledge has never been done and has significant clinical relevance for a large portion of the population.

2. METHODS:

2.1 Participants:

After approval from the hospital ethics review board, we collected data from 20 PMW (mean age: 54 ± 5.5 years; range = 49-62 years) and 32 RMW (mean age: 34.3 ± 7.5 y.o.). A regular menstrual cycle was defined as varying from 26 to 30 days in length. This criterion was confirmed by looking at the length of the menstrual cycle in the month before and after testing (obtained from self-report). The average length was 28.4 ± 0.8 days. Subjects were recruited via local publicity and were all French speaking community-dwelling individuals. The entire experimental procedures took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada. None of the RMW were suffering from any known diseases, self-reported hypo/hypertension, or were taking pain medication. Out of the 32 RMW, 10 were taking oral contraceptive (OC) (monophasic, <25 mg of estradiol). It was previously demonstrated that these types of OC have no effect on pain perception (29). In the PMW, two subjects were taking hormonal replacement therapy (combined EST and PRO) for

moderate menopause symptoms relief. They were included in the study since their HRT dose was minimal. Indeed, the latest recommendation of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) recommended that HRT should be prescribed at the lowest effective dose (42). PMW were included if they met the SOGC criteria (absence of menses during the past 12 months). RMW were excluded if they were taking tricyclic or fourth generation OC like cyproterone acetate (Diane 35©) and ethinylestradiol – drospirenone (Yasmin©). Brief initial phone interviews allowed for the screening of potential subjects and scheduling them for testing. On the day of testing, subjects were asked to refrain from smoking (only four RMW and three PMW reported as smokers) and/or drinking coffee one hour before testing. All subjects received a 40\$ compensation for their participation in the study.

2.2 Experimental design:

All RMW were tested during days 1-3 of their menstrual cycle while PMW were tested at their convenience. The 1st day of menses was considered as day 1 of the menstrual cycle which was obtained by self-report and confirmed by blood sampling (low PRO, low EST and low LH). We choose this period since SH levels are at their lowest during menses. This enabled us to compare pain perception while SH levels of both groups were comparable. Blood samples, measuring *17β-Estradiol*, PRO, FSH, LH and testosterone, were taken prior to each visit by a qualified registered nurse.

2.3 Pain procedures:

All subjects received the experimental procedures in the same order (experimental heat pain – cold pressure conditioning stimulus – experimental heat pain).

2.3.1 Apparatus:

The experimental heat pain was induced by a 9 cm² thermode (TSA II, NeuroSensory Analyser, Medoc Instruments). During this stimulus, pain perception was assessed with a computerized visual analogue scale (COVAS) linked to the thermode which was graduated from 0 (absolutely no pain) to 100 (worst pain imaginable). This allowed us to measure pain threshold (PTh), as measured by the temperature of the thermode at which subjects reported initial pain sensation (VAS score: 1/100), pain tolerance (PTol), as measured by the maximal thermode temperature subjects could tolerate (VAS score: 100/100), and mean pain intensity of the noxious tonic stimulus. The conditioning stimulus was induced by a cold pressor test (CPT) which consisted in the immersion of the right arm (up to the elbow) in circulating cold water maintained at 12°C. During the CPT, pain intensity was obtained from the subject using a numerical pain rating scale (NPR) also rated from 0 to 100.

2.3.2 Pre-test:

A pre-test was done in order to let the subjects practice with the COVAS and to determine the temperature which would be used during the thermode test. The pre-test was performed with the thermode applied in the palm of the right hand. To allow familiarization, subjects were advised that the thermode temperature would gradually increase from 32°C to a maximum of 51°C (rising rate = 0.3°C/second). This procedure was repeated two times during which the subjects reported verbally at which point they

actually began feeling pain (PTh) as well as PTol. On the third test, the thermode was moved to the volar aspect of the right forearm. Subjects were given the COVAS and advised that they would have to start moving the cursor towards to right (towards the “100” mark) when they started to feel pain (PTh) and that the cursor had to be at the extreme right (at the “100” mark) when pain was intolerable (PTol) (44). This procedure was repeated until the subject’s pain reports were consistent between trials. The temperature used during the tonic experimental heat pain test was determined by selecting at which temperature the subject had rated the pain intensity at 50/100 with the COVAS during the pre-test.

2.3.3 Tonic experimental heat pain stimulus:

The tonic heat pain test was performed with the application of the thermode at a constant temperature applied at the anterior (volar) aspect of the left forearm for two minutes (34). Before the procedure, subjects were told that the thermode temperature could rise, remain stable or decrease and that they would have to evaluate their pain with the COVAS throughout the test. In fact, after a constant rise ($0.3^{\circ}\text{C}/\text{second}$) from the baseline (32°C) to the predetermined temperature, the thermode’s temperature remained constant throughout the 120 seconds (ramp and hold). All subjects were blinded to the temperature used and to the hypothesis of the study. During this tonic heat pain test, two observable events occur (21;33). The first nociceptive event is characterized by a sharp but brief increase in pain intensity. This peak in pain intensity occurs once the thermode has reached its fixed temperature and lasts approximately 15 seconds. It was labelled “**peak pain**” because it is during this period that heat sensitive A-delta fibre nociceptors display

peak neuronal activity following constant stimulation at suprathreshold levels (45). Peak pain has previously been described by Jensen and Petersen [23] using a similar design. The second observable event is the rise in pain intensity which occurs during the last minute of stimulation. Since this increase in pain ratings occurs while the temperature is fixed, it clearly describes a **temporal summation** phenomenon (see Figure 2) which is known to depend on the summation of nociceptive inputs from primary afferent C-fibres. Granot et al. (2006) also observed temporal summation effects using similar tonic heat stimulations. Previous research in our laboratory has shown that pain perception scores increase progressively during this tonic heat test, even if the temperature remains constant.

2.3.4 Activation of diffuse noxious inhibitory control:

The conditioning stimulus (to induce DNIC) was applied to the opposite arm using the 12°C CPT. Pain perception ratings were measured every 15 seconds during the test. If a subject removed his arm before the end of the 2 minutes, a pain intensity score of 100/100 was given (28;31). The CPT enabled us to activate DNIC and was also used as a different form of tonic pain over a larger surface.

2.3.5 Assessment of DNIC's pain modulation (analgesia):

In order to measure the analgesic effect of the DNIC activated by the CPT, the experimental heat pain procedure was performed immediately after the immersion test using the same parameters. The amount of pain modulation produced by the CPT (DNIC's efficacy) was done by calculating the difference in pain score between tonic

experimental heat pain done before and after the CPT. A negative score indicated a reduction in pain perception and therefore analgesia.

2.4 Psychosocial questionnaires:

For both group, depression, anxiety (state anxiety), catastrophizing, stress (during the past 18 months) and gender role inventory were measured using the French version of the Beck Depression Index (5), the State Trait Anxiety Inventory (19), the Pain Catastrophizing Scale (41), the Holmes & Rahe scale (25) and the Bem Sex Role Inventory respectively (3). Subjects completed the questionnaires prior to testing, except for state anxiety, which was assessed immediately after the pre-test. Catastrophizing was assessed in reference to a previous pain event. We collected data regarding these psychosocial factors since they can have a potential influence on pain perception. Therefore, if we found a significant difference in pain perception between PMW and RMW, we could then statistically control for these potential confounders and assume that the alleged difference is due to age.

2.5 Statistical analysis:

Descriptive statistics are presented as means and standard deviations (SD) in the text and as mean and standard error in the figures. Group comparisons regarding pain perception measures were done using a Student t-test. To assess the presence of DNIC analgesia, a Student t-test was used where we compared the average pain score between the first and second experimental heat pain test (thermode procedure). Afterwards, we compared between both groups the difference score (mean pain after minus mean pain before)

which also allowed us to quantify DNIC analgesia. To confirm the presence of temporal summation, we used a t-test comparing the first and the last pain rating during the last minute of the thermal stimulation with the thermode at a constant temperature (T_{60} versus T_{120}). Then, temporal summation was quantified by calculating the mean difference score between the first and the last pain rating (pain rating at T_{120} minus T_{60}) (44). This enabled us to obtain a delta score which was compared between both groups. Peak pain was calculated by obtaining the mean pain score during this period (first 15 seconds of constant temperature stimulation). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3.0 RESULTS:

3.1 Subjects:

Ten of the PMW reported having low back pain, but none were taking prescribed medication for this “painful” condition as only three of them reported taking ibuprophen/acetaminophen prn; their mean low back pain intensity was 4/10 (VAS score). Descriptive results as well as measures obtained from the depression, trait anxiety, catastrophizing, stress and gender role are presented in table 1. Although PMW had higher body mass index than RMW, it was on average within the normal range (normal range = 20 to 25). PMW had significantly higher catastrophizing, but were within the 50th percentile (moderate) while the RMW were within the 33rd percentile (low to moderate) (41). Also, the Gender Role inventory score was higher in the PMW group, but the mean score of both groups fell within the “androgynous” category, indicating similar gender role across both groups. Moreover, even if PMW had higher depression

score, the mean was below 10, which is considered within normal limits for this test (2). Finally, BMI differed for older and younger women, and this was not controlled in any of the analyses.

Table 1: Subject's characteristics (descriptive results)

Variable	PMW (n=20) (mean ± SD)	RMW (n=32) (mean ± SD)	p-value
Age (years old)	54 ± 5.5	34.4 ± 7.8	<0.001
Smoker	4	3	NS
Body mass index	25.8 ± 7.2	22.03 ± 4.0	0.01
Right hand dominance (%)	100%	90%	
Resting blood pressure	123 / 78 (15.7) (10.2)	111 / 71 (11.7) (9.4)	NS
Stress (past 12 months)	194 ± 151	136 ± 106	0.15
Anxiety trait	36.8 ± 7.1	33.7 ± 7.3	0.73
Pain catastrophizing	20.9 ± 10.7	13.3 ± 8.5	0.006
Gender role raw score	-16.6 ± 12.8	-9.5 ± 10.98	0.03
Depression	9.5 ± 8.4	5.03 ± 0.5	0.007

3.2 Sex hormones levels:

The mean values for each sex hormone are illustrated in Table 2. All subjects had within normal levels of sex hormones for each phase according to the reference values obtained from the biochemistry laboratory at the *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke* (<http://lab.chus.qc.ca/>). Sex hormones were comparable for both groups, except for FSH and LH which were higher in the PMW group (which is a normal endocrine manifestation of menopause)

Table 2: Sex hormones dosage by group

	Sex hormones: mean \pm SD (reference values)			p-value*
	RMW	PMW Excluding women taking HRT (n=18)	All PMW n=20	
Testosterone (picomol/L)	1.15 \pm 0.62 (0,7 – 2.8)	1.12 \pm 0.57 (0,7 – 2.8)	1.1 \pm 0.55 (0,7 – 2.8)	0.77
Progesterone (nmol/L)	4.0 \pm 4.1 (0,5 – 4,5)	2.51 \pm 1.95 (0 – 2.3)	7.96 \pm 17.6 (0 – 2.3)	0.22
Estradiol (picomol/L)	151 \pm 161 (69 – 905)	97.8 \pm 66.0 (0 - 163)	125.9 \pm 141.2 (0 - 163)	0.56
FSH (IU/L)	6.15 \pm 4.1 (1,5 – 7,6)	77.6 \pm 36.4 (23 - 116)	72.8 \pm 37.7 (23 - 116)	<0.0001
LH (IU/L)	3.71 \pm 1.19 (0,5 – 9,8)	40 \pm 19.6 (15 - 54)	37.9 \pm 19.8 (15 - 54)	<0.0001

*= RMW vs all PMW

3.3 Pain perception

3.3.1 Heat pain threshold and heat pain tolerance:

Heat PTh and PTol, as measured by the thermode temperature ($^{\circ}$ C) at which a subject reports the onset of pain or tolerance were similar for both groups ($p=0.46$ and 0.29 respectively). However, when the variable time (seconds) was used to determine the PTh, more time elapsed before the PMW reported the onset of pain (42.8 ± 7.6 seconds versus 36.3 ± 13.2 seconds) ($p=0.05$), indicating a higher PTh for PMW (see table 3). Furthermore, we found a significant correlation ($r=0.31$; $p=0.02$) between age and PTh (seconds). No significant correlations were found for PTol, mean CPT pain intensity and PTh (temperature). This indicates that only PTh increases with age.

3.3.2 Tonic pain perception

PMW reported significantly more pain during the CPT, where the mean pain intensity was 73.99 ± 24.5 compared to 53.82 ± 23.3 for the RMW. Since the CPT procedure elicits

a strong affective response and that PMW had significantly higher catastrophizing scores, we did a one-way ANCOVA (PMW vs RMW) on mean CPT pain with catastrophizing score as a covariable. CPT pain intensity was similar after controlling for the effect of catastrophisation (corrected model was not significant, $p=0.07$) which partly explains why PMW reported greater pain during the CPT. During the thermode procedure, no statistically significant difference in pain ratings between both groups was found, where the mean intensity for the 120 seconds period was 61.3 ± 22.1 for the PMW and 69.4 ± 17.8 for the RMW ($p=0.14$). This was expected since pain intensity was individually adjusted to a VAS of 50/100. Furthermore, the thermode temperature used to evoke a 50/100 pain score was similar for both groups ($p=0.18$).

3.3.3 Peak pain and temporal summation:

3.3.3.2 Peak pain period: The RMW reported significantly higher mean pain intensity during the peak pain period (first 15 seconds of constant stimulation) compared to the PMW (70.6 ± 15.3 versus 57.1 ± 24.6 , $p = 0.017$) (see Figure 1).

3.3.3.3 Temporal summation: Temporal summation did occur during the tonic heat pain test for both group, where pain intensity at T_{120} was significantly higher than at T_{60} (all $p's < 0.05$). Furthermore, comparison of the delta score (T_{120} minus T_{60}) obtained for each group was also similar ($p=0.39$), indicating that both groups had comparable TS during the tonic heat pain procedure. Finally, pain ratings at the last point in time (T_{120}) were not significantly different from each other ($p = 0.38$) (see Figure 1).

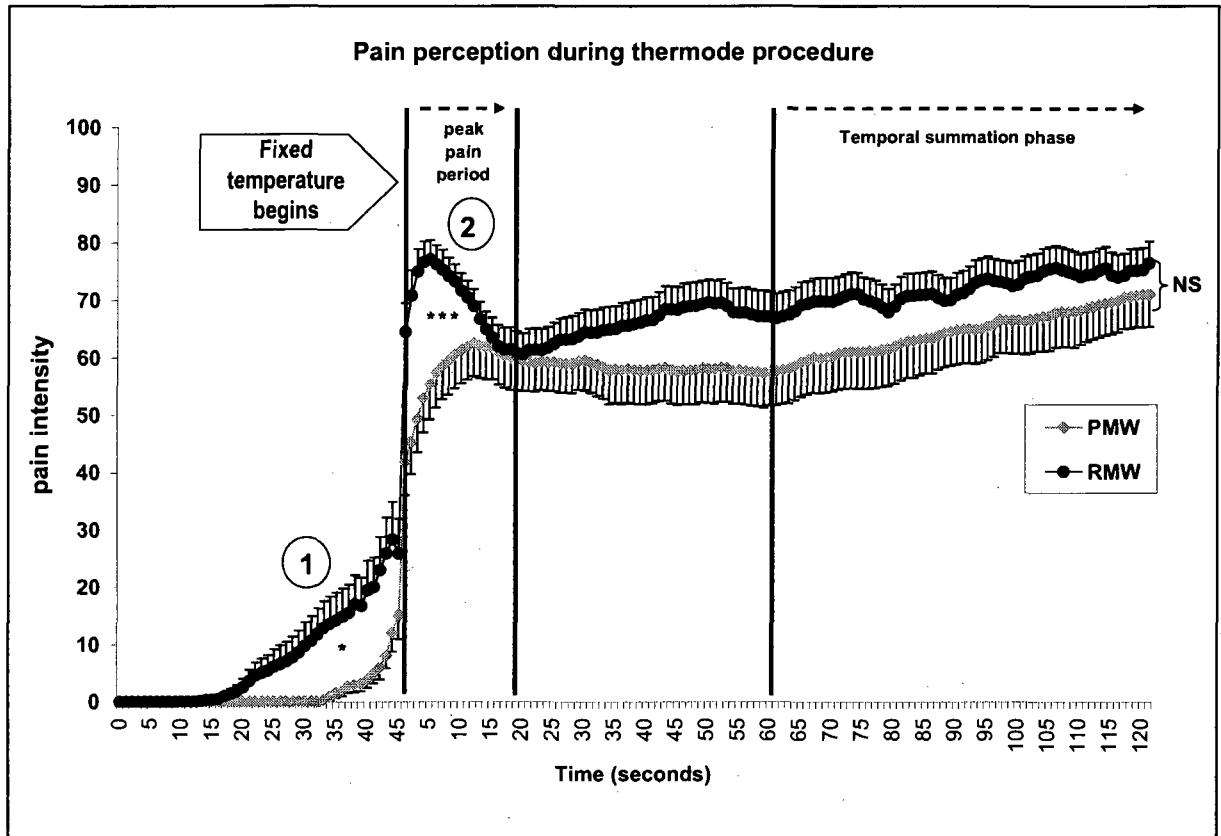


Figure 1: Average tonic heat pain intensity for all subjects during the “before” session (mean±SE). The thermode temperature gradually rose during the first ±50 seconds and remained constant thereafter. We clearly denote that the PMW group takes a longer time period to report initial pain (1) and that the RMW have a much higher peak pain than the PMW (2). Finally, the temporal summation phase (last minute of stimulation) was similar for both groups.

3.3.4 DNIC analgesic effect on tonic heat pain:

Mean pain ratings were significantly lower during the thermode procedure following the CPT compared to the first tonic heat pain for both group. This indicates similar DNIC analgesia for both RMW and PMW (see figure 2). This was also confirmed when comparing the delta scores (mean difference in heat pain perception before and after the CPT), which were similar for both groups ($p=0.99$). All group comparisons done in the

sections above were also done with ANOVAs and same results were observed. Detailed results for the above sections (section 3.2) are presented in Table 3.

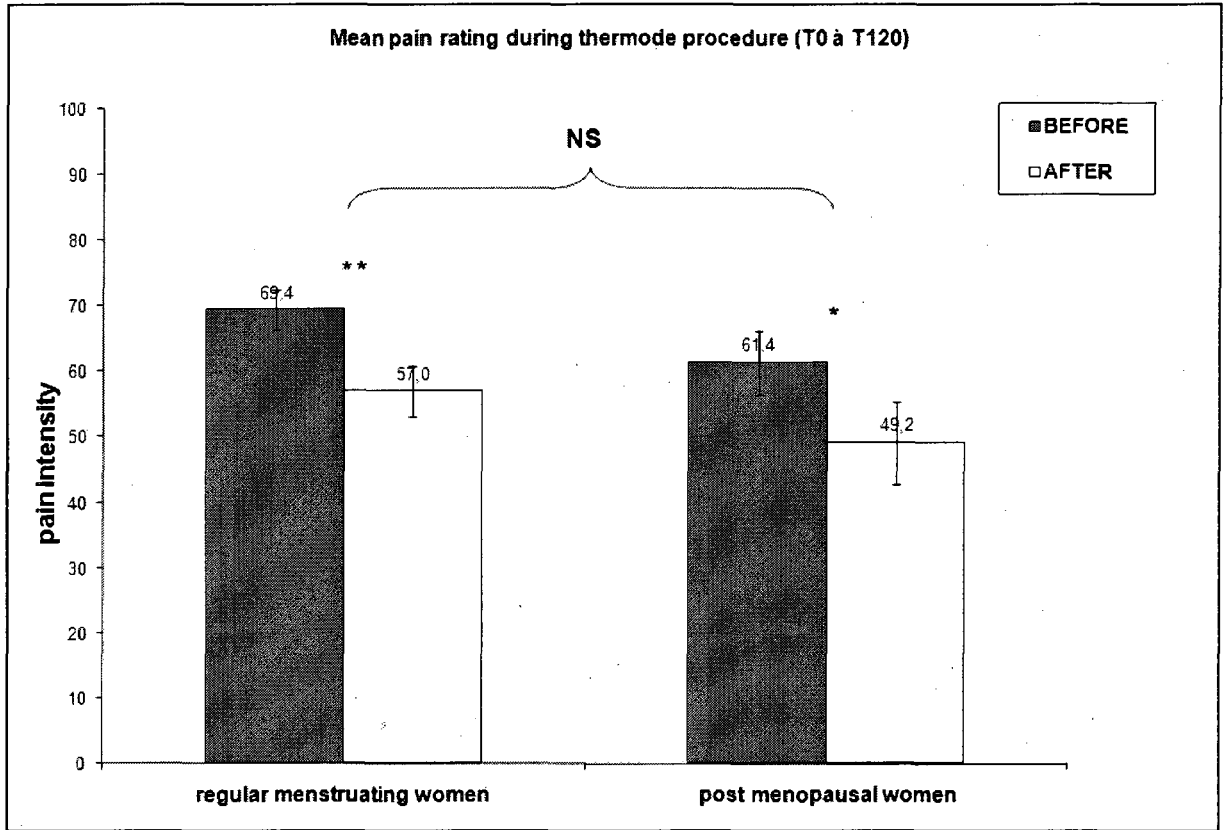


Figure 2: Mean thermode pain ratings were significantly rated lower after the CPT. Both groups exhibited similar decrease in pain intensity following the CPT indicating comparable DNIC analgesia

Table 3: Group comparison of each pain measure (mean value \pm standard deviation)

Variable	PMW (n=20) (mean \pm SD)	RMW (n=32) (mean \pm SD)	p-value
Pain threshold ($^{\circ}$ C)	43.17 \pm 3.38	42.5 \pm 3.01	0.46
Pain threshold (seconds)	42.8 \pm 7.66	36.35 \pm 13.2	0.05
Pain tolerance	46.43 \pm 2.63	47.07 \pm 1.77	0.29
Fixed thermode temperature ($^{\circ}$ C)	45.7 \pm 2.2	46.3 \pm 1.0	0.18
Peak pain (mean T ₀ to T ₁₅)	57.08 \pm 24.6	70.6 \pm 15.3	0.018
Last pain score (T ₁₂₀)	70.9 \pm 25.0	76.46 \pm 19.76	0.38
Thermode procedure (before CPT) (mean T ₀ to T ₁₂₀)	61.3 \pm 22.1	69.4 \pm 17.08	0.14
Thermode procedure (after CPT) (mean T ₀ to T ₁₂₀)	49.1 \pm 28.1	57.0 \pm 21.6	0.26
CPT mean pain intensity	73.9 \pm 24.5	53.8 \pm 23.4	0.004
TS delta score	13.35 \pm 16.6	9.57 \pm 14.5	0.39
DNIC delta score (T ₁₂₀ minus T ₆₀)	-12.2 \pm 27.8	-12.4 \pm 15.24	0.99

3.4 Correlation between sex hormones levels and pain measures.

3.4.1 Hormonal Levels:

We did not find any significant correlation between SH levels (PRO, EST, FSH and LH) and pain perception (PTh, PTol, peak pain, mean CPT pain, mean thermode pain).

4. Discussion:

In this study, we examined if menopause induces changes in nociception. Since previous research indicates that SH influence pain (12:36), we decided to control this factor by comparing our young PMW group to a group of RMW during their menstrual phase, phase where SH levels are at their lowest. Blood sampling enabled us to assure that both groups had comparable SH levels, which was found for the two main female SH, PRO and EST.

The results regarding tonic painful procedures suggest that PMW have comparable C-fibres nociceptive activity, but changes in their A δ fibres activity. We found that PMW exhibited comparable temporal summation and PTol compare to RMW, two nociceptive events mostly related to C-fibres (22). Furthermore, endogenous pain inhibitory mechanisms, more precisely diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) were also equivalent between both groups. Previous literature reported changes in DNIC with age (7;8). However, their samples were significantly older than our population of PMW. Furthermore, they compared their “older” group to a group of young males and females without controlling for women’s menstrual cycle phase, which is known to affect DNIC’s efficacy (43). A recent study done in our laboratories reported a decrease in DNIC’s efficacy after the age of 45 (30). However, a different experimental design was used and we did not control for women’s SH level or the menstrual cycle phase, which could partly explain the different results. Furthermore, although the PMW and RMW shown comparable DNIC analgesia, PMW reported more pain during the conditioning stimuli and yet had similar DNIC analgesia. This could suppose that if the PMW would have had less pain during the conditioning stimulus, their DNIC analgesia could have been lower. However, on a statistical basis, we did not observed any significant interaction between the delta score and CPT pain intensity used as a covariable ($p=0.60$). This observation strongly suggests that DNIC analgesia is comparable between both groups. Consequently, we think that our group of PMW were probably not old enough (oldest = 62 y.o.) to allow us to observe any age difference in DNIC. Furthermore, our sample size was relatively small.

Although PMW reported greater pain ratings during the CPT, this seems to have been modulated by catastrophizing. PMW had significantly higher pain catastrophizing score than RMW. Indeed, high catastrophizing score is correlated with greater pain intensity ratings (47). These results are in agreement with a study reporting that the difference in osteoarthritis pain between a group of men, PMW receiving hormones replacement and PMW without hormones replacement were explained by pain coping strategies rather than sex hormones levels (13). However, there is still a trend indicating that PMW perceived the CPT more painful than the RMW since there was no correlation between pain catastrophizing and CPT pain intensity for both PMW and RMW.

The main finding of this study is that PMW show an absence of peak pain and delayed PTh during the thermode procedure. Since SH were controlled, this indicates an effect of age on nociceptive activity. More explicitly, we think that these changes in pain perception derive from a decreased function of the A δ -fibres. Indeed, we and others have previously shown that the peak pain phase is always present during the thermode procedure; this was previously demonstrated in young and mid-aged adults (27;33). As clearly shown in figure 2, PMW take significantly more time to reach their PTh and do not display the typical “rise and fall” in pain perception observed during the peak pain period. This difference in PTh is not related to the rising rate of the thermode (both groups started at 32°C with a rising rate of 0.3°C/sec) nor to the thermode temperature used during the constant stimulation period (both groups had comparable temperature). Therefore, a factor most likely related to age would explain these findings. Although a literature review concluded that there were no age-related changes in PTh or PTol (24),

others previously demonstrated that aging produces an impairment in myelinated nociceptive fibres (ie: A δ fibres) (4), that the PTh does increase with age (20) and that C fibres activity remains intact with aging (32). Most importantly, Chakour et al. (1996) demonstrated a differential age-related change in A δ versus C-fibres pain perception. By blocking A δ fibres function in a group of young (20-40 years) and older subjects (> 65years), they found that both groups had comparable C-fibres function, but that the thermal PTh was affected only in the younger group, suggesting a decreased function of A δ -fibres in the older subjects. This findings closely relate to our study since the peak pain period during the thermode test is most likely explained by A δ fibre activity (45). To our knowledge, these results and the other studies mentioned above are the only existing evidence reporting such changes in nociception and ageing (14).

These results have important clinical implications. First, it shows that our thermode procedure could be a helpful tool to use in quantitative sensory testing, especially to determine the integrity of both A δ and C-fibres. Moreover, since our test seems to have the ability to discriminate A δ and C-fibres activity, it could serve as an objective criterion to measure the severity of pain related disorders, such as neuropathic pain.

On the other hand, this study has several limitations and confounding factors. We purposely choose to compare our PMW to RMW during their menstrual cycle. During this period, both groups have similar levels of EST and PRO. However, it is also during the menstrual phase that women report more painful symptoms, like dysmenorrhoea (46) which may alter sensory responses. Furthermore, PMW had higher BMI which could be

a potential confounding. The other limit of the study relates to the fact LH and FSH levels were higher in the PMW group. It is then impossible to know if the observed effects are due to LH or FSH. However, it is impossible to control for these two specific SH. As mentioned in the introduction, the higher level of LH and FSH is a natural manifestation of menopause. Moreover, previous studies regarding pain perception and sex hormones did not find any effects of these two SH on pain perception. The other aspect is in regard to the relatively small sample size of our PMW group, which only allows us to detect relatively large effects. Finally, the fact that 10 PMW reported low back pain could be a potential confounding factor which might explain why PMW perceived more pain during the CPT and had higher pain catastrophizing. However, we feel that this issue does not affect the internal validity of the results and is more likely to increase the external validity since the prevalence of painful conditions (like low back pain) usually increase with age (20).

The age effects we observed are probably not limited to women, but on a biological perspective, should also apply to men. However, since we don't have a control group of men, it would be hazardous to imply that the external validity of our results apply to men. More research is needed to answer this question.

In conclusion, age and not SH seems to be responsible for changes in tonic pain perception. The absence of the peak pain in PMW was probably due to a reduction of the myelinated A-delta fibres which occurs with age. Interestingly, these changes in pain perception occur as soon as 50 years old, which is congruent with recent literature (30).

These pain-related changes in postmenopausal women clearly demonstrate the importance of studying nociception and endogenous pain modulation in this population.

Acknowledgments:

This study was financially supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), le *Fond de recherche en santé du Québec* (FRSQ) and by *l'Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité au travail* (IRSST).

Reference list:

- (1) Aloisi AM, Craft RM, Marchand S. The effects of Gonadal Hormones on Pain. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006.
- (2) Beck AT. Depression inventory. Philadelphia: Center for cognitive therapy; 1978.
- (3) Bem SL. The measurement of psychological androgyny. *J Consult Clin Psychol* 1974 Apr;42(2):155-62.
- (4) Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 1996 Jan;64(1):143-52.
- (5) Chibnall JT, Tait RC. The short form of the Beck Depression Inventory: validity issues with chronic pain patients. *Clin J Pain* 1994 Dec;10(4):261-6.
- (6) Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007 Oct 19.

(7) Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2001 Dec;2(6):307-17.

(8) Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 2003 Jan;101(1-2):155-65.

(9) Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000;4(1):24-30.

(10) Fillingim RB, Edwards RR. The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain* 2001 May;92(1-2):229-34.

(11) Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, Light KC, Harris MB, Sheps DS, et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1997 Sep;59(5):512-20.

(12) Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000 Jun;24(4):485-501.

(13) France CR, Keefe FJ, Emery CF, Affleck G, France JL, Waters S, et al. Laboratory pain perception and clinical pain in post-menopausal women and age-matched men with osteoarthritis: relationship to pain coping and hormonal status. *Pain* 2004 Dec;112(3):274-81.

(14) Gagliese L, Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon SB, Kolzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier; 2006. p. 1169-79.

(15) Gaumont I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2005 Jul 7;1052(1):105-11.

(16) Gaumont I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2005 Jul 7;1052(1):105-11.

(17) Gaumont I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. *Neurosci* 2007 Apr 25;146(1):366-74.

(18) Gaumont I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. *Neurosci* 2007 Apr 25;146(1):366-74.

(19) Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 25[559], 578. 1993.

(20) Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004 Jul;20(4):227-39.

(21) Goffaux P, redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects. *Pain* 2007 Jan 8;130(1-2):137-43.

(22) Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yarnitsky D. Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 2006 Jun;122(3):295-305.

- (23) Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain* 2007 Oct 24.
- (24) Harkins SW. Geriatric pain. Pain perceptions in the old. *Clin Geriatr Med* 1996 Aug;12(3):435-59.
- (25) Holmes.T., Rahe R. Holmes-Rahe life changes scale. *Journal of Psychosomatic Research.* 11, 213-218. 1967.
- (26) Imbe H, Iwai-Liao Y, Senba E. Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. *Front Biosci* 2006;11:2179-92.
- (27) Jensen MT, Petersen KL. Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers. *J Pain* 2006 Mar;7(3):211-7.
- (28) Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005 Mar;114(1-2):295-302.
- (29) Koltyn KF, Landis JA, Dannecker EA. Influence of oral contraceptive use on pain perception and blood pressure. *Health Care Women Int* 2003 Mar;24(3):221-9.
- (30) Lariviere M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 2007 Jul;23(6):506-10.
- (31) Marchand S, Arsenault P. Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. *Physiol Behav* 2002 Jun 1;76(2):251-6.

- (32) Parkhouse N, Le Quesne PM. Quantitative objective assessment of peripheral nociceptive C fibre function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Jan;51(1):28-34.
- (33) Potvin S, Stip E, Tempier A, Pampoulova T, Bentaleb LA, Lalonde P, et al. Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res*. In press 2007.
- (34) redmond WJ, Goffaux P, Potvin S, Marchand S. Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain. *Curr Med Res Opin* 2008 Feb 22.
- (35) Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000 Jan;84(1):65-75.
- (36) Riley JL, III, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999 Jun;81(3):225-35.
- (37) Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001 Mar;17(1):20-4.
- (38) Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006 May 24;26(21):5777-85.
- (39) Spooner MF, Robichaud P, Carrier JC, Marchand S. Endogenous pain modulation during the formalin test in estrogen receptor beta knockout mice. *Neurosci* 2007 Sep 21;150:675-80.

- (40) Straneva PA, Maixner W, Light KC, Pedersen CA, Costello NL, Girdler SS. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol* 2002 Jul;21(4):358-67.
- (41) Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* 7[4], 524-532. 1995.
- (42) The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2006;171:s7-s10.
- (43) Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Sex Hormones Modulate Endogenous Pain Inhibition but not Pain Perception During the Menstrual Cycle in Healthy Women. *Pain* 2008;(Submitted).
- (44) Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 2008 Sep 16;1230:73-9.
- (45) Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 1995 Mar 15;483 (Pt 3):747-58.
- (46) Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996 May;65(2-3):123-67.
- (47) Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D. Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res* 2007 Nov 21.

CHAPITRE VIII : DISCUSSION

L'objectif général de ce projet de recherche était de déterminer si la perception de la douleur expérimentale (incluant les mécanismes excitateurs et inhibiteurs) ainsi que la réponse autonome à la douleur sont influencées par les variations hormonales engendrées par le CM chez des femmes saines. Malgré le fait que la grande majorité des études chez les animaux ayant manipulé les HS aient identifié que la douleur varie en fonction du niveau d'HS, et bien qu'une majorité d'études effectuées chez l'humain aient également identifié une modulation significative de la perception de la douleur expérimentale en fonction du CM, nous n'avons pas observé de modulation des mécanismes excitateurs de douleur par les HS.

Nous avons également observé des résultats similaires en analysant des réponses autonomes à la douleur expérimentale, mesurées par le biais de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de l'analyse de la variabilité cardiaque. Bien que notre étude soit la première à examiner la relation douleur – SNA en relation avec le niveau d'HS pendant le CM, les résultats obtenus nous laissent croire que la réponse physiologique à la douleur expérimentale n'est pas influencée par les variations hormonales qu'engendre le CM.

Nous avons cependant identifié que les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur sont modulés par les variations hormonales induites par le CM. Au meilleur de nos connaissances, aucune étude n'avait été publiée à cet effet. Nos résultats confirment ainsi

que les variations hormonales engendrées par le CM influencent la douleur par le biais des mécanismes inhibiteurs.

Dans l'introduction de cette thèse, nous avons mis en évidence un potentiel biais de publication envers les études ayant des résultats qui démontrent des variations de la douleur durant le CM. Plus précisément, la majorité des articles recensés avant 2004 et retrouvés dans la méta-analyse de Rilley et al. (1999) rapportaient que la douleur expérimentale variait en fonction du CM. Cependant, un vent contraire s'est par la suite installé, où les études subséquentes n'ont pas mis en évidence cette variation observée de façon quasi systématique. Ce revirement dans les résultats est-il dû à une utilisation de devis intra-sujet (réduisant l'erreur de type I), à une plus grande puissance statistique, ou à un biais de publication des études antécédentes ? La question est légitime, mais il est difficile d'y répondre objectivement. Le but de cette argumentation n'est pas de confirmer ou d'infirmer un biais de publication. Nos résultats vont dans le même sens que les six dernières publications à ce sujet et tout semble indiquer que l'effet (potentiel) des HS sur la douleur expérimentale n'est pas assez puissant pour modifier la perception de la douleur expérimentale. Le principal élément qui nous démarque des autres études est relié au fait d'avoir mesuré l'efficacité des systèmes inhibiteurs et d'avoir constaté que ce mécanisme est sensible aux variations hormonales qu'engendre le CM. Cet effet du CM sur l'efficacité des mécanismes inhibiteurs pourrait ainsi nous permettre de comprendre le paradigme observé entre la douleur expérimentale et la douleur clinique : d'un côté, la plus récente littérature ne rapporte aucun effet des HS sur perception de la douleur expérimentale tandis qu'on observe une plus forte prévalence de problèmes

douloureux (douleur clinique) chez les femmes. Tout laisse croire que la plus faible efficacité des mécanismes inhibiteurs ne soit pas assez marquée pour affecter de façon significative une douleur expérimentale relativement brève comparativement à une douleur clinique persistante.

8.1 Importance d'une méthodologie éprouvée

Le chapitre IV illustre le processus de validation de notre méthodologie (procédures expérimentales). Cette méthode, simple et rapide, développée dans nos laboratoires nous permet de mesurer plusieurs aspects de la nociception en un seul test. Ces procédures expérimentales sont maintenant utilisées abondamment dans le laboratoire et ont permis la publication de résultats de recherche novateurs sur les cannabinoïdes et sur la schizophrénie par des étudiants du groupe de recherche (Potvin et al., 2007; Redmond et al., 2008). Le principal atout de cette méthode (décrite dans l'article du chapitre IV) est de nous permettre d'étudier la sommation temporelle (ST) et l'efficacité analgésique des CIDN – soit à la fois des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur. Comme ces deux variables sont de bons prédicteurs de chronicité, le design expérimental que notre équipe de recherche a développé et utilisé a une pertinence clinique. La ST est un indicateur de sensibilisation centrale et on sait qu'une augmentation de la ST est l'une des caractéristiques de la fibromyalgie (Staud et al., 2001) et du syndrome temporo-mandibulaire (Sarhani et al., 2007). Cette mesure nous est donc utile tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental afin d'étudier et de définir la nociception chez différentes populations et ainsi contribuer au diagnostic et la caractérisation de problèmes douloureux chroniques. Quant aux CIDN, un des mécanismes endogènes de contrôle de

la douleur, ceux-ci sont déficitaires dans quelques pathologies douloureuses chroniques dont la FM (Julien et al., 2005; Staud et al., 2003) et surtout, ils s'avèrent un bon prédicteur de douleur chronique ; on sait que les personnes ayant un CIDN déficitaire seraient plus à risque de développer de la douleur chronique (Edwards, 2005).

Une étude récemment publiée supporte notre protocole expérimental quant à la façon de quantifier les CIDN (Granot et al., 2008). Granot et al. ont utilisé une stimulation thermique de 30 secondes à l'aide d'une thermode. Par la suite, les chercheurs activent les CIDN par l'entremise d'une immersion du bras dans l'eau chaude ou dans l'eau froide. Après cette étape, ils refont la stimulation thermique en utilisant les mêmes paramètres que la première fois. En calculant la différence d'intensité de douleur entre la stimulation avant et après l'immersion, ils ont démontré la présence d'analgésie endogène. Plus pertinemment, ceux-ci ont démontré une analgésie comparable en utilisant un stimulus conditionnant douloureux chaud ou froid, démontrant ainsi que l'analgésie induite par les CIDN est indépendante du type de modalité, pourvu que celui-ci soit nociceptif. De plus, en utilisant un protocole comparable, nous avons démontré que plus le stimulus conditionnant est intense (température du bain d'eau froide), plus l'analgésie induite par les CIDN est puissante (plus d'analgésie à 7°C vs 12°C) (Tousignant-Laflamme et al., 2008).

8.2 Le rôle des HS dans la perception de la douleur

Le chapitre V (article soumis à la revue *Pain*), répond à notre objectif principal de recherche qui était de déterminer si la variation des HS au cours du CM modulait la

perception de la douleur expérimentale. Les résultats obtenus nous démontrent que la variation hormonale engendrée par le CM n'affecte pas la perception de la douleur expérimentale proprement dit, mais seulement les mécanismes inhibiteurs, ceux-ci ayant un effet analgésique plus prononcé lors de la phase ovulatoire. Les résultats répondent donc de façon positive à notre hypothèse de recherche. Comme nous l'avions déduit par la revue de littérature, l'efficacité des CIDN est significativement plus prononcée au cours de la phase ovulatoire, période au cours de laquelle l'EST est élevée et la PRO est basse. Cependant, tel n'est pas le cas pour les autres mesures de douleur (mécanismes excitateurs) qui ne varient pas en fonction du CM.

La plus récente étude chez les animaux en lien avec notre méthodologie arrive à des conclusions similaires (Sanoja & Cervero, 2008). Sanoja & Cervero n'ont observé aucune variation des seuils de douleur thermiques et mécaniques en fonction du CM chez des souris où les HS n'ont pas été manipulées (voir figure ci-bas). Or, la très grande majorité des études chez les animaux ayant examiné l'interaction entre les HS et la nociception ont presque toujours manipulé les HS. Il est sûrement plus facile d'observer des variations dans les comportements douloureux suite à l'ovariectomie et/ou l'administration de forte dose d'HS. À notre connaissance, aucune recherche chez les animaux n'a étudié la variation de l'amplitude des mécanismes inhibiteurs (via l'interphase du test à la formaline) à travers le CM de la souris.

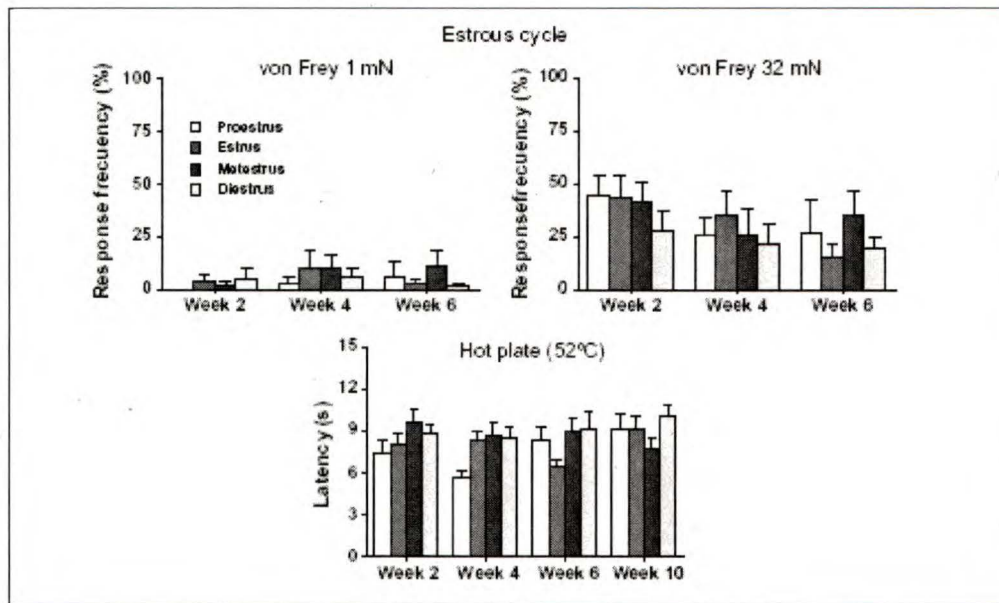


Figure 5 : Comportement douloureux au cours du CM chez des souris. Les comportements douloureux à deux types de stimuli nociceptifs chez 48 souris ne sont pas influencés par le CM de l'animal (tiré de Sanoja et Cervoco, 2008).

Cependant, un autre facteur pourrait expliquer pourquoi on observe une modulation de la douleur par les HS chez l'animal : le type de test douloureux. Même si les auteurs ayant identifié une variation du comportement douloureux chez les rongeurs l'ont fait en manipulant les HS, ils ont également utilisé des tests de douleur tonique (ligature du nerf sciatique, injection formaline) ; ces procédures douloureuses se rapprochent davantage de la douleur clinique chez l'humain. Ainsi, peut-être que la douleur aiguë n'est pas influencée par le HS, mais il semble que la douleur persistante le soit autant chez l'animal que chez l'humain.

Néanmoins, même en manipulant les HS chez les rats, les résultats de ces études chez les animaux provenant de nos laboratoires supportent les observations chez l'humain. En

effet, la manipulation des HS chez les rongeurs femelles ne change que la phase inhibitrice du test à la formaline (Gaumond et al., 2005; Spooner et al., 2007).

Un résultat que nous n'avons pas publié dans l'article, mais qui va dans le même sens que les autres résultats, concerne l'application d'une douleur mécanique. Lors des trois visites, nous avons déterminé le seuil de douleur mécanique à l'aide d'un algomètre à pression. Toutefois, pour des raisons techniques, nous avons des mesures chez seulement 16 des 32 femmes saines. Pour cette raison, nous avons exclu ces résultats de l'article. Cependant, les résultats démontrent que les seuils de douleur mécanique au cours du CM chez les femmes saines, tel que testé aux trapèzes et aux genoux ne changent pas au cours du CM ; ce résultat préliminaire supporte l'observation que les HS n'affectent pas significativement les mécanismes excitateurs de douleur.

Si l'étude était à refaire, nous aurions probablement inclus un groupe d'hommes afin de comparer nos résultats obtenus chez les 32 femmes saines. Heureusement, les résultats obtenus dans l'article du chapitre IV incluent un groupe de 14 hommes ayant subi les mêmes procédures douloureuses que notre groupe de 32 femmes. Nous n'avons pas été en mesure d'inclure ces sujets dans l'article du chapitre V pour trois raisons : 1) ceux-ci n'étaient pas appariés pour l'âge, 2) nous n'avions pas de mesures psychologiques (catastrophisme, anxiété, stress, dépression), et 3) nous n'avions pas le dosage plasmatique d'HS. Malgré cela, afin d'approfondir la discussion, si nous comparons l'analgésie endogène observée chez ces 14 hommes (réduction moyenne de 21.7/100) à celle observée chez les 32 femmes lors de la phase ovulatoire (réduction moyenne de

18.1/100), nous n'observons aucune différence significative ($p=0.74$). Toutefois, l'analgésie endogène provoquée par les CIDN est significativement plus faible chez les femmes lors des deux autres phases du CM ($p<0.05$). Ceci voudrait donc dire que les femmes ont un CIDN aussi efficace que les hommes seulement lorsque l'EST est élevé et la PRO est basse, soit quelques jours par mois. On constate donc que la chronobiologie hormonale a un rôle à jouer dans la modulation des CIDN – l'efficacité des mécanismes inhibiteurs est à son meilleur seulement lorsque le ratio entre l'EST et la PRO est le plus élevé.

Ce résultat est similaire aux trouvailles de l'étude de Smith et al. (Smith et al., 2006). Les auteurs ont démontré que le système opiacé endogène chez la femme est plus activé lorsque l'EST est élevée et la PRO est basse (comme dans la phase ovulatoire). Lorsque comparé aux hommes, l'activation du système opiacé endogène est significativement plus faible chez les femmes lorsque l'EST et la PRO sont basses (comme dans la phase menstruelle), mais cette différence n'est plus significative lorsque l'EST est élevée et la PRO est basse (comme dans la phase ovulatoire). Le tableau 3 résume ces résultats :

Tableau 3: Différences hommes/femmes dans l'activation du système opiacé endogène en fonction des variations du niveau d'hormones sexuelles.

Comparativement aux hommes	EST et PRO basses	EST élevée / PRO basse
Activation système opiacé endogène chez la femme est :	diminué	identique

Les résultats obtenus sur l'activation du système opiacé endogène en lien avec le niveau d'HS sont donc très comparables aux nôtres et confirment ainsi les différences entre les

hommes et les femmes dans l'efficacité des mécanismes inhibiteurs et supportent également l'influence des HS sur ceux-ci. La différence entre les hommes et les femmes au niveau de l'efficacité des CIDN propose donc que les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur soient partiellement véhiculées par l'entremise des HS via leurs effets sur les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. La littérature propose que ces interactions entre les HS et les CIDN se produisent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Des études ont confirmé la présence de récepteurs estrogènes au niveau de la corne dorsale, et ce de façon prédominante à la lame II, zone où la majorité des afférences nociceptives des fibres C et A δ font synapse (Aloisi, 2003). La présence de neurones sensibles à l'EST suggère donc un mécanisme où l'EST pourrait moduler l'activité nociceptive par son influence sur les neurotransmetteurs impliqués dans la transmission d'influx nociceptifs (Aloisi et al., 2005). En effet, les HS seraient capables de modifier la production de multiples neurotransmetteurs impliqués dans la nociception au niveau de la corne dorsale: la substance P (qui augmente la transmission nociceptive), le GABA (qui inhibe la transmission nociceptive), et la dopamine, la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et les opiacés (qui ont une fonction de modulation du message nociceptif à travers le système inhibiteur descendant). Les effets de l'EST augmenterait ainsi l'efficacité des CIDN en engendrant un plus grand relâchement des neurotransmetteurs impliqués dans ce mécanisme inhibiteur, tel que la 5-HT (Marcus, 1995) et affecteraient donc la transmission nociceptive au niveau spinal (Duval et al., 1996). Ainsi, la perte d'estrogène contribuerait à réduire l'efficacité des CIDN et l'augmentation d'estrogène pourrait avoir un effet analgésique. L'inverse est aussi vrai : une baisse des HS induit une baisse de plusieurs neurotransmetteurs impliqués

dans la modulation de la douleur (5-HT et NA) (Das & Chaudhuri, 1995), raison pour laquelle l'un faible niveau d'EST pourrait alors avoir un rôle pronociceptif.

Les résultats concernant la modulation des CIDN à travers le CM entraînent ainsi deux retombées cliniques. Premièrement, sachant que les CIDN sont moins efficaces avant et pendant la phase menstruelle, ceci pourrait donc expliquer pourquoi les femmes rapportent davantage de symptômes douloureux durant cette période. Deuxièmement, il apparaît qu'un changement majeur de la concentration d'HS doit être observé pour moduler l'efficacité des CIDN. Comme nous n'avons pas observé de différences entre les femmes avec et sans contraceptifs oraux (suppléments hormonaux) tant sur le plan des mécanismes excitateurs que les mécanismes inhibiteurs de douleur, nos résultats confirment que l'effet des HS sur la douleur doit se faire via un changement majeur au niveau de la concentration d'HS, comme il se produit durant le CM, et comme en témoigne une étude où les femmes ménopausées utilisant de l'hormonothérapie de remplacement rapportent moins de douleur articulaire et musculaire que les femmes sans hormonothérapie (Welton et al., 2008).

Malgré que nos résultats démontrent un rôle des HS sur les mécanismes inhibiteurs de la douleur, ceux-ci ne règlent pas la controverse dans la littérature chez les animaux à savoir si l'EST et/ou la PRO ont un rôle anti ou pro-nociceptif. Cependant, la littérature chez les animaux est relativement claire sur l'influence des HS male et femelle sur les mécanismes inhibiteurs. Gaumond et al. ont d'ailleurs démontré des résultats similaires aux nôtres. Ils ont observé une meilleure inhibition de la douleur (interphase du test à la

formaline) lorsque l'EST est élevée et la PRO est basse comparativement au moment où l'EST et la PRO sont élevés (Gaumond et al., 2005)

Finalement, chez l'humain, nos résultats, ainsi que ceux des plus récentes études semblent tous indiquer que la variation hormonale engendrée par le CM n'a pas d'effet sur les mécanismes excitateurs de la douleur. Cette observation est rassurante, car la douleur a une fonction homéostatique et ne devrait donc pas être assujettie à de grandes variations. Cependant, bien que nous ayons identifié un rôle certain des HS sur la perception de la douleur, via leur interaction avec les MECD, ce rôle procure seulement une explication partielle des différences entre les hommes et les femmes dans la douleur. Par conséquent, il est permis de croire que d'autres facteurs ont une part de responsabilité. Par exemple, dans l'introduction de cette thèse, nous avons discuté de l'implication des facteurs psychologiques (anxiété, catastrophisme, etc). Mais il y a aussi une contribution provenant des facteurs psychosociaux tel que les attentes envers la douleur (Robinson et al., 2001) ou encore le comportement social (Levine & De Simone, 1991).

8.3 Réactivité physiologique à la douleur expérimentale et cycle menstruel

Le chapitre VI (article soumis dans *Clinical Autonomic Research*), répond à nos deux derniers objectifs de recherche, soit de déterminer si la réponse autonome et la réponse cardiovasculaire à la douleur varient en fonction du CM. Nous voulions répondre à cette question puisque nous avons précédemment identifié des différences entre les hommes et

les femmes à cet égard et voulions maintenant déterminer si les HS avaient un rôle à jouer (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006). Comme il n'y avait aucune publication antérieure sur le sujet, il était fort pertinent d'étudier la question.

Bien que nous ayons démontré la réactivité physiologique à la douleur n'était pas influencée par les variations hormonales du CM, il demeure que chez la femme, nous ne pouvons utiliser les indices physiologiques comme mesure accessoire de douleur étant donné la faible corrélation entre ceux-ci. Malgré que nous ayons identifié une corrélation significative entre la douleur et la FC durant la phase menstruelle, l'ampleur de cette relation demeure très faible, expliquant seulement 13% de la variation ($r=0.36$, $p=0.05$). Les coefficients de corrélation entre la douleur et la FC lors des autres phases du CM étaient tous non-significatifs, infirmant ainsi l'utilisation de la FC comme mesure accessoire de douleur chez la femme. Ainsi, on observe simplement trop de variabilité inter et intra individu pour pouvoir inférer qu'il y a un lien unidirectionnel entre la douleur et la FC chez la femme.

8.4 La perception de la douleur lorsque le cycle menstruel s'arrête : la ménopause

Étant donné les résultats obtenus chez les femmes ayant un CM régulier, nous jugeons qu'il était pertinent d'examiner ce qui se passait au niveau des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur lors de la ménopause. Nous avons comparé un groupe de femmes ayant un CM à un groupe de femmes ménopausées. Tel que discuté au chapitre VII, la ménopause entraîne des changements au niveau des mécanismes excitateurs de la douleur, soit une augmentation du seuil de douleur et une diminution du pic douloureux

observé dans les premières secondes de la stimulation constante à l'aide de la thermode, deux phénomènes principalement associés aux fibres A δ dû au phénomène de recrutement temporel . Comme les femmes ménopausées étaient évidemment plus âgées que les femmes avec un CM régulier, l'âge était un facteur confondant. Étant donné qu'il était impossible de comparer les femmes ménopausées aux femmes avec un CM régulier ayant le même âge, nous avons choisi de contrôler pour les HS et ainsi vérifier l'effet potentiel de l'âge sur la nociception.

Nous avons observé que le seul phénomène nociceptif qui varie chez les femmes avec un CM régulier est l'efficacité des CIDN. Nous pouvions donc supposer qu'en vieillissant, la plus faible efficacité des CIDN observée en phase menstruelle et lutéale persisterait. En effet, l'efficacité des CIDN des femmes ménopausées est comparable à celui des femmes ayant un CM régulier tout comme la ST et l'intensité moyenne du test de la thermode. Nous arrivons à cette conclusion puisque nous avons comparé deux groupes ayant un niveau d'HS comparable. Or, il est probable que des différences apparaissent entre les femmes ménopausées et les femmes ayant un CM régulier si le niveau d'HS aurait été différent (ex : lors de la phase ovulatoire des femmes ayant un CM régulier).

Le point marquant de cette étude est encore une fois la sensibilité de notre méthodologie (procédure douloureuse expérimentale). L'application de la thermode durant deux minutes et l'enregistrement simultané de la perception de la douleur à chaque seconde nous a permis de remarquer de subtils changements qui n'avaient encore jamais été décrits auparavant dans la littérature. Ceci nous porte à croire que les changements au

niveau de la nociception décrits par d'autres auteurs (Gibson & Farrell, 2004) surviennent plus tôt que prévu, soit vers l'âge de 55 ans versus que 65 ans. Une étude récente supporte ces résultats (Lariviere et al., 2007).

8.5 Forces et limites de l'étude

8.5.1 Validité interne

L'une des forces de ce projet de recherche est l'utilisation d'un design intra-sujet. Toutes les études publiées après 2004 ont utilisé un design intra-sujet, alors que la plupart des études publiées avant 2004 ont utilisé un devis inter-sujet. Comme nous l'avons mentionné dans la discussion de l'article du chapitre V, nous avons suivi les recommandations méthodologiques d'un groupe d'experts sur l'étude des différences entre les hommes et les femmes (Sherman & LeResche, 2006; Becker et al., 2005). Plus précisément, nous avons effectué nos mesures aux moments du CM où les HS sont à leur plus haut et bas niveau. La phase ovulatoire a été confirmée par l'entremise du dosage de LH : un haut niveau de LH par rapport au niveau observé en phase menstruelle confirme la phase ovulatoire. Nous avons inclus les femmes prenant des anovulants, mais nous sommes assurés que le type et la dose (anovulants monocycliques) n'influençait pas les résultats. La très grande majorité des tests se sont déroulés en avant-midi, étant donné qu'il y a une petite variation des HS avec le rythme circadien. Finalement, nous avons utilisé différents types de douleur expérimentale, soit des stimuli thermiques et mécaniques ayant un aspect spatial différent (thermode versus immersion du bras).

8.5.2 Validité externe

Comme nous avons étudié l'effet de la variation normale d'HS sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de douleur en incluant des femmes prenant des contraceptifs oraux et avons noté que ceux-ci n'exerçaient aucun effet sur la douleur, il est facile de généraliser nos résultats à l'ensemble des femmes âgées entre 25 et 45 ans ayant un CM régulier et n'ayant aucun problème de santé ou de douleur. Cependant, nos résultats ont été obtenus en utilisant un échantillon de convenance et nous n'avons pas utilisé un devis expérimental, ce qui limite la généralisation des résultats.

8.5.2 Limites de l'étude

Bien que le but de l'étude fût de déterminer si les variations hormonales qu'engendre le CM influencent la perception de la douleur chez des femmes saines, il aurait été bénéfique d'inclure un groupe d'homme. Ainsi, nous aurions pu comparer nos résultats avec un groupe « contrôle » apparié pour l'âge, où nous aurions dosé les HS. Ces données nous auraient permis de voir l'influence des HS mâles sur la douleur chez les hommes. En rétrospective, bien que notre protocole expérimental s'est révélé très sensible, une stimulation nociceptive plus longue (quatre minutes vs deux minutes) nous aurait peut-être permis d'obtenir davantage de résultats. Des données préliminaires nous ont permis de constater que le test de la thermode effectué durant quatre minutes (versus deux minutes) permet de mieux documenter la sommation temporelle de la douleur. Plus la stimulation est longue, plus elle imite la douleur clinique. Or, il est sans équivoque que la douleur clinique varie en fonction du CM. Ainsi, une stimulation expérimentale plus longue aurait augmenté la sensibilité « clinique » de notre protocole.

Dans le premier article, nous stipulons que l'analgésie des CIDN est proportionnelle à l'intensité du stimulus conditionnant. Cependant, comme la différence entre la stimulation à 12°C et 10°C n'était pas significative, peut-être aurions-nous pu choisir un plus grand écart dans les températures du stimulus conditionnant (12°C, 7°C et 5°C par exemple). Par ailleurs, un total 41 hommes ont été testés dans ce projet (1^{er} article), et dans tous les cas, l'expérimentatrice était une femme. Or, on sait que le sexe de l'expérimentateur influence la perception de la douleur, surtout lorsque ceux-ci sont jeunes (Aslaksen et al., 2007). La moyenne d'âge était de 20 ans. Ainsi, il y a peut-être un biais d'expérimentation dans cette étude, sauf qu'il demeure présent chez tous les hommes, ce qui atténue le biais potentiel.

En ce qui concerne le 2^e article, nous avons déjà discuté de l'absence d'un groupe d'hommes afin de comparer les résultats. Peut-être que nous aurions dû utiliser un stimulus conditionnant plus fort (7°C par exemple). Ceci nous aurait peut-être permis de détecter des plus grandes différences au niveau des CIDN car on sait que l'efficacité des CIDN dépend de l'intensité du stimulus conditionnant.

Finalement, une des limites demeure l'utilisation de l'analyse de la variabilité cardiaque comme mesure autonome. Bien qu'aucun autre instrument de mesure ne soit encore disponible, celui-ci nous ne nous donne pas la réactivité autonome en temps réel, mais une moyenne de l'activité autonome lors de la stimulation. De plus, la courte durée de l'enregistrement cardiaque (deux minutes) peut « brouiller » les données ayant servi à l'interprétation de la régulation autonome sur le cœur; le temps d'enregistrement

recommandé est de 2 à 5 minutes (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Nous sommes donc à la borne inférieure de l'interprétation valide.

CHAPITRE IX : CONCLUSION

Les différences entre les hommes et les femmes dans la douleur peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, dont des facteurs d'ordre biologiques et nous avons décidé de tester l'hypothèse concernant les HS, mais seulement chez un groupe de femmes saines. Ainsi, l'objectif principal de ce projet de recherche était de vérifier le rôle du CM sur la perception de la douleur (mécanismes excitateurs et inhibiteurs) ainsi que la réponse autonome à la douleur chez des femmes saines. Avant de répondre à la question de recherche, nous avons tout d'abord pris soin d'étoffer notre protocole expérimental (procédures douloureuses) afin de confirmer que celui-ci était assez sensible pour mesurer les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur. Nous avons également mis en évidence la relation dose-effet entre l'intensité du stimulus conditionnant et l'efficacité des CIDN.

Après avoir mesuré les mécanismes excitateurs et inhibiteurs auprès de 32 femmes saines, la principale trouvaille de cette étude réside dans la modulation de l'efficacité des CIDN au cours du CM et non les autres mesures de douleur. Plus précisément, nous avons identifié une plus forte efficacité des CIDN durant la phase ovulatoire, phase où l'EST est haute et la PRO est basse comparativement aux autres phases du CM. Ces résultats démontrent donc une implication certaine des HS (via le CM) dans la perception de la douleur expérimentale chez des femmes saines. Comme les femmes semblent avoir une moins grande efficacité de leur MECD, ceci peut se traduire par une plus forte prévalence de symptômes douloureux en clinique.

De plus, nous nous intéressons à la réponse physiologique à la douleur et il semble que les variations hormonales engendrées par le CM n'affectent pas les réponses autonomiques et cardiovasculaires à la douleur expérimentale.

Finalement, nous proposons que les HS (via le CM) modulent les mécanismes inhibiteurs de la douleur chez la femme et qu'indirectement, celles-ci soient partiellement responsables des différences entre les hommes et les femmes dans la douleur.

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le Dr Serge Marchand, Ph.D., pour son appui, sa confiance et son engouement face à ce projet. Ses judicieux conseils n'ont pas seulement amélioré le contenu de cette thèse, mais ont grandement contribué à ma progression comme jeune chercheur. Son professionnalisme, son humanisme et son intégrité demeurent une source d'inspiration pour moi.

J'aimerais particulièrement remercier mes deux stagiaires d'été, Marilyn Tousignant et Kathya Daigle pour leur généreuse contribution au recrutement et à la cueillette des données. Évidemment, je remercie tous les participants ayant bien voulu consacrer quelques heures de leur temps m'ayant permis de réaliser ce projet de recherche.

Je ne peux passer sous le silence la contribution financière ayant grandement facilité la réalisation de ce projet (bourses d'études supérieures) de la part du Fond de recherche en santé du Québec (FRSQ) et de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail.

Un merci particulier va à mes collègues de l'équipe de recherche sur la douleur du Dr Serge Marchand, et spécialement à Philippe Goffaux pour ses méticuleux conseils tout au long de mes études supérieures

Finalement, je dois beaucoup de gratitude à ma famille. Mélissa, Maxandre et Noah, vous êtes formidables ! Merci de votre amour et support au cours de ces années !

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aguggia, M. (2003). Neurophysiology of pain. *Neurol.Sci.*, 24 Suppl 2, S57-S60.
- Aloisi, A. M. (2003). Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin.J.Pain*, 19, 168-174.
- Aloisi, A. M., Bachiocco, V., Costantino, A., Stefani, R., Ceccarelli, I., Bertaccini, A. et al. (2007). Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain*, 132 Suppl 1, S60-S67.
- Aloisi, A. M. & Ceccarelli, I. (2000). Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. *Neuroscience*, 95, 559-566.
- Aloisi, A. M., Pari, G., Ceccarelli, I., Vecchi, I., Ietta, F., Lodi, L. et al. (2005). Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain*, 115, 142-151.
- Alonso, C., Loevinger, B. L., Muller, D., & Coe, C. L. (2004). Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *J Psychosom.Res.*, 57, 451-458.
- Anderberg, U. M., Liu, Z., Berglund, L., & Nyberg, F. (1998). Plasma levels on nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z.Rheumatol.*, 57 Suppl 2, 77-80.
- Anderberg, U. M. & Uvnas-Moberg, K. (2000). Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z.Rheumatol.*, 59, 373-379.
- Andersson, G. B. (1999). Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*, 354, 581-585.
- Arendt-Nielsen, L., Bajaj, P., & Drewes, A. M. (2004). Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur.J Pain*, 8, 465-472.

- Aslaksen, P. M., Myrbakk, I. N., Hoifodt, R. S., & Flaten, M. A. (2007). The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain, 129*, 260-268.
- Baad-Hansen, L., Poulsen, H. F., Jensen, H. M., & Svensson, P. (2005). Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain, 116*, 359-365.
- Bajaj, P., Arendt-Nielsen, L., Bajaj, P., & Madsen, H. (2001). Sensory changes during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy women. *Eur.J Pain, 5*, 135-144.
- Bajaj, P., Bajaj, P., Madsen, H., & Arendt-Nielsen, L. (2002). A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin.J Pain, 18*, 180-190.
- Basbaum, A. I. & Fields, H. L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol., 4*, 451-462.
- Becker, J. B., Arnold, A. P., Berkley, K. J., Blaustein, J. D., Eckel, L. A., Hampson, E. et al. (2005). Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology, 146*, 1650-1673.
- Benarroch, E. E. (2001). Pain-autonomic interactions: a selective review. *Clin.Auton.Res., 11*, 343-349.
- Benarroch, E. E. (2006). Pain-autonomic interactions. *Neurol.Sci, 27 Suppl 2*, S130-S133.
- Benedetti, F. & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog.Neurobiol., 52*, 109-125.
- Berkley, K. J. (1997). Sex differences in pain. *Behav.Brain Sci, 20*, 371-380.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Quigley, K. S., & Fabro, V. T. (1994). Autonomic space and psychophysiological response. *Psychophysiology, 31*, 44-61.

- Bingefors, K. & Isacson, D. (2004). Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain--a gender perspective. *Eur.J Pain*, 8, 435-450.
- Bolton, J. E. (1994). Psychological distress and disability in back pain patients: evidence of sex differences. *J Psychosom.Res.*, 38, 849-858.
- Booji, A., Biewenga-Booji, C. M., Huber-Bruning, O., Cornelis, C., Jacobs, J. W., & Bijlsma, J. W. (1996). Androgens as adjuvant treatment in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 55, 811-815.
- Bruehl, S. & Chung, O. Y. (2004). Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 28, 395-414.
- Bruehl, S., Chung, O. Y., Ward, P., Johnson, B., & McCubbin, J. A. (2002). The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain*, 100, 191-201.
- Bruehl, S., McCubbin, J. A., & Harden, R. N. (1999). Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 23, 877-890.
- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P., & Ablin, J. N. (2007). The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics.*, 8, 67-74.
- Campbell, T. S., Hughes, J. W., Girdler, S. S., Maixner, W., & Sherwood, A. (2004). Relationship of ethnicity, gender, and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales. *J.Pain*, 5, 183-191.
- Carrillo, E., Moya-Albiol, L., Gonzalez-Bono, E., Salvador, A., Ricarte, J., & Gomez-Amor, J. (2001). Gender differences in cardiovascular and electrodermal responses to public speaking task: the role of anxiety and mood states. *Int.J Psychophysiol.*, 42, 253-264.
- Chakour, M. C., Gibson, S. J., Bradbeer, M., & Helme, R. D. (1996). The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain*, 64, 143-152.

- Chia, Y. Y., Chow, L. H., Hung, C. C., Liu, K., Ger, L. P., & Wang, P. N. (2002). Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can.J Anaesth.*, 49, 249-255.
- Chibnall, J. T. & Tait, R. C. (1994). The short form of the Beck Depression Inventory: validity issues with chronic pain patients. *Clin.J Pain*, 10, 261-266.
- Cimino, R., Farella, M., Michelotti, A., Pugliese, R., & Martina, R. (2000). Does the ovarian cycle influence the pressure-pain threshold of the masticatory muscles in symptom-free women? *J Orofac.Pain*, 14, 105-111.
- Cortelli, P. & Pierangeli, G. (2003). Chronic pain-autonomic interactions. *Neurol.Sci.*, 24 Suppl 2, S68-S70.
- Craft, R. M. (2003a). Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci.*, 72, 2675-2688.
- Craft, R. M. (2003b). Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man". *Clin.J Pain*. 19, 175-186.
- Craft, R. M., Mogil, J. S., & Aloisi, A. M. (2004). Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur.J Pain*, 8, 397-411.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., & Eelen, P. (1998). When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain*, 75, 187-198.
- Da Silva, J. A. & Hall, G. M. (1992). The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin.Rheumatol.* 6, 196-219.
- Dao, T. T. & LeResche, L. (2000). Gender differences in pain. *J Orofac.Pain*, 14, 169-184.
- Das, A. & Chaudhuri, S. K. (1995). Effects of sex steroids on the concentrations of some brain neurotransmitters in male and female rats: some new observations. *Indian J Physiol Pharmacol.*, 39, 223-230.

- Drobek, W., Schoenaers, J., & De Laat, A. (2002). Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. *J Oral Rehabil.*, *29*, 1042-1051.
- Drummond, P. D. (2003). The effect of pain on changes in heart rate during the Valsalva manoeuvre. *Clin.Auton.Res.*, *13*, 316-320.
- Duval, P., Lenoir, V., Moussaoui, S., Garret, C., & Kerdelhue, B. (1996). Substance P and neurokinin A variations throughout the rat estrous cycle; comparison with ovariectomized and male rats: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. *J Neurosci.Res.*, *45*, 610-616.
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P. et al. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, *113*, 9-19.
- Edwards, R., Augustson, E., & Fillingim, R. (2003a). Differential relationships between anxiety and treatment-associated pain reduction among male and female chronic pain patients. *Clin.J Pain*, *19*, 208-216.
- Edwards, R., Augustson, E. M., & Fillingim, R. (2000). Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain. *Clin.J Pain*, *16*, 46-53.
- Edwards, R. R. (2005). Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, *65*, 437-443.
- Edwards, R. R. & Fillingim, R. B. (2001). Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain*, *2*, 307-317.
- Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., Sullivan, M. J., & Fillingim, R. B. (2004). Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, *111*, 335-341.
- Edwards, R. R., Ness, T. J., Weigent, D. A., & Fillingim, R. B. (2003b). Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain*, *106*, 427-437.

- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science, 196*, 129-136.
- Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M. et al. (2001). Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J.Appl.Physiol, 91*, 2611-2618.
- Fearon, I., McGrath, P. J., & Achat, H. (1996). 'Boobos': the study of everyday pain among young children. *Pain, 68*, 55-62.
- Fillington, R. (2000a). Sex, Gender and Pain: a Biopsychosocial Framework. In R.Fillington (Ed.), *Sex, Gender and Pain* (pp. 1-6). Seattle: IASP Press.
- Fillington, R. & Maixner, W. (1995). Gender differences in the response to noxious stimuli. *Pain Forum 4*[4], 209-221.
Ref Type: Journal (Full)
- Fillington, R. B. (2000b). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr.Rev.Pain, 4*, 24-30.
- Fillington, R. B., Browning, A. D., Powell, T., & Wright, R. A. (2002). Sex differences in perceptual and cardiovascular responses to pain: the influence of a perceived ability manipulation. *J.Pain, 3*, 439-445.
- Fillington, R. B. & Gear, R. W. (2004). Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur.J.Pain, 8*, 413-425.
- Fillington, R. B., Maddux, V., & Shackelford, J. A. (1999). Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. *Somatosens.Mot.Res., 16*, 57-62.
- Fillington, R. B. & Maixner, W. (1996). The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychosom.Med., 58*, 326-332.
- Fillington, R. B., Maixner, W., Kincaid, S., & Silva, S. (1998). Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain, 75*, 121-127.

- Fillington, R. B. & Ness, T. J. (2000). Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 24, 485-501.
- France, C. R. & Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 81, 77-84.
- Frot, M., Feine, J. S., & Bushnell, M. C. (2004). Sex differences in pain perception and anxiety. A psychophysical study with topical capsaicin. *Pain*, 108, 230-236.
- Galea, M. P. (2002). Neuroanatomy of the nociceptive system. In J.Strong, A. M. Unruh, A. Wright, & G. D. Baxter (Eds.), *Pain, a textbook for therapists* (pp. 13-36). London: Churchill Livingstone.
- Gatchel, R. J., Polatin, P. B., & Mayer, T. G. (1995). The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine*, 20, 2702-2709.
- Gaumond, I., Arsenault, P., & Marchand, S. (2002). The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res.*, 958, 139-145.
- Gaumond, I., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res.*, 1052, 105-111.
- Gazerani, P., Kaeseler, A. O., & Arendt-Nielsen, L. (2005). A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain*, 118, 155-163.
- Ge, H. Y., Madeleine, P., & Arendt-Nielsen, L. (2004). Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain*, 110, 72-78.
- Ge, H. Y., Madeleine, P., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle. *Pain*, 113, 134-140.
- Gear, R. W., Gordon, N. C., Heller, P. H., Paul, S., Miaskowski, C., & Levine, J. D. (1996). Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci.Lett.*, 205, 207-209.

- Geisser, M. E., Robinson, M. E., Keefe, F. J., & Weiner, M. L. (1994). Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. *Pain*, *59*, 79-83.
- Giamberardino, M. A. (2000). Sex-Related and Hormonal Modulation of Visceral Pain. In R. Fillingim (Ed.), *Sex, Gender and Pain* (pp. 135-164). Seattle: IASP Press.
- Gibson, S. J. & Farrell, M. (2004). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin.J Pain*, *20*, 227-239.
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain*, *130*, 137-143.
- Gordon, N. C., Gear, R. W., Heller, P. H., Paul, S., Miaskowski, C., & Levine, J. D. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the GABAB agonist baclofen. *Neuroscience*, *69*, 345-349.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. et al. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, *136*, 142-149.
- Granot, M., Yarnitsky, D., Itskovitz-Eldor, J., Granovsky, Y., Peer, E., & Zimmer, E. Z. (2001). Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstet.Gynecol.*, *98*, 407-411.
- Hall, G. M., Larbre, J. P., Spector, T. D., Perry, L. A., & Da Silva, J. A. (1996). A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis. *Br.J Rheumatol.*, *35*, 568-573.
- Hampf, G. (1990). Influence of cold pain in the hand on skin impedance, heart rate and skin temperature. *Physiol Behav.*, *47*, 217-218.
- Hapidou, E. G. & Rollman, G. B. (1998). Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain*, *77*, 151-161.
- Hare, B. D., Voitanik, S., & Lipman, A. G. (2004). Pathophysiology of pain. In A.G.Lipman (Ed.), *Pain Management for Primary Care Clinicians* (pp. 13-25). Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.

- Hastie, B. A., Riley, J. L., III, Robinson, M. E., Glover, T., Campbell, C. M., Staud, R. et al. (2005). Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. *Pain, 116*, 227-237.
- Heller, P. H., Perry, F., Naifeh, K., Gordon, N. C., Wachter-Shikura, N., & Levine, J. (1984). Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain. *Pain, 18*, 33-40.
- Hellstrom, B. & Anderberg, U. M. (2003). Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept.Mot.Skills, 96*, 201-211.
- Hellstrom, B. & Lundberg, U. (2000). Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men. *Integr.Physiol Behav.Sci, 35*, 132-141.
- Indo, Y., Tsuruta, M., Hayashida, Y., Karim, M. A., Ohta, K., Kawano, T. et al. (1996). Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat.Genet., 13*, 485-488.
- Isselee, H., De Laat, A., Bogaerts, K., & Lysens, R. (2001). Long-term fluctuations of pressure pain thresholds in healthy men, normally menstruating women and oral contraceptive users. *Eur.J Pain, 5*, 27-37.
- Isselee, H., De Laat, A., De Mot, B., & Lysens, R. (2002). Pressure-pain threshold variation in temporomandibular disorder myalgia over the course of the menstrual cycle. *J Orofac.Pain, 16*, 105-117.
- Janson, W. & Stein, C. (2003). Peripheral opioid analgesia. *Curr.Pharm.Biotechnol., 4*, 270-274.
- Janssen, S. A. (2002). Negative affect and sensitization to pain. *Scand.J.Psychol., 43*, 131-137.
- Janssen, S. A. & Arntz, A. (1996). Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. *Pain, 66*, 145-150.
- Jensen, I., Nygren, A., Gamberale, F., Goldie, I., & Westerholm, P. (1994). Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: is gender a factor? *Pain, 57*, 167-172.

- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain, 114*, 295-302.
- Kanik, K. S. & Wilder, R. L. (2000). Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy. *Rheum.Dis.Clin.North Am, 26*, 805-823.
- Keefe, F. J., Affleck, G., France, C. R., Emery, C. F., Waters, S., Caldwell, D. S. et al. (2004). Gender differences in pain, coping, and mood in individuals having osteoarthritic knee pain: a within-day analysis. *Pain, 110*, 571-577.
- Kest, B., Sarton, E., & Dahan, A. (2000). Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. *Anesthesiology, 93*, 539-547.
- Koch, H. (1986). *The management of chronic pain in office-based ambulatory care: National Ambulatory Medical Care Survey* (Rep. No. PHS 86-1250). Hyattsville.
- Kowalczyk, W. J., Evans, S. M., Bisaga, A. M., Sullivan, M. A., & Comer, S. D. (2006). Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain, 7*, 151-160.
- Kregel, K. C., Seals, D. R., & Callister, R. (1992). Sympathetic nervous system activity during skin cooling in humans: relationship to stimulus intensity and pain sensation. *J.Physiol, 454*, 359-371.
- Kuba, T. & Quinones-Jenab, V. (2005). The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res.Bull., 66*, 179-188.
- Kuba, T., Wu, H. B., Nazarian, A., Festa, E. D., Barr, G. A., Jenab, S. et al. (2006). Estradiol and progesterone differentially regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats. *Horm.Behav., 49*, 441-449.
- LaCroix-Fralish, M. L., Tawfik, V. L., & Deleo, J. A. (2005). The organizational and activational effects of sex hormones on tactile and thermal hypersensitivity following lumbar nerve root injury in male and female rats. *Pain, 114*, 71-80.
- LaCroix-Fralish, M. L., Tawfik, V. L., Nutile-McMenemy, N., & Deleo, J. A. (2006). Progesterone mediates gonadal hormone differences in tactile and thermal

- hypersensitivity following L5 nerve root ligation in female rats. *Neuroscience*, 138, 601-608.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S., & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin.J Pain*, 23, 506-510.
- Lautenbacher, S. & Rollman, G. B. (1993). Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 53, 255-264.
- Lavigne, G. J., Zucconi, M., Castronovo, V., Manzini, C., Veglia, F., Smirne, S. et al. (2001). Heart rate changes during sleep in response to experimental thermal (nociceptive) stimulations in healthy subjects. *Clin.Neurophysiol.*, 112, 532-535.
- LeBars D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6, 305-327.
- LeBars, D., Chitour, D., & Clot, A. M. (1981). The encoding of thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res.*, 230, 394-399.
- LeBars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6, 283-304.
- LeBars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D., & Willer, J. C. (1992). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol.Fiziol.Eksp.Ter.*, 55-65.
- Lechner, D. E., Bradbury, S. F., & Bradley, L. A. (1998). Detecting sincerity of effort: a summary of methods and approaches. *Phys.Ther.*, 78, 867-888.
- LeResche, L., Mancl, L., Sherman, J. J., Gandara, B., & Dworkin, S. F. (2003). Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*, 106, 253-261.
- Levine, F. M. & De Simone, L. L. (1991). The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*, 44, 69-72.

- Liu, C. C., Kuo, T. B., & Yang, C. C. (2003). Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, 285, H2188-H2193.
- Maixner, W., Fillingim, R., Kincaid, S., Sigurdsson, A., & Harris, M. B. (1997). Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom.Med.*, 59, 503-511.
- Maixner, W. & Humphrey, C. (1993). Gender differences in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. *Clin.J Pain*, 9, 16-25.
- Mantyselka, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamaki, H. et al. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*, 89, 175-180.
- Marchand, S. (1998). *Le phénomène de la douleur*. Montréal: Chenelière/McGraw-Hill.
- Marcus, D. A. (1995). Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*, 62, 129-139.
- Marieb, E. N. (2005). *Anatomie et physiologie humaines*. (3e édition ed.) Saint-Laurent.
- Mason, P. (2005). Deconstructing endogenous pain modulations. *J Neurophysiol.* 94, 1659-1663.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1, 277-299.
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*, 30, 191-197.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Menkes, M. S., Matthews, K. A., Krantz, D. S., Lundberg, U., Mead, L. A., Qaqish, B. et al. (1989). Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension*, 14, 524-530.

- Mersky H & Bogduk N (1994). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. (2nd ed.) Seattle: IASP Presse.
- Meyer, U. A. (1994). The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. *J.Pharm.Pharmacol.*, 46 Suppl 1, 409-415.
- Miaskowski, C., Gear, R. W., & Levine J.D. (2000). Sex-Related Differences in Analgesic Responses. In R.Fillingim (Ed.), *Sex, Gender and Pain* (pp. 209-230). Seattle: IASP Press.
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog.Neurobiol.*, 57, 1-164.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog.Neurobiol.*, 66, 355-474.
- Mizushima, T., Tajima, F., Okawa, H., Umezu, Y., Furusawa, K., & Ogata, H. (2003). Cardiovascular and endocrine responses during the cold pressor test in subjects with cervical spinal cord injuries. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 84, 112-118.
- Mogil, J. S., Chesler, E. J., Wilson, S. G., Juraska, J. M., & Sternberg, W. F. (2000). Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 24, 375-389.
- Mogil, J. S., Wilson, S. G., Chesler, E. J., Rankin, A. L., Nemmani, K. V., Lariviere, W. R. et al. (2003). The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc.Natl.Acad.Sci U.S.A.*, 100, 4867-4872.
- Moltner, A., Holzl, R., & Strian, F. (1990). Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain*, 43, 81-89.
- Munce, S. E. & Stewart, D. E. (2007). Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics*, 48, 394-399.
- Myers, C. D., Riley, J. L., III, & Robinson, M. E. (2003). Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin.J Pain*, 19, 225-232.

- Myers, C. D., Robinson, M. E., Riley, J. L., III, & Sheffield, D. (2001). Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report. *Psychosom. Med.*, *63*, 545-550.
- Nyklicek, I., Vingerhoets, A. J., & Van Heck, G. L. (1999). Hypertension and pain sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity. *Biol. Psychol.*, *50*, 127-142.
- O'Rourke, D. (2004). The measurement of pain in infants, children, and adolescents: from policy to practice. *Phys. Ther.*, *84*, 560-570.
- Okifuji, A. & Turk, D. C. (2006). Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*, *7*, 851-859.
- Ostensen, M., Rugelsjoen, A., & Wigters, S. H. (1997). The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand. J Rheumatol.*, *26*, 355-360.
- Parkhouse, N. & Le Quesne, P. M. (1988). Quantitative objective assessment of peripheral nociceptive C fibre function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *51*, 28-34.
- Pincus, T., Burton, A. K., Vogel, S., & Field, A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, *27*, E109-E120.
- Potvin, S., Stip, E., Tempier, A., Pampoulova, T., Bentaleb, L. A., Lalonde, P. et al. Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr. Res.*, (in press).
- Quiton, R. L. & Greenspan, J. D. (2007). Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*, *132*, S134-S149.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, *82*, 159-171.

- Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens.Mot.Res.*, *9*, 265-277.
- Redmond, W. J., Goffaux, P., Potvin, S., & Marchand, S. (2008). Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain. *Curr.Med Res.Opin.*
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, *84*, 65-75.
- Riley, J. L., Robinson, M. E., Wade, J. B., Myers, C. D., & Price, D. D. (2001). Sex differences in negative emotional responses to chronic pain. *J Pain*, *2*, 354-359.
- Riley, J. L., III, Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D., & Fillingim, R. B. (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, *74*, 181-187.
- Riley, J. L., III, Robinson, M. E., Wise, E. A., & Price, D. D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. *81*. 225-235.
- Robinson, M. E., Riley, J. L., III, & Myers, C. D. (2000). Psychosocial Contributions to Sex-Related Differences in Pain Responses. In R.Fillingim (Ed.), *Sex, Gender and Pain* (pp. 41-68). Seattle: IASP Press.
- Robinson, M. E., Riley, J. L., III, Myers, C. D., Papas, R. K., Wise, E. A., Waxenberg, L. B. et al. (2001). Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain*, *2*, 251-257.
- Rollman, G. B. & Lautenbacher, S. (2001). Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin.J Pain*, *17*, 20-24.
- Rovensky, J., Kvetnansky, R., Radikova, Z., Imrich, R., Greguska, O., Vigas, M. et al. (2005). Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol.*, *23*, 292-296.
- Saavedra, J. M. (1981). Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.*, *209*, 245-249.

- Sanoja, R. & Cervero, F. (2008). Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur.J.Pain*, 12, 573-581.
- Sarlani, E., Garrett, P. H., Grace, E. G., & Greenspan, J. D. (2007). Temporal summation of pain characterizes women but not men with temporomandibular disorders. *J.Orofac.Pain*, 21, 309-317.
- Sarlani, E., Grace, E. G., Reynolds, M. A., & Greenspan, J. D. (2004). Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain*, 109, 115-123.
- Sarlani, E. & Greenspan, J. D. (2002). Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. *Pain*, 97, 163-169.
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G. et al. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112, 353-360.
- Sherman, J. J. & LeResche, L. (2006). Does Experimental Pain Response Vary across the Menstrual Cycle? A Methodologic Review. *Am J Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*.
- Sherman, J. J., LeResche, L., Mancl, L. A., Huggins, K., Sage, J. C., & Dworkin, S. F. (2005). Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *J Orofac.Pain*, 19, 133-143.
- Smith, Y. R., Stohler, C. S., Nichols, T. E., Bueller, J. A., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2006). Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci.*, 26, 5777-5785.
- Soderberg, K., Sundstrom, P., I, Nyberg, S., Backstrom, T., & Nordh, E. (2006). Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle. *Clin.J Pain*, 22, 610-616.
- Spooner, M. F., Robichaud, P., Carrier, J., & Marchand, S. (2006). Pain inhibitory mechanism, but not acute and tonic pain, are modulated by estrogen receptor beta. *Journal of pain* 7[4, s1], 19.
Ref Type: Abstract

- Spooner, M. F., Robichaud, P., Carrier, J. C., & Marchand, S. (2007). Endogenous pain modulation during the formalin test in estrogen receptor beta knockout mice. *Neuroscience, 150*, 675-680.
- Stancak, A., Jr., Yamamoto, A., Kull, I. P., & Sekyra, I. V. (1996). Cardiovascular adjustments and pain during repeated cold pressor test. *Clin. Auton. Res., 6*, 83-89.
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr., & Price, D. D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain, 101*, 167-174.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain, 91*, 165-175.
- Stening, K., Eriksson, O., Wahren, L., Berg, G., Hammar, M., & Blomqvist, A. (2007). Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul. Integr. Comp Physiol, 293*, R1711-R1716.
- Straneva, P. A., Maixner, W., Light, K. C., Pedersen, C. A., Costello, N. L., & Girdler, S. S. (2002). Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol., 21*, 358-367.
- Sullivan, M. J., Rodgers, W. M., & Kirsch, I. (2001). Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain, 91*, 147-154.
- Tanaka, M., Sato, M., Umehara, S., & Nishikawa, T. (2003). Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. *Am J Physiol Regul. Integr. Comp Physiol, 285*, R1091-R1097.
- Tang, J., & Gibson, S. J. (2005). A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain, 6*, 612-619.
- Tassorelli, C., Sandrini, G., Cecchini, A. P., Nappi, R. E., Sances, G., & Martignoni, E. (2002). Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom. Med, 64*, 621-626.

- Terner, J. M., Lomas, L. M., & Picker, M. J. (2005). Influence of estrous cycle and gonadal hormone depletion on nociception and opioid antinociception in female rats of four strains. *J Pain*, 6, 372-383.
- Tousignant-Laflamme, Y. & Marchand, S. (2006). Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. *Eur.J Pain*, 10, 603-614.
- Tousignant-Laflamme, Y., Pagé, S., Goffaux, P., & Marchand, S. An Experimental Model to Measure Excitatory and Inhibitory Pain Mechanisms in Humans. *Brain Res.*, (in press).
- Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., & Marchand, S. (2005). Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain*, 6, 341-347.
- Turk, D. C. & Melzack, R. (2001). *Handbook of Pain Assessment*. (2nd ed.) Guilford Press.
- Unruh, A. M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 65, 123-167.
- Unruh, A. M. & Henriksson, C. (2002). Psychological, environmental and behavioral dimensions of the pain experience. In J. Strong, A. M. Unruh, A. Wright, & G. D. Baxter (Eds.), *Pain, a textbook for therapists* (pp. 65-78). London: Churchill Livingstone.
- Walitt, B., Pettinger, M., Weinstein, A., Katz, J., Torner, J., Wasko, M. C. et al. (2008). Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.*, 59, 302-310.
- Wallbott, H. G. & Scherer, K. R. (1991). Stress specificities: differential effects of coping style, gender, and type of stressor on autonomic arousal, facial expression, and subjective feeling. *J Pers.Soc.Psychol.*, 61, 147-156.
- Wasan, A. D., Davar, G., & Jamison, R. (2005). The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain*, 117, 450-461.

- Weir, R., Browne, G., Tunks, E., Gafni, A., & Roberts, J. (1996). Gender differences in psychosocial adjustment to chronic pain and expenditures for health care services used. *Clin.J Pain*, 12, 277-290.
- Welton, A. J., Vickers, M. R., Kim, J., Ford, D., Lawton, B. A., MacLennan, A. H. et al. (2008). Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*, 337, a1190.
- Willer, J. C., Dehen, H., & Cambier, J. (1981). Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science*, 212, 689-691.
- Willer, J. C., Le, B. D., & De, B. T. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur.J.Pharmacol.*, 182, 347-355.
- Yamamoto, K., Iwase, S., & Mano, T. (1992). Responses of muscle sympathetic nerve activity and cardiac output to the cold pressor test. *Jpn.J.Physiol*, 42, 239-252.
- Yildirim, A., Kabakci, G., Akgul, E., Tokgozoglul, L., & Oto, A. (2002). Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann.Noninvasive.Electrocardiol.*, 7, 60-63.
- Zubieta, J. K., Dannals, R. F., & Frost, J. J. (1999). Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*, 156, 842-848.
- Zwakhalen, S. M., Hamers, J. P., Abu-Saad, H. H., & Berger, M. P. (2006). Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC.Geriatr.*, 6, 3.

APPENDICE 1 : VALEURS DE RÉFÉRENCE DES HORMONES SEXUELLES

Valeurs de références tirées de <http://www.lab.chus.qc.ca>

Estradiol

Hommes : 43-151 pmol/L

Femmes : Follic. : 69-905 pmol/L

Ovul. : 130-2095 pmol/L

Lutéale : 82-940 pmol/L

Ménopause : 0-163 pmol/L

Enfants : 0-130 pmol/L

Follitropine (FSH)

Hommes : 1,4-18,1 UI/L

Femmes : Folliculaire : 1,5-7,6 UI/L

Lutéale : 1,5-5,3 UI/L

Ovulatoire : 3,7-33,4 UI/L

Ménopause : 23,0-116,3 UI/L

Lutropine (LH ou hormone lutéinisante)

Hommes : 1,5-9,3 UI/L

Femmes : Folliculaire : 0,5-9,8 UI/L

Ovulatoire : 17,5-49,6 UI/L

Lutéale : 0,5-16,9 UI/L

Ménopause : 15,9-54,0 UI/L

Progestérone

Hommes : Prépub. : 0,3-1,0 nmol/L

Adultes : 0,9-3,9 nmol/L

Femmes : Prépub. : 0,3-1,3 nmol/L

Follic. : 0,5-4,5 nmol/L

Lutéale : 10,6-81,3 nmol/L

Ménopause : 0-2,3 nmol/L

Testostérone libre

Hommes : 18- 39 ans : 213-915 pmol/L

40-50 ans : 198-761 pmol/L

50-60 ans : 192-761 pmol/L

> 60 ans : 182-670 pmol/L

Femmes : 0-58 pmol/L

APPENDICE 2 : CERTIFICAT (APPROBATION) ÉTHIQUE

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-Daniel, M.D., service de gastro-entérologie, CHUS
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, vice-résident
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS
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 public
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS
LANGEVIN, Chantal, infirmière, CII-CHUS
LETELLIER, Marc, Ph.D., département de biochimie, CHUS
MORISSETTE, Me Katherine, conseillère en éthique, CHUS
NORMANDIN, Denise, M.D., chirurgie cardiovasculaire pédiatrique, CHUS
PINEAULT, Caroline, représentante du public
ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
ROUSSEAU, Marie-Pierre, Pharmacienne, CHUS
TÉTRAULT, Jean-Pierre, anesthésiologiste, président, CHUS
XHIGNESSE, Marianne, M.D., médecine de famille, CHUS

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: Pr Serge Marchand

Pour le projet # 05-021-R2

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 et de la maladie de Crohn.

Approbation donnée par la présidence le 27 avril 2007 pour 12 mois.

- Protocole complet : v. 4 : novembre 2006
- formulaire de consentement principal :
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) :
- Amendement # : _____ Date amendement : _____
- Autre : Renouvellement d'approbation jusqu'au 27 avril 2008

Signé par: _____

Jean-Pierre Tétrault, M.D.
Président du comité

27 avril 2007

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

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en
collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à
cause des renseignements personnels

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à cause des renseignements personnels

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à cause des renseignements personnels

L'autorisation d'intégration d'un article écrit en
collaboration à un mémoire ou une thèse a été retirée à
cause des renseignements personnels

APPENDICE 4 : QUESTIONNAIRES UTILISÉS LORS DE LA CUEILLETTE DES DONNÉES

Evaluation de de la dépression BECK DEPRESSION INVENTORY

Référence : Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York : Meridian, 1976.
Traduction Française de P. Pichot

Utilisation : faire la somme de chacun des items (le seuil pour une dépression serait de 11 pts)

Instructions : Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

<p>A - Je ne me sens pas triste 0 Je me sens cafardeux(se) ou triste 1 Je me sens tout le temps cafardeux(se) ou triste et je n'arrive pas à m'en sortir 2 Je suis si triste et si malheureux(se) que je ne peux pas le supporter 3</p>	<p>H - Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens 0 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois 1 J'ai perdu l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiment pour eux 2 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement 3</p>
<p>B - Je ne suis pas particulièrement découragé(e) ni pessimiste au sujet de l'avenir 0 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir 1 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer 2 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer 3</p>	<p>I - Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume 0 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décisions 1 J'ai de grosses difficultés à prendre des décisions 2 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision 3</p>
<p>C - Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie 0 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens 1 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs 2 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants) 3</p>	<p>J - Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant 0 J'ai peur d'être vieux (vieille) ou disgracieux(se) 1 J'ai l'impression qu'il a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux(se) 2 J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e) 3</p>
<p>D - Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e) 0 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances 1 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que se soit 2 Je suis mécontent(e) de tout 3</p>	<p>K - Je travaille aussi facilement qu'auparavant 0 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose 1 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que se soit 2 Je suis incapable de faire le moindre travail 3</p>
<p>E - Je ne me sens pas coupable 0 Je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps 1 Je me sens coupable 2 Je me juge très mauvais(e) et j'ai l'impression que je ne vauds rien 3</p>	<p>L - Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude 0 Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude 1 Faire quoi que se soit me fatigue 2 Je suis incapable de faire le moindre travail 3</p>
<p>F - Je ne suis pas déçu(e) par moi-même 0 Je suis déçu(e) par moi-même 1 Je me dégoûte moi-même 2 Je me hais 3</p>	<p>M - Mon appétit est toujours aussi bon 0 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude 1 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant 2 Je n'ai plus du tout d'appétit 3</p>
<p>G - Je ne pense pas à me faire du mal 0 Je pense que la mort me libérerait 1 J'ai des plans bien précis pour me suicider 2 Si je le pouvais, je me tuerais 3</p>	



Droits Réservés © 1995
Michael J.L Sullivan

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

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE

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
 IASTA (Forme Y-1)



Nom _____ Date _____ S _____
 Age _____ Sexe: M _____ F _____ T _____

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.

	PAS DU TOUT	UN PEU	MODÉRÉMENT	BEAUCOUP
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

Nom: _____ Date _____ S _____

Âge: _____ Sexe _____ T _____

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	U N	M O D È R E M E N T	B E A U C O U P
	D U	P E U		
	T O U T			
21. Je me sens bien.....	1	2	3	4
22. Je me sens nerveux (se) et agité (e).....	1	2	3	4
23. Je me sens content (e) de moi-même.....	1	2	3	4
24. Je voudrais être aussi heureux (se) que les autres semblent l'être.....	1	2	3	4
25. J'ai l'impression d'être un (e) raté (e).....	1	2	3	4
26. Je me sens reposé (e).....	1	2	3	4
27. Je suis d'un grand calme.....	1	2	3	4
28. Je sens que les difficultés s'accroissent au point où je n'arrive pas à les surmonter.....	1	2	3	4
29. Je m'en fais trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine.....	1	2	3	4
30. Je suis heureux (se).....	1	2	3	4
31. J'ai des pensées troublantes.....	1	2	3	4
32. Je manque de confiance en moi.....	1	2	3	4
33. Je me sens en sécurité.....	1	2	3	4
34. Prendre des décisions m'est facile.....	1	2	3	4
35. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.....	1	2	3	4
36. Je suis satisfait (e).....	1	2	3	4
37. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent.....	1	2	3	4
38. Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit.....	1	2	3	4
39. Je suis une personne qui a les nerfs solides.....	1	2	3	4
40. Je deviens tendu (e) ou bouleversé (e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents.....	1	2	3	4

Date: _____ Nom: _____

Faites la somme de vos facteurs de stress

Cette échelle indiciale des facteurs de stress a été mise au point par le Dr Thomas Holmes et un groupe de recherche de la faculté de médecine de l'Université de Washington. Si vous avez vécu l'un des événements énumérés ci-dessous au cours des 12 derniers mois, relevez l'indice correspondant (de 1 à 100), faites le total, puis reportez-vous à l'interprétation des scores, page 322.

	Indices
1. Mort du conjoint.....	100
2. Divorce.....	73
3. Séparation de corps.....	65
4. Incarcération ou mise en institution.....	63
5. Décès d'un proche parent.....	63
6. Blessure ou maladie grave.....	53
7. Mariage.....	50
8. Congédiement.....	47
9. Réconciliation avec le conjoint.....	45
10. Mise à la retraite.....	45
11. Modification de la santé ou du comportement d'un proche parent.....	44
12. Grossesse.....	40
13. Problèmes sexuels.....	39
14. Croissance de la famille (naissance, adoption, retour d'un aîné, etc.).....	39
15. Changement commercial majeur (fusion, réorganisation, faillite, etc.).....	38
16. Changements financiers importants (perdre, gagner beaucoup d'argent).....	37
17. Décès d'un ami intime.....	36
18. Changement de carrière.....	36
19. Augmentation ou diminution marquée des querelles avec le conjoint (au sujet des enfants, des habitudes de vie, etc.).....	35
20. Négociation d'une hypothèque de plus de 10 000 \$.....	31
21. Saisie d'une hypothèque ou rappel d'un prêt.....	30
22. Modification importante des responsabilités au travail (promotion, rétrogradation, transfert).....	29
23. Départ d'un enfant (mariage, université, etc.).....	29
24. Difficultés avec la belle-famille.....	29
25. Triomphe personnel.....	28
26. Conjoint qui prend ou laisse un travail hors de la maison.....	26
27. Début ou fin d'études régulières.....	26
28. Changement profond dans les conditions de vie (achat d'une maison, rénovation, détérioration de la maison ou du quartier).....	25
29. Nouvelles habitudes personnelles (vêtements, manières, associations).....	24
30. Problèmes avec son patron.....	23
31. Modification importante des heures ou des conditions de travail.....	20
32. Déménagement.....	20
33. Changement d'école.....	20
34. Modification de la nature ou du nombre de ses divertissements.....	19
35. Modification de ses activités religieuses (augmentation ou diminution).....	19
36. Modification de ses activités sociales (clubs, danse, cinéma, visites).....	18
37. Négociation d'un prêt de moins de 10 000 \$.....	17
38. Modification importante de ses habitudes de sommeil.....	16
39. Augmentation ou diminution du nombre des réunions familiales.....	15
40. Nouvelles habitudes alimentaires (augmentation ou diminution de la quantité absorbée, nouvelles heures ou nouvel environnement).....	15
41. Vacances.....	13
42. Noël.....	12
43. Infractions mineures (au code de la route, par exemple), etc.....	11