

Université de Sherbrooke

**Physiologie et physiopathologie des mécanismes endogènes de  
contrôle de la douleur**

Par :

Guillaume Léonard, pht, M.Sc.

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

Août 2010

Liste des évaluateurs :

Pr Serge Marchand, Ph.D., directeur de recherche

Pr Gina Bravo, Ph.D., présidente du jury

Pr Pierre Beaulieu, M.D., Ph.D., Université de Montréal (évaluateur externe)

Pr Elaine Chapman, pht, Ph.D., Université de Montréal (évaluatrice externe)



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: 978-0-494-70599-5  
*Our file* *Notre référence*  
ISBN: 978-0-494-70599-5

**NOTICE:**

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

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

**AVIS:**

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

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

---

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

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

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

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

  
**Canada**

*À mes amours, Lucie, Myriam et Jeanne*

## **MEMBRES DU JURY**

**Présidente du jury** : Gina Bravo, Ph.D., professeure titulaire au Département des sciences de la santé communautaire de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke.

**Membre extérieur à l'université** : Pierre Beaulieu, M.D., Ph.D., professeur agrégé au Département de pharmacologie de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

**Membre extérieur au programme** : Elaine Chapman, pht, Ph.D., professeure titulaire au Département de physiologie de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

**Membre du programme et directeur de recherche** : Serge Marchand, Ph.D., professeur titulaire au Département de chirurgie (service de neurochirurgie) de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke.

## TABLE DES MATIÈRES

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Liste des abréviations .....</b>                      | <b>vii</b>  |
| <b>Liste des figures.....</b>                            | <b>viii</b> |
| <b>Liste des tableaux.....</b>                           | <b>ix</b>   |
| <b>Résumé.....</b>                                       | <b>x</b>    |
| <b>Avant-propos.....</b>                                 | <b>xii</b>  |
| <b>Chapitre I .....</b>                                  | <b>13</b>   |
| 1.1 INTRODUCTION : .....                                 | 13          |
| 1.2 PROBLÉMATIQUE.....                                   | 17          |
| 1.2.1 Mécanismes neurophysiologiques du TENS.....        | 17          |
| 1.2.2 TENS et phénomène de tolérance croisée.....        | 18          |
| 1.2.3 Physiopathologie de la névralgie du trijumeau..... | 19          |
| <b>Chapitre II : Recension des écrits .....</b>          | <b>21</b>   |
| 2.1 LA NEUROSTIMULATION PÉRIPHÉRIQUE (TENS) .....        | 21          |
| 2.1.1 Description et origine du TENS.....                | 21          |
| 2.1.2 Les différents types de stimulations TENS.....     | 23          |
| 2.1.3 Mécanismes d'action du TENS conventionnel.....     | 24          |
| 2.1.4 TENS et tolérance.....                             | 37          |
| 2.1.5 Efficacité clinique du TENS.....                   | 39          |
| 2.2 NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU (NT) .....                    | 46          |
| 2.2.1 Épidémiologie, historique et sémiologie.....       | 46          |
| 2.2.2 Critères diagnostiques.....                        | 50          |
| 2.2.3 Classifications .....                              | 51          |
| 2.2.4 Physiopathologie .....                             | 53          |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Chapitre III :</b> .....  | <b>61</b>  |
| OBJECTIFS GÉNÉRAUX.....  | 61         |
| OBJECTIFS SPÉCIFIQUES .....  | 61         |
| <i>Objectif 1</i> .....  | 61         |
| <i>Objectif 2</i> .....  | 62         |
| <i>Objectif 3</i> .....  | 62         |
| PERTINENCE DES TRAVAUX DE RECHERCHE.....   | 63         |
| <b>Chapitre IV : Rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie du TENS conventionnel.....</b>  | <b>64</b>  |
| <b>Chapitre V: Efficacité analgésique du TENS conventionnel et acupuncture - une étude comparative chez les utilisateurs et les non utilisateurs d'opioïdes.....</b> | <b>92</b>  |
| <b>Chapitre VI : Intégrité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur dans la névralgie du trijumeau .....</b>   | <b>127</b> |
| <b>Chapitre VII : Discussion.....</b>  | <b>161</b> |
| 7.1 RÔLES DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES DANS L' ANALGÉSIE TENS.....  | 163        |
| 7.1.1 <i>TENS et relâchement d'opioïdes endogènes.....</i>   | 163        |
| 7.1.2 <i>Interaction entre les récepteurs purinergiques et opioïdes .....</i>  | 166        |
| 7.1.3 <i>Effet de l'ordre de présentation.....</i>   | 169        |
| 7.2 CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES .....  | 176        |
| 7.2.1 <i>Efficacité du TENS acupuncture chez les patients prenant des opioïdes.....</i>  | 176        |
| 7.2.2 <i>Effet de l'ordre de présentation.....</i>   | 180        |
| 7.2.3 <i>Implication sélective des récepteurs opioïdes.....</i>  | 183        |
| 7.2.4 <i>Diminution de l'efficacité analgésique des CIDN .....</i>   | 184        |
| 7.2.5 <i>Différences de caractéristiques entre les groupes .....</i>   | 185        |
| 7.3 MÉCANISMES DE CONTRÔLE DE LA DOULEUR ET NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU .....   | 187        |
| 7.3.1 <i>Douleurs constantes, névralgie atypique et déficits des CIDN.....</i>   | 187        |
| 7.3.2 <i>Cause, conséquence ou association?.....</i>   | 189        |
| 7.3.3 <i>Déficits des mécanismes segmentaires vs descendants.....</i>  | 191        |

|  |            |
|--|------------|
| 7.4 VALIDITÉ INTERNE ET EXTERNE DE L'ÉTUDE.....        | 193        |
| 7.4.1 Validité interne.....                            | 193        |
| 7.4.2 Validité externe.....                            | 194        |
| 7.5 TAILLE D'ÉCHANTILLON ET PUISSANCE STATISTIQUE..... | 195        |
| 7.5.1 Calcul de la taille d'échantillon.....           | 195        |
| 7.5.2 Estimation de la puissance à posteriori.....     | 197        |
| <b>Chapitre VIII : Conclusion .....</b>                | <b>201</b> |
| <b>Remerciements.....</b>                              | <b>204</b> |
| <b>Références.....</b>                                 | <b>205</b> |
| <b>Annexes.....</b>                                    | <b>224</b> |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

| <u>Abréviation</u> | <u>Signification</u>  |
|--------------------|---|
| ADN                | Acide désoxyribonucléique                                     |
| ARN                | Acide ribonucléique   |
| ATP                | Adénosine triphosphate  |
| CIDN               | Contrôle inhibiteur diffus nociceptif                         |
| Hz                 | Hertz   |
| kg                 | Kilogramme  |
| mA                 | Milliampère   |
| MECD               | Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur                |
| mg                 | Milligramme   |
| ms                 | Millisecondes   |
| NRM                | Noyau du raphé magnus   |
| NT                 | Névralgie du trijumeau  |
| RVM                | Région rostrale de la partie ventromédiale du bulbe rachidien |
| SGPA               | Substance grise périaquadrucalaire                            |
| TENS               | Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation                   |

## LISTE DES FIGURES

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| Figure 1. | Système de modulation de la douleur.....  | 16  |
| Figure 2. | Théorie du portillon.....   | 22  |
| Figure 3. | Trajet et divisions du nerf trijumeau.....  | 49  |
| Figure 4. | Anatomie et vascularisation du tronc cérébral.....  | 54  |
| Figure 5. | Analgésie rapportée par les patients lors de l'administration de la<br>grande dose de naloxone..... | 173 |
| Figure 6. | Représentation schématique du rôle des attentes et du<br>conditionnement dans l'effet placebo.....  | 182 |
| Figure 7. | Relations de cause à effet possibles.....   | 191 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Tableau 1. | Affinité des agonistes et antagonistes opioïdes pour les récepteurs opioïdes $\mu$ , $\delta$ et $\kappa$ .....           | 165 |
| Tableau 2. | Analgésie pendant l'administration de la grande dose de naloxone chez les participants selon l'ordre de présentation..... | 175 |
| Tableau 3. | Mécanismes de contrôle de la douleur segmentaire et diffus.....   | 192 |
| Tableau 4. | Valeurs ayant servies aux calculs des tailles d'échantillon .....   | 196 |

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** Tout le long de son trajet vers les centres supérieurs, le message nociceptif est soumis à une série de modulations pouvant augmenter ou diminuer la réponse nociceptive. Les mécanismes permettant de diminuer la réponse nociceptive revêtent un intérêt particulier pour les scientifiques et les cliniciens, d'une part parce que plusieurs approches analgésiques non-pharmacologiques reposent sur l'activation de ces mécanismes et, d'autre part, parce qu'il est possible qu'un dérèglement de ces mécanismes soit la source de certaines douleurs chroniques. Les présents projets de recherche se sont intéressés aux mécanismes inhibiteurs sous ces deux perspectives. Dans un premier temps, le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par la neurostimulation périphérique (TENS) – une modalité électrothérapeutique reposant sur l'activation des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur – ainsi que l'interaction entre le TENS et les opioïdes exogènes ont été étudiés. Ensuite, l'efficacité analgésique des mécanismes inhibiteurs descendants a été évaluée chez les patients souffrant de la névralgie du trijumeau afin de déterminer si un déficit de ces mécanismes pourrait être associé à cette condition douloureuse.

**MÉTHODOLOGIE :** Trois protocoles de recherche distincts ont été utilisés afin de répondre aux divers objectifs. D'abord, 24 sujets ont participé à un projet de recherche où nous avons évalué l'effet de la naloxone (petite et grande dose) sur l'analgésie induite par le TENS conventionnel en utilisant un paradigme de douleur expérimental avec une thermode. Ce projet aura permis de répondre au premier objectif entourant le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par le TENS. Afin de répondre au second objectif concernant l'interaction entre le TENS et les opioïdes exogènes, nous avons recruté 23 participants souffrant de douleur chronique (11 patients prenant régulièrement des opioïdes depuis plus de 4 mois et 12 patients n'ayant pris aucun opioïde depuis plus de 6 mois). Les 23 participants ont pris part à deux séances expérimentales au cours desquelles nous avons évalué l'effet du TENS conventionnel et acupuncture sur leur douleur clinique. Enfin, pour répondre au troisième objectif, nous avons comparé l'efficacité analgésique des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) entre un groupe de patients souffrant de névralgie du trijumeau classique, un groupe de patients souffrant de névralgie du trijumeau atypique et un groupe de participants sains. L'efficacité des CIDN (mécanisme inhibiteur descendant) a été évaluée en utilisant un paradigme de contre-irritation basé sur l'immersion du bras dans un bain d'eau froide.

**RÉSULTATS :** Le premier projet de recherche a permis de révéler que l'effet analgésique du TENS conventionnel était complètement bloqué par l'administration d'une grande dose de naloxone. Au contraire, la petite dose de naloxone n'a pas réussi à renverser l'effet analgésique du TENS, suggérant que seules les grandes doses de naloxone sont capables de bloquer l'effet analgésique du TENS conventionnel. Pour le deuxième projet, nous avons observé une diminution des niveaux de douleur chez les patients du groupe opioïde et du groupe non-opioïde pendant et après l'application du TENS conventionnel. Pour le TENS acupuncture cependant, l'effet analgésique a

uniquement été observé chez les patients du groupe non-opioïde. Finalement, le troisième projet de recherche a permis de montrer qu'il existait une différence importante entre les patients souffrant de névralgie du trijumeau classique, les patients souffrant de névralgie du trijumeau atypique et les participants sains pour ce qui est de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants. Spécifiquement, les participants sains et les patients souffrant de névralgie du trijumeau classique ont montré une diminution de douleur de 21 % et 16 %, respectivement, suivant l'immersion du bras dans le bain d'eau froide. Au contraire, il n'y eut aucune diminution de douleur chez les patients souffrant de la névralgie du trijumeau atypique.

**CONCLUSION :** Les résultats des différents projets de recherche suggèrent (1) que l'effet analgésique du TENS conventionnel est lié au relâchement d'opioïdes endogènes (2) que l'efficacité analgésique du TENS acupuncture est diminuée chez les patients prenant régulièrement des opioïdes et (3) que l'efficacité analgésique des mécanismes inhibiteurs descendants est diminuée chez les patients souffrant de névralgie du trijumeau atypique. Ensemble, ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques du TENS et lancent de nouvelles hypothèses concernant les processus physiopathologiques associés à la névralgie du trijumeau.

**MOTS CLÉS :** douleur, mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, neurostimulation périphérique (TENS), récepteurs opioïdes, naloxone, opioïdes, névralgie du trijumeau, contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN)

## AVANT-PROPOS

On le dit et on le répète souvent : la douleur reste, en médecine comme en physiothérapie, la principale raison de consultation. Pourtant, encore aujourd'hui, force est de constater que le temps consacré à la douleur lors de la formation des professionnels de la santé est généralement insuffisant. Lors de ma formation de 1<sup>er</sup> cycle, nous avons eu droit à un seul cours de trois heures sur le sujet.

Ces quelques heures de cours ont cependant réussi à susciter mon intérêt. Je trouvais fascinante l'étude des trajets du message nociceptif, des nocicepteurs jusqu'aux centres supérieurs en passant par les centres de modulation. Ces centres de modulation m'apparaissaient particulièrement intéressants et leur étude d'autant plus justifiée que les techniques analgésiques utilisées par les physiothérapeutes reposent en grande partie sur leur activation. Je me rappelle à l'époque avoir consulté nombre d'ouvrages complémentaires afin de pousser plus loin ma compréhension sur le sujet.

Mon sujet de recherche au doctorat découle directement de cet intérêt pour la douleur et les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. Lors de mes études de troisième cycle, j'ai eu la chance et le privilège de pouvoir travailler avec le Dr Serge Marchand, neurophysiologiste et spécialiste des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.

## CHAPITRE I

### 1.1 Introduction :

*J'ai appartenu à une génération de médecins pour qui la douleur était une sensation fondamentale résultant de l'activation d'une terminaison sensorielle ... et transmise le long d'un trajet déterminé pour déclencher un système d'alarme dans le conscient... L'idée que quoi que ce soit puisse arriver aux influx sensoriels à l'intérieur du système nerveux central, qui modifie leur nature, leur destination ou la sensation qu'ils déterminent m'était tout à fait étrangère.*

- William K. Livingston, (1943)

Jusqu'à tout récemment, la science et la médecine avaient une vision très linéaire de la douleur. Cette conception, inspirée par la théorie de la spécificité proposée par René Descartes, allait fort heureusement évoluer avec les années et les percées réalisées par la science moderne (Marchand, 1998a). De fait, nous savons aujourd'hui que le message nociceptif est soumis à une série de modulations tout le long de son trajet vers les centres supérieurs (Porreca et al., 2002; Marchand, 2005; Fields et al., 2006). On peut décrire ce système de modulations en le divisant en trois niveaux :

#### a) Niveau médullaire

La moelle épinière est un des premiers sites capables de moduler le message nociceptif. Cette idée a été proposée pour la première fois par Melzack et Wall au milieu des années 1960 avec la publication de la théorie du portillon (voir

Melzack & Wall, 1965). Selon cette théorie, la perception de la douleur est modulée par un portillon qui peut être ouvert (augmentation de la douleur) ou fermé (diminution de la douleur). Cet état ouvert ou fermé dépendrait de l'équilibre entre l'activité des petites fibres nociceptives (fibres A $\delta$  et C) favorisant l'ouverture du portillon et celle des grosses fibres non-nociceptives (fibres A $\beta$ ) favorisant la fermeture du portillon. Ces prémisses ont été confirmées par de nombreux travaux montrant que le recrutement des afférences de gros calibre provoquait une inhibition sélective des afférences nociceptives au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière (voir par exemple Yaksh & Hammond, 1982). On postule généralement que cet effet inhibiteur (exercé via le recrutement d'un interneurone) impliquerait le relâchement de divers neurotransmetteurs dont les opioïdes endogènes et le GABA (Marchand, 2008).

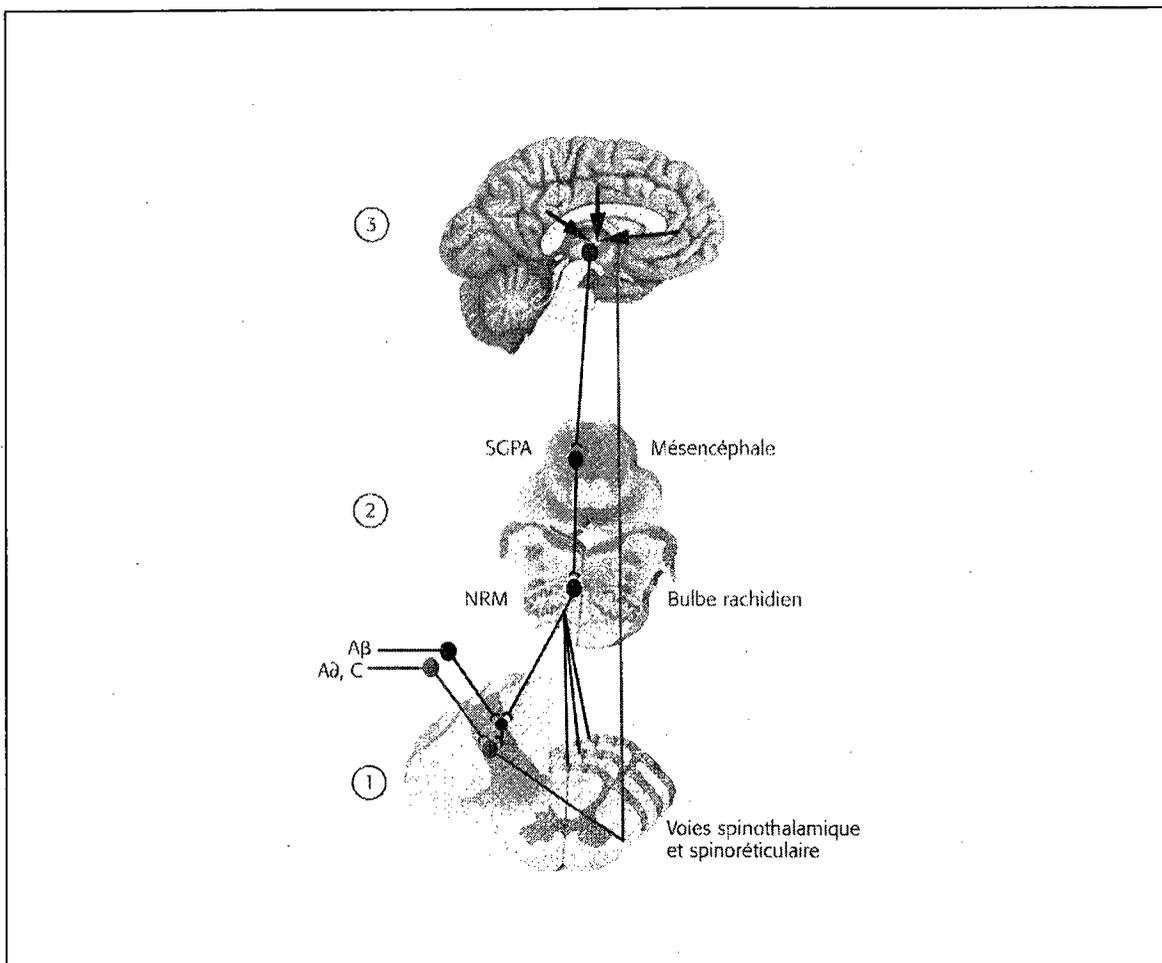
b) Tronc cérébral

À peine quelques années après la publication de la théorie du portillon, Reynolds et collaborateurs (1969) identifient une région du tronc cérébral possédant un potentiel analgésique remarquable : la substance grise périaqueducale (SGPA). Les recherches subséquentes allaient permettre de montrer que la SGPA était intimement liée au noyau du raphé magnus (NRM) – également situé dans le tronc cérébral – ainsi qu'aux cornes postérieures de la moelle épinière (voir entre autres Menetrey et al., 1982; et Fields et al., 2006). Nous savons aujourd'hui que les centres de modulation du tronc cérébral jouent un rôle central dans la modulation de la douleur (Fields et al.,

2006). L'effet analgésique du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) constitue un exemple de l'effet modulateur que peut exercer les structures de cette région. Ici, c'est l'information transmise par les fibres nociceptives qui déclenche, lors de son ascension dans le tronc cérébral, un puissant système d'inhibitions descendantes impliquant entre autres la sérotonine, la noradrénaline, les opioïdes endogènes, et le GABA (Le Bars et al., 1979; Marchand, 2008). Contrairement aux mécanismes spinaux qui produisent une analgésie localisée et segmentaire (Basbaum & Jessel, 2000), les CIDN provoquent une analgésie diffuse couvrant l'ensemble du corps (Willer et al., 1999; Marchand, 2009).

c) Centres supérieurs

Les centres supérieurs constituent le troisième et dernier niveau capable de moduler la perception de la douleur. Le rôle des attentes dans la perception de la douleur (Charron et al., 2006; Goffaux et al., 2007) et le potentiel analgésique de l'hypnose (Rainville et al., 1997; Jensen & Patterson, 2006; Smith et al., 2006) en sont deux exemples. Ici, ce sont les aires issues du cortex préfrontal médial, dorsolatéral et orbitofrontal qui seraient impliquées dans cette forme d'analgésie (Ploghaus et al., 1999; Wager et al., 2004; Rainville & Duncan, 2006; Goffaux et al., 2009). L'influence de ces aires corticales dans la modulation de la douleur se ferait notamment via les connexions qu'entretiennent ces régions avec les structures du tronc cérébral décrites précédemment (voir par exemple Wager et al., 2004).



**Figure 1. Système de modulation de la douleur (tiré de Marchand, 2009).**

Le présent programme de recherche s'intéresse à ces mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (MECD), plus précisément à ceux situés au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral. Ces projets, qui sont décrits dans les prochaines pages, portent sur le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par TENS (une modalité électrothérapeutique reposant sur l'activation des MECD) ainsi que sur l'intégrité des MECD descendants dans la névralgie du trijumeau (NT).

## **1.2 Problématique**

### **1.2.1 Mécanismes neurophysiologiques du TENS**

La neurostimulation périphérique (TENS) est une modalité électrothérapeutique fréquemment utilisée en réadaptation afin de diminuer la douleur (O'Sullivan & Schmitz, 2000). Malgré son emploi répandu, les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'analgésie du TENS restent à ce jour encore mal compris. Ainsi, et si le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par le TENS de basse fréquence est bien documenté (Chapman & Benedetti, 1977; Sjolund & Eriksson, 1979; Willer et al., 1982; Lundeberg et al., 1985), l'implication de ces récepteurs dans le TENS de haute fréquence reste nettement plus controversée. D'un côté, les études réalisées chez l'humain ont permis de montrer que la naloxone ne parvenait pas à renverser l'analgésie induite par le TENS de haute fréquence (Sjolund & Eriksson, 1979; Abram et al., 1981; Willer et al., 1982; Freeman et al., 1983; Lundeberg et al., 1985; Hansson et al., 1986; Honig et al., 1987), suggérant que ce type de stimulation était non-opioïde. De l'autre, des données récentes provenant d'études réalisées chez l'animal indiquent que l'analgésie induite par le TENS de haute fréquence peut être renversée par des doses élevées de naloxone (Sluka et al., 1999).

Ces résultats, apparemment contradictoires, pourraient s'expliquer par les doses de naloxone utilisées. De fait, nous savons aujourd'hui que la naloxone a une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  que pour les récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$  (Gourlay, 2005), et il est possible que les doses de naloxone données lors des études antérieures

chez l'humain étaient insuffisantes pour bloquer les récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$ . Une telle hypothèse est confortée par les travaux de Sluka et collaborateurs chez l'animal qui montrèrent que seules de grandes doses de naloxone parvenaient à renverser l'analgésie du TENS de haute fréquence (Sluka et al., 1999). Cependant, il n'existe aucune étude permettant de confirmer les résultats de Sluka et collaborateurs chez l'humain. C'est ce que nous tenterons de faire dans le premier projet de recherche.

### **1.2.2 TENS et phénomène de tolérance croisée**

Malgré son emploi répandu, l'efficacité clinique du TENS reste encore aujourd'hui matière à controverse (Brosseau et al., 2002). C'est que les résultats obtenus par les différentes études restent contradictoires, certaines supportant son utilisation (Marchand et al., 1993) et d'autres la réfutant (Deyo et al., 1990). On estime par ailleurs qu'entre 50 et 80 % des patients bénéficient du TENS à court terme et qu'entre 6 et 44 % en bénéficient à long terme (Lampl et al., 1998). Il est possible que cette variabilité inter-individuelle et inter-études soit attribuable, du moins en partie, à une tolérance croisée entre le TENS et les analgésiques que prennent les patients. De fait, les travaux réalisés par Sluka et collaborateurs (2000) ont permis de montrer que le TENS de basse fréquence était moins efficace que le TENS de haute fréquence chez les rats ayant développé une tolérance à la morphine. Cette tolérance croisée entre le TENS de basse fréquence et la morphine serait attribuable au fait que la morphine et le TENS de basse fréquence agissent tous les deux via les mêmes récepteurs (i.e. les récepteurs opioïdes  $\mu$ ; voir Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001; et Gutstein & Akil, 2001).

L'impact de ces résultats sur le plan clinique est considérable. Sachant qu'il existe une tolérance croisée entre le TENS de basse fréquence et les opioïdes exogènes, le clinicien devrait éviter d'utiliser ce type de stimulation chez les patients prenant des opioïdes et favoriser plutôt le TENS de haute fréquence. Malheureusement, il n'existe aucune étude chez l'humain permettant de confirmer les résultats de Sluka et collaborateurs (2000). C'est ce que nous proposons de faire dans le deuxième projet.

### **1.2.3 Physiopathologie de la névralgie du trijumeau**

La névralgie du trijumeau (NT) est un désordre douloureux touchant le V<sup>e</sup> nerf crânien et affectant la région du visage. Bien que cette condition soit décrite depuis maintenant de nombreuses années (Rose, 1999; Cole et al., 2005), la physiopathologie de la NT reste encore aujourd'hui mal comprise (Burchiel, 1993; Turp & Gobetti, 1996). Parmi les hypothèses les plus souvent évoquées est l'idée que ce désordre pourrait être causé par une compression microvasculaire de la racine dorsale du nerf trijumeau (McLaughlin et al., 1999).

Reste cependant que la compression microvasculaire du nerf trijumeau ne permet pas d'expliquer entièrement la NT. De fait, il appert que bon nombre de personnes souffrant de la NT ne présentent pas de compression microvasculaire (Ishikawa et al., 2002; Sindou et al., 2002; Baechli & Gratzl, 2007) et que plusieurs personnes ayant une compression microvasculaire ne développeront jamais de douleurs faciales (Hardy &

Rhoton, Jr., 1978; Kress et al., 2006) (voir Adams, 1989).

De façon alternative, certains auteurs suggèrent que la NT pourrait être associée à un dérèglement des MECD. Une telle hypothèse découle principalement des travaux de Fromm et collaborateurs (1981) qui montrèrent, à l'aide d'expériences réalisées chez le chat, que les anticonvulsivants utilisés avec succès chez les gens souffrant de NT (e.g. carbamazépine, phénytoïne) augmentaient l'efficacité des MECD. Au contraire, le phénobarbital (un anticonvulsivant s'étant révélé cliniquement inefficace pour traiter la NT) n'avait aucun effet potentialisateur sur les MECD. De tels résultats ont fait dire à Fromm et collaborateurs qu'un déficit des MECD pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la NT. Aucune étude n'a cependant encore permis de confirmer cette hypothèse. C'est ce que nous tenterons de faire dans le troisième projet.

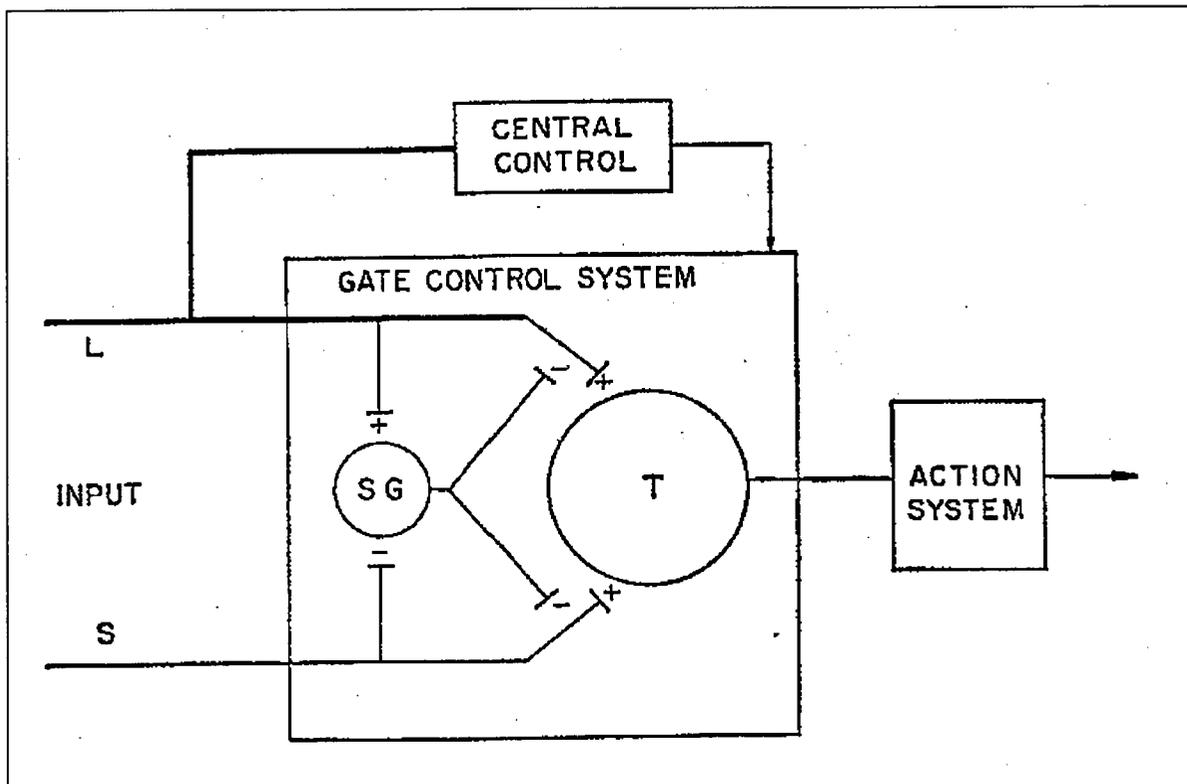
## **CHAPITRE II : RECENSION DES ÉCRITS**

### **2.1- La neurostimulation périphérique (TENS)**

#### **2.1.1 Description et origine du TENS**

L'utilisation de l'électricité afin de soulager la douleur ne date pas d'hier. En effet, des écrits datant de l'an 15 après Jésus-Christ rapportent que, déjà à cette époque, des gens utilisaient les décharges électriques de poissons comme la torpille afin de soulager leurs douleurs articulaires (Gildenberg, 2006). Ce n'est toutefois qu'au début du 20<sup>e</sup> siècle qu'est apparu le premier stimulateur électrique à visées thérapeutiques. Désigné sous le nom d' « Electreat », il était capable – selon ses concepteurs – de traiter non seulement la douleur mais aussi toutes sortes d'autres maladies (Gildenberg, 2006). Évidemment, les preuves scientifiques d'une telle affirmation étaient inexistantes et il fallut attendre au milieu des années 1960 pour que l'utilisation de l'électricité comme modalité analgésique rencontre une plus grande acceptation de la part des scientifiques et du personnel médical. À ce moment, Ronald Melzack et Patrick Wall élaborent la désormais célèbre théorie du portillon. Selon cette théorie, la perception de la douleur implique un portillon qui peut être ouvert (augmentation de la douleur) ou fermé (diminution de la douleur). Cet état ouvert ou fermé du portillon dépendrait de l'équilibre entre l'activité des petites fibres nociceptives favorisant l'ouverture du portillon et celle des grosses fibres non-nociceptives favorisant la fermeture du portillon (voir Figure 2). Ainsi, selon cette théorie, l'activation des grosses fibres myélinisées non-nociceptives (par exemple à l'aide

d'un massage ou d'un courant électrique de faible intensité recrutant les fibres A $\beta$ ) bloquerait les informations venant des petites fibres nociceptives (A $\delta$  et C) au niveau de la substantia gelatinosa de la moelle épinière, diminuant du même coup la douleur perçue (voir Melzack & Wall, 1965).



**Figure 2. Théorie du portillon (tiré de Melzack & Wall, 1965).**

Cette théorie, élaborée à partir d'observations cliniques et de données physiologiques, a fourni les premières bases théoriques permettant de justifier l'utilisation de la neurostimulation périphérique et, ce faisant, a grandement contribué à augmenter son utilisation par les professionnels de la santé (Besson, 1999; Gildenberg, 2006). C'est en effet en s'inspirant de cette théorie que Wall et Sweet montraient, deux années plus tard,

que l'application d'un courant électrique de faible intensité au niveau de la peau (nommé TENS pour « *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* ») permettait de diminuer la douleur neuropathique de 8 patients (Wall & Sweet, 1967), fournissant les premières preuves scientifiques de l'efficacité du TENS comme modalité analgésique.

### **2.1.2 Les différents types de stimulations TENS**

Il existe deux grands types d'application TENS, soit le TENS conventionnel et le TENS acupuncture (Hayes, 2000). Le clinicien utilisant le TENS conventionnel cherche à stimuler les fibres non-nociceptives A $\beta$  afin de bloquer le message nociceptif transmis par les fibres A $\delta$  et C. C'est la théorie du portillon. Pour ce faire, celui-ci utilisera un courant de haute fréquence (avoisinant généralement 100 Hz) et de faible intensité. Ce courant aura pour conséquence de recruter de façon assez sélective les fibres A $\beta$  (plus excitables et donc les premières à être recrutés lors de l'application d'un courant électrique transcutanée), provoquant une agréable sensation de fourmillement (Hayes, 2000; Barlas & Lundeberg, 2006).

Le TENS acupuncture utilise au contraire un courant électrique de basse fréquence (1-4 Hz) et de haute intensité. Ces stimulations recrutent non seulement les fibres myélinisées A $\beta$  mais également les plus petites fibres myélinisées (fibres A $\delta$ ) et non-myélinisées (fibres C) transmettant l'information nociceptive jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière puis vers des régions du tronc cérébral impliquées dans les mécanismes inhibiteurs descendants (Le Bars et al., 1979; Lundy-Ekman, 1998; Hayes, 2000).

Lorsque les électrodes sont appliquées à proximité d'un muscle, les fibres motrices efférentes (motoneurones  $\alpha$ ) sont également recrutées, provoquant des contractions musculaires brèves et rythmiques (Barlas & Lundeborg, 2006). Comme son nom l'indique, le TENS acupuncture partage plusieurs similitudes avec l'acupuncture, ne serait-ce que par sa fréquence de stimulation qui se rapproche de la fréquence des mouvements de rotation imbriqués aux aiguilles par l'acupuncteur traditionnel (Borsarello, 2005). D'ailleurs, de nombreux acupuncteurs modernes « branchent » leurs aiguilles à un appareil TENS. Cette technique, qui s'apparente au TENS acupuncture mais qui utilise des aiguilles plutôt que des électrodes, est connue sous le nom d'électroacupuncture (Ulett et al., 1998).

Contrairement au TENS conventionnel, l'effet analgésique du TENS acupuncture n'est pas expliqué par la théorie du portillon. Comme l'acupuncture et de nombreuses autres techniques d'hyperstimulation analgésique centennaires (e.g. cautérisation, scarification), le TENS acupuncture a plutôt comme résultat la production de douleur localisée (Marchand, 1998b). L'effet analgésique de ces techniques, impliquant le système inhibiteur descendant, est connu sous le nom d'analgésie par contre-irritation (Le Bars et al., 1979; Willer et al., 1999; Marchand, 2005).

### **2.1.3 Mécanismes d'action du TENS conventionnel**

La théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965) est la théorie la plus souvent utilisée pour expliquer l'effet analgésique du TENS conventionnel (voir entre autres Foley, 2000). Il

convient cependant de rappeler que, bien qu'appuyée sur des données physiologiques rigoureuses, cette théorie ne se voulait pas une explication exhaustive (Besson, 1999). Ainsi, et si le rôle de la substantia gelatinosa dans la modulation des afférences nociceptives est aujourd'hui bien admis (Lundy-Ekman, 1998), certains détails concernant les mécanismes exacts restent encore à élucider.

Suivant l'avènement du TENS en clinique, de nombreux chercheurs ont tenté de mieux comprendre ces mécanismes, cherchant notamment à identifier les bases neurophysiologiques responsables de l'analgésie provoquée par le TENS conventionnel. Les prochains paragraphes seront consacrés à décrire ces études.

#### a) TENS et adénosine

L'adénosine est un dérivé de l'adénine, une purine impliquée dans de nombreux processus physiologiques. Cette dernière entre notamment dans la composition de l'ADN (acide désoxyribonucléique), de l'ARN (acide ribonucléique) et de l'ATP (adénosine triphosphate), trois molécules essentielles de l'organisme (Marieb, 1999).

L'adénosine joue également un rôle important au niveau du système nerveux, notamment pour ce qui est de la régulation de l'éveil et du sommeil, de la cognition et de la mémoire (Ribeiro et al., 2002). L'adénosine intervient aussi dans les processus entourant la transmission et la modulation du message nociceptif (Sawynok & Sweeney, 1989; Walczak & Beaulieu, 2005). Libérée au niveau périphérique ou spinal, l'adénosine se lie

aux récepteurs purinergiques A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> et A<sub>3</sub>. Son effet antinociceptif est principalement lié à l'activation des récepteurs A<sub>1</sub> (situé au niveau des neurones nociceptifs primaires et secondaires) bien que l'action anti-inflammatoire résultant de l'activation des récepteurs A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> et A<sub>3</sub> contribue également, de façon indirecte, à moduler la transmission du message nociceptif (Sawynok & Liu, 2003).

Le rôle de l'adénosine et des récepteurs purinergiques dans l'analgésie induite par la vibration a été postulé pour la première fois au milieu des années 1980. La vibration est une modalité qui, comme le TENS conventionnel, active les grosses fibres afférentes myélinisées (Lundy-Ekman, 1998; Blumenfeld, 2002). Cherchant à comprendre comment l'activation de ces fibres pouvait diminuer l'activité des neurones nociceptifs de la moelle épinière, Salter et Henry (1987) ont cherché à déterminer le rôle de l'adénosine sur cette inhibition segmentaire. À l'aide d'un appareil attaché sur la cheville de chats, les chercheurs ont appliqué une vibration de 80 Hz pour une durée de 3 secondes et montré que cette vibration induisait une inhibition des neurones nociceptifs situés au niveau lombaire. Plus intéressant encore, l'inhibition de l'activité de ces neurones nociceptifs était diminuée par l'administration de caféine (un antagoniste purinergique), et renforcée partiellement par le dipyridamole (un inhibiteur de la recapture de l'adénosine; Phillis et al., 1979; Daly et al., 1985), étayant le rôle de cette purine dans l'analgésie induite par la vibration et, par extension, dans celle induite par le TENS conventionnel.

Le rôle de l'adénosine dans l'analgésie induite par le TENS conventionnel a été confirmé

chez l'humain par Marchand et collaborateurs (1995). Dans cette étude utilisant un devis à double insu comparant l'analgésie induite par le TENS conventionnel sur une douleur expérimentale induite à l'aide d'une thermode, les chercheurs ont montré que l'analgésie induite par le TENS conventionnel était complètement bloquée chez le groupe de sujets qui avaient pris un comprimé de 200 mg de caféine alors qu'elle était intacte chez ceux ayant pris un comprimé de sucre. Cette étude est fort intéressante tant d'un point de vue scientifique que d'un point de vue clinique puisqu'elle permet non seulement de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques du TENS, mais aussi de souligner l'importance pour les patients utilisant le TENS conventionnel d'éviter de consommer des produits contenant de la caféine.

#### *b) Opiïdes endogènes*

La montée en popularité du TENS dans les années soixante-dix coïncide avec la découverte par Kosterlitz et Hughes des endorphines, ces neuropeptides produits par le corps et s'apparentant aux opiïdes exogènes comme la morphine (Kosterlitz & Hughes, 1977). À ce moment, le pouvoir analgésique des opiïdes exogènes était déjà connu depuis plusieurs années, l'opium étant utilisé à des fins religieuses et médicinales par les Sumériens plus de 5000 ans avant J-C et la morphine (principe actif de l'opium) ayant été isolée en 1805 par Friedrich Serturmer (Hamilton & Baskett, 2000).

Les opiïdes, endogènes comme exogènes, ont la capacité de se lier aux récepteurs opiïdes. Ceux-ci sont localisés à différents endroits dans le corps, soit en périphérie, au

niveau spinal et au niveau supra-spinal, permettant ainsi aux opioïdes de moduler le message nociceptif tout le long de son trajet vers les centres supérieurs (Chauvin & Beaulieu, 2005). Au niveau cellulaire, les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des protéines G. Leurs effets sont donc liés à l'activation de seconds messagers qui entraînent une cascade de réponses cellulaires menant ultimement à une diminution de l'excitabilité neuronale (Williams et al., 2001). Cet effet inhibiteur s'exerce principalement de deux façons, d'abord en inhibant l'ouverture des canaux calciques des neurones présynaptiques et en permettant l'ouverture des canaux potassiques des neurones postsynaptiques (Wilding et al., 1995; Jan & Jan, 1997). Ces deux actions entraînent respectivement une diminution de la quantité de neurotransmetteurs excitateurs libérés par le neurone présynaptique et une hyperpolarisation cellulaire du neurone postsynaptique (Connor & Christie, 1999; Law et al., 2000; voir Chauvin & Beaulieu, 2005 pour une revue).

On retrouve les récepteurs opioïdes au niveau du corps cellulaire des neurones afférents primaires, situé au niveau des ganglions rachidiens. Ces récepteurs opioïdes ont la capacité de migrer à partir du corps cellulaire vers la périphérie, où les opioïdes endogènes – libérés par les monocytes, macrophages et lymphocytes – viendront se lier (Mousa et al., 2004; Rittner et al., 2005; Kapitzke et al., 2005; Dickenson & Kieffer, 2006). Les récepteurs opioïdes situés au niveau du corps cellulaire migrent également vers la corne dorsale de la moelle. La présence de ces récepteurs au niveau périphérique et spinal permet d'inhiber la transmission du message nociceptif (Bailey et al., 2000; cité dans Chauvin & Beaulieu, 2005).

Les récepteurs opioïdes se retrouvent également au niveau supraspinal. Le cortex insulaire, l'amygdale, l'hypothalamus, la SGPA et la région rostrale de la partie ventromédiale du bulbe rachidien (RVM) – comprenant notamment le NRM – contiennent tous des récepteurs opioïdes (Mansour et al., 1988; Arvidsson et al., 1995; Mansour et al., 1995; Akil et al., 1998; cités dans Fields, 2004). Comme nous l'avons vu précédemment, la SGPA et le NRM font partie des voies descendantes de contrôle de la douleur et leur activation, que ce soit de façon endogène (via les opioïdes endogènes) ou exogène (via les agonistes opioïdes), provoquent une puissante analgésie (Marchand, 2005; Fields et al., 2006). Qui plus est, la destruction du RVM diminue de façon considérable l'effet analgésique de la morphine, témoignant du rôle prépondérant que joue cette structure dans l'analgésie opioïde (Fields, 2004).

### c) TENS et opioïdes endogènes

La découverte en 1977 par Kosterlitz et Hughes de ces peptides analgésiques produits naturellement par le corps attira l'attention des scientifiques qui cherchent alors à expliquer l'effet analgésique de modalités non-pharmacologiques comme le TENS. Cet intérêt pour les opioïdes endogènes fut renforcé par la découverte que l'analgésie produite par l'acupuncture et l'électroacupuncture était liée au relâchement de ces peptides opioïdes endogènes (Mayer et al., 1977; Clement-Jones et al., 1980; Han et al., 1991), et plusieurs scientifiques ont alors postulé qu'il en était de même pour le TENS.

Suivant cette idée, Salaar et collaborateurs (1981) mesurèrent les concentrations de  $\beta$ -endorphines dans le liquide cérébro-spinal avant et après l'application de TENS conventionnel chez six patients souffrant d'hydrocéphalie obstructive et sept patients présentant des fistules durales. Bien que ces patients ne rapportaient aucune douleur, l'application du TENS (fréquence 40-60 Hz, intensité 40-80 mA) fut associée à une augmentation des niveaux de  $\beta$ -endorphines 20 à 45 minutes après le début de la stimulation. Ces résultats furent corroborés par Facchinetti et collaborateurs (1984) qui notèrent une augmentation du niveau de  $\beta$ -endorphines plasmatiques suite à l'application du TENS conventionnel (fréquence 85 Hz, intensité sous le seuil de douleur). Fait intéressant, Facchinetti et collaborateurs trouvèrent une relation linéaire entre l'élévation des  $\beta$ -endorphines et la diminution du seuil du réflexe nociceptif (RIII), renforçant la prémisse selon laquelle l'analgésie du TENS conventionnel était liée au relâchement d'opioïdes endogènes.

Honig et collaborateurs (1987), au contraire, furent incapable de montrer une augmentation du taux de  $\beta$ -endorphines dans le sérum de patients souffrant de douleur chronique suite à l'application de TENS conventionnel. Devant ces résultats négatifs, les chercheurs ont cependant rappelé qu'il ne fallait pas pour autant conclure que l'analgésie du TENS était non-opioïde puisque d'autres opioïdes endogènes pouvaient être impliqués (e.g. leu-enképhaline, met-enképhaline, dynorphine).

#### d) Effet de la naloxone sur l'analgésie du TENS conventionnel

Si certaines études évaluant les niveaux de  $\beta$ -endorphines ont permis de montrer que le TENS était lié au relâchement d'opioïdes endogènes, l'ultime façon de confirmer le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie du TENS reste cependant de montrer que cette analgésie est renversée par un antagoniste opioïde.

La naloxone constitue sans aucun doute un des antagonistes opioïdes les plus utilisés. Il s'agit d'un antagoniste compétitif qui bloque ou qui renverse l'effet des ligands opioïdes en empêchant ces derniers de se lier aux récepteurs (Gourlay, 2005). La naloxone possède une grande affinité pour les récepteurs  $\mu$  (similaire à celle de la morphine) quoiqu'elle ait également, dans une moindre mesure, la capacité de se lier aux récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  (Gourlay, 2005). En clinique, elle est principalement utilisée pour traiter la dépression respiratoire dans le cas de surdosage aux opioïdes (Cantwell et al., 2005). Sa courte demi-vie (~ 60 minutes) oblige toutefois les cliniciens à effectuer plusieurs injections ou à administrer la naloxone de façon continue (Chauvin & Beaulieu, 2005). En recherche, la naloxone est principalement utilisée afin de déterminer si l'effet analgésique d'un traitement ou d'une procédure est imputable à une composante opioïde (voir notamment Mayer et al., 1977; Levine et al., 1978a; Benedetti, 1996; Julien & Marchand, 2006; Gaumond et al., 2007). En absence d'opioïdes, la naloxone ne produit généralement aucun effet observable (Gutstein & Akil, 2001), ce qui facilite le recours à des devis de recherche utilisant le double insu.

L'effet de la naloxone sur l'analgésie du TENS fut étudié par Sjolund et Eriksson en 1979. Dans leur étude réalisée auprès de 20 personnes souffrant de douleur chronique, les chercheurs montrèrent que la naloxone renversait l'analgésie du TENS acupuncture mais pas celle du TENS conventionnel (Sjolund & Eriksson, 1979). Des résultats similaires furent obtenus par Lundeberg et collaborateurs (1985) chez un groupe de six patientes souffrant de dysménorrhée. Ces observations ont amené les chercheurs à dire que l'analgésie du TENS acupuncture était liée au relâchement d'opioïdes endogènes alors que celle du TENS conventionnel était plutôt liée à d'autres mécanismes. Willer et collaborateurs (1982) parvinrent à des conclusions similaires en étudiant la composante nociceptive (RII) du réflexe de clignement des yeux chez un groupe de sujets sains. Dans leur étude comparant l'effet analgésique de l'électroacupuncture à celui du TENS conventionnel, ces chercheurs montrèrent que l'électroacupuncture et le TENS conventionnel induisaient tous deux une dépression du réflexe et que la naloxone renversait cette dépression dans le cas de l'électroacupuncture mais pas du TENS conventionnel.

L'absence d'interaction entre la naloxone et l'analgésie du TENS conventionnel fut confirmée par de nombreuses autres études. D'abord, Woolf et collaborateurs montrèrent que l'analgésie induite par le TENS chez six patients avec fracture des côtes n'était pas renversée par l'injection de naloxone (Woolf et al., 1978). Bien que l'intensité de la stimulation fût, au dire des chercheurs, sous le seuil de douleur, les paramètres exacts du TENS (fréquence, intensité, largeur de l'onde) n'ont pas été rapportés dans cet article. En fait, ces paramètres, une fois réglés par les chercheurs, pouvaient être modifiés par les

patients afin d'obtenir une analgésie maximale. S'il est raisonnable de croire que la stimulation s'apparentait probablement davantage au TENS conventionnel qu'au TENS acupuncture, il demeure cependant impossible de se prononcer avec certitude sur le sujet.

Pertovaara et Kemppainen (1981) montrèrent ensuite que l'application de TENS conventionnel (fréquence 100 Hz, intensité 45 mA) au niveau de la joue de six participants élevait leur seuil de douleur dentaire (douleur expérimentale induite à l'aide d'un courant électrique) pendant la première minute de stimulation et que cette élévation n'était pas renversée par l'injection de naloxone. Ces résultats furent corroborés par de nombreux autres chercheurs qui montrèrent que la naloxone ne renversait pas l'analgésie du TENS conventionnel ni chez les sujets sains pour une douleur expérimentale (Hansson et al., 1986), ni chez les patients souffrant de douleur chronique de diverses origines (Abram et al., 1981; Freeman et al., 1983; Honig et al., 1987).

Woolf et collaborateurs avaient pourtant montré au début des années 1980 que l'application d'un courant électrique percutané ou transcutané de 100 Hz sur la queue de rats prolongeait la période d'immersion de la queue du rat dans l'eau chaude (49° C) et que cet effet analgésique était renversé par l'injection de naloxone (Woolf et al., 1980). Si ces observations contrastent avec les études effectuées chez l'humain, il faut cependant souligner que l'intensité de la stimulation était au-dessus du seuil moteur, ouvrant la possibilité que le courant ait recruté les fibres A $\delta$  et C et qu'il ait donc provoqué une analgésie par contre-irritation comme le fait le TENS acupuncture. Comme nous le verrons dans les prochains paragraphes, l'analgésie induite par le TENS acupuncture est

renversée par la naloxone.

*e) Effet de la naloxone sur l'analgésie du TENS acupuncture*

Contrairement au TENS conventionnel, de nombreuses études ont montré que l'analgésie induite par le TENS acupuncture était renversée par la naloxone. Notamment, les travaux réalisés par Sjolund et Eriksson (1979), Willer et collaborateurs (1982) et Lundeberg et collaborateurs (1985) ont permis d'établir qu'il existait une interaction entre la naloxone et le TENS acupuncture, confirmant le rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par ce type de stimulation.

Ces chercheurs ne furent cependant pas les premiers à montrer que l'analgésie du TENS acupuncture pouvait être renversée par la naloxone. De fait, dans une étude réalisée en 1977 par Chapman et Benedetti, on montrait déjà que le TENS acupuncture (fréquence 2 Hz, intensité moyenne 45 mA) appliqué au niveau de la joue élevait la rhéobase sensitive et le seuil de douleur d'une stimulation électrique appliquée au niveau de la dent. Cette élévation du seuil de douleur était renversée partiellement par l'injection de naloxone, alors qu'aucune différence n'était observée pour la rhéobase sensitive, suggérant l'activation de deux mécanismes inhibiteurs distincts, soit un mécanisme inhibiteur opioïde ou partiellement opioïde pour les informations nociceptives et un mécanisme inhibiteur non-opioïde pour les informations non-nociceptives (Chapman & Benedetti, 1977).

Les similitudes entre le TENS acupuncture et l'acupuncture renforcent l'idée selon laquelle l'analgésie induite par le TENS acupuncture serait de nature opioïde. Ces deux techniques font appel aux principes de l'analgésie par contre-irritation, principes selon lesquels la production d'une douleur localisée produira un soulagement subséquent (Le Bars D. et al., 1979; Marchand, 1998b). Ces techniques d'hyperstimulation sont connues pour impliquer les opioïdes endogènes via notamment les systèmes inhibiteurs descendants issus de la SGPA et du NRM (Fields, 2004; Fields et al., 2006). De fait, tout comme le TENS acupuncture, l'analgésie induite par l'acupuncture est renversée par la naloxone (Mayer et al., 1977) et il est aujourd'hui bien admis que les effets de cette vieille médecine chinoise sont, du moins partiellement, attribuables au relâchement d'opioïdes endogènes (Ulett et al., 1998; Han, 2004).

Ces explications aident à comprendre pourquoi deux autres études, celles de Pertovaara et collaborateurs (1982) et de Hansson et collaborateurs (1986), ont été incapables de montrer un renversement de l'analgésie du TENS avec la naloxone. Bien que s'apparentant au TENS acupuncture en raison des basses fréquences utilisées (2 Hz), l'intensité de la stimulation était sous le seuil de douleur. Ces résultats, combinés à ceux de Woolf et collaborateurs (1980) – qui avaient montré que l'analgésie induite par une stimulation de haute fréquence et de haute intensité était renversée par la naloxone – laisse suggérer que l'intensité de la stimulation, plus que la fréquence, est le paramètre déterminant à considérer.

### f) Une question de récepteur

À la lumière de tous ces résultats, il semblait donc que le TENS acupuncture et conventionnel fonctionnaient via différents mécanismes, le premier impliquant les opioïdes endogènes et le second des mécanismes non-opioïdes. Des données récentes provenant d'études effectuées chez l'animal permettent cependant de remettre en cause une telle prémisse et suggèrent que les opioïdes endogènes seraient également impliqués dans l'analgésie du TENS conventionnel (Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001). De fait, dans les études décrites précédemment, les chercheurs avaient utilisé de petites doses de naloxone variant entre 0,4 et 1,6 mg. Or, nous savons que la naloxone a une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$  que pour les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  et que de petites doses (comme celles données par ces chercheurs à l'époque) antagonisent les récepteurs  $\mu$  mais pas nécessairement les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  (Gourlay, 2005).

Suivant ce raisonnement, Sluka et collaborateurs (1999) ont montré que les effets analgésiques du TENS conventionnel pouvaient bel et bien être bloqués par la naloxone mais que cela requérait des doses beaucoup plus élevées que ce qui est habituellement requis pour bloquer ceux du TENS acupuncture. Afin d'identifier précisément le récepteur impliqué, les chercheurs ont utilisé deux antagonistes opioïdes spécifiques, soit le naltrindole (un antagoniste des récepteurs  $\delta$ ) et la norbinaltorphimine (un antagoniste des récepteurs  $\kappa$ ). Leurs résultats ont permis de montrer que le naltrindole, mais par la norbinaltorphimine, prévenait l'effet analgésique du TENS conventionnel, amenant les chercheurs à proposer que le TENS conventionnel produisait une analgésie via les

récepteurs  $\delta$ . Fait intéressant, ces résultats ont été observés lorsque le naltrindole était injecté au niveau spinal (Sluka et al., 1999) mais aussi au niveau du tronc cérébral (Kalra et al., 2001), laissant supposer l'implication de mécanismes inhibiteurs segmentaires et descendants dans l'analgésie du TENS conventionnel.

#### **2.1.4 TENS et tolérance**

D'un point de vue clinique, l'implication des récepteurs opioïdes dans l'analgésie du TENS permet d'expliquer pourquoi cette modalité, souvent très efficace lors des premières utilisations, peut parfois voir son efficacité diminuer avec le temps (Fishbain et al., 1996). Ce phénomène, que l'on nomme tolérance, est bien connu pour les opioïdes exogènes (Le Bars M. et al., 2000; Schug & Gandham, 2006). Chandran et Sluka (2003) ont récemment montré que ce phénomène était aussi présent pour le TENS, à savoir que l'application répétée quotidienne de TENS conventionnel et acupuncture entraînait une diminution de son efficacité. Cette diminution d'efficacité semblait être liée aux récepteurs opioïdes puisque les rats ayant développé une tolérance au TENS acupuncture et conventionnel étaient aussi tolérants aux agonistes opioïdes  $\mu$  et  $\delta$ , respectivement (Chandran & Sluka, 2003). Pour le clinicien, ces résultats laissent supposer qu'il serait préférable de ne pas utiliser le TENS de façon trop fréquente afin d'éviter de créer une tolérance et rappellent la nécessité de bien coordonner les approches pharmacologiques (e.g. morphine) et non-pharmacologiques (e.g. TENS) dans le traitement de la douleur.

Cette tolérance croisée entre le TENS et les opioïdes existe aussi dans l'autre direction.

Dans une autre étude, Sluka et collaborateurs (2000) ont montré que les rats rendus tolérants à la morphine répondaient également moins bien au TENS acupuncture. Ces observations ne sont pas sans rappeler les observations faites par Solomon et collaborateurs (1980). Dans leur étude – cherchant à déterminer si le TENS permettait de diminuer la consommation d’analgésique en période postopératoire – Solomon et collaborateurs remarquèrent que certains patients semblaient très bien répondre au TENS alors que d’autres répondaient beaucoup moins bien. Cherchant à mieux comprendre cette situation, les chercheurs ont réalisé une série d’analyses exploratoires. Ces analyses leur ont permis de constater qu’il existait une association importante entre la consommation préopératoire de narcotiques et l’efficacité analgésique du TENS. En fait, lorsque l’on divisait les patients en deux catégories basées sur la consommation préopératoire de narcotiques, les chercheurs notèrent : (1) que le TENS était très efficace chez les patients n’ayant pas consommé d’analgésiques narcotiques sur une base régulière six mois avant la chirurgie et (2) que les patients ayant consommé des analgésiques narcotiques sur une base régulière dans les mois précédents la chirurgie rapportaient très peu d’analgésie suivant l’application du TENS. Malheureusement, les paramètres de stimulation TENS ainsi que les détails concernant les narcotiques utilisés n’ont pas été rapportés par les chercheurs, limitant les interprétations. À la lumière de ces observations, il apparaît toutefois de plus en plus clair que le clinicien se doit de considérer les médicaments pris par le patient lorsqu’il désire utiliser le TENS. En outre, et puisque le TENS conventionnel voit son effet analgésique préservé chez les rats ayant développé une tolérance à la morphine (voir Sluka et al., 2000), on pourrait croire que le clinicien aurait avantage à utiliser le TENS conventionnel plutôt que le TENS

acupuncture chez les patients utilisant régulièrement de la morphine.

### **2.1.5 Efficacité clinique du TENS**

Les études réalisées sur le TENS ont permis de montrer que cette modalité pouvait permettre de soulager un nombre impressionnant de conditions douloureuses, allant de la lombalgie (Marchand et al., 1993) au syndrome de l'épaule douloureuse (Leandri et al., 1990), en passant par les douleurs postopératoires (Jensen et al., 1985) et les douleurs arthritiques (Mannheimer & Carlsson, 1979). Certaines études suggèrent par ailleurs que le TENS peut avoir un impact positif dépassant largement la simple diminution de douleur. Par exemple, Brill et Whiffen (1985) ont rapporté que l'application de TENS a permis à un groupe de 129 patients souffrant de lombalgie de participer à une école d'exercices, eux qui avaient auparavant trop de douleur pour y participer. De leur côté, Chabal et collaborateurs (1998) ont observé que les personnes souffrant de douleur chronique qui utilisaient le TENS régulièrement depuis plusieurs mois avaient diminué leur consommation de médicaments (opioïdes, tranquillisants, relaxants musculaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens) ainsi que le nombre de consultations chez le physiothérapeute et l'ergothérapeute. Ces changements ont permis de réduire les coûts – selon un modèle approximatif élaboré par les chercheurs – de 55 % pour ce qui est des médicaments et de 69 % pour ce qui est de la physiothérapie et de l'ergothérapie. Enfin, sur le plan fonctionnel, une étude menée par Fishbain et collaborateurs (1996) a montré que l'utilisation du TENS permettait de diminuer l'impact de la douleur au travail et même de favoriser le retour au travail.

Malgré tout, l'efficacité analgésique du TENS reste encore aujourd'hui matière à controverse. C'est que les études réalisées sur le sujet ne sont pas toutes unanimes et, si certaines proposent que le TENS est efficace (Mannheimer & Carlsson, 1979; Marchand et al., 1993), d'autres laissent croire au contraire que l'effet TENS n'est pas plus important que l'effet placebo (Deyo et al., 1990). Récemment, une série de méta-analyses ont cherché à combiner ces différentes études afin de tenter d'avoir l'heure juste concernant l'efficacité clinique du TENS. Ces méta-analyses ont révélé :

1. qu'il n'y avait pas assez d'études cliniques randomisées pour conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité du TENS pour la lombalgie (Brosseau et al., 2002);
2. qu'il n'y avait pas assez d'études cliniques randomisées pour conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité du TENS pour les douleurs à l'épaule survenant suite à un accident vasculaire cérébral (Price & Pandyan, 2001);
3. que le TENS conventionnel (mais pas le TENS acupuncture) était plus efficace que le TENS placebo pour la dysménorrhée (Proctor et al., 2002);
4. que le TENS conventionnel et acupuncture étaient plus efficaces que le TENS placebo chez les patients souffrant d'arthrose du genou (Osiri et al., 2000);
5. que le TENS n'était pas plus efficace que le TENS placebo pour les douleurs

postopératoires (Carroll et al., 1996).

Ainsi donc, et malgré le recours aux méta-analyses, l'utilité clinique du TENS reste encore incertaine. Comme nous le verrons au cours des prochaines pages, plusieurs facteurs pourraient permettre d'expliquer pourquoi les conclusions entourant l'efficacité du TENS varient à ce point selon les études et pourquoi les méta-analyses ne réussissent pas à déterminer avec certitude si le TENS est efficace ou non.

#### a) Manque de puissance des méta-analyses

Malgré le nombre impressionnant d'études effectuées sur le sujet, il existe très peu d'études cliniques randomisées permettant d'évaluer l'efficacité du TENS. À titre d'exemple, parmi les soixante études portant sur le TENS et la lombalgie identifiées par Brosseau et collaborateurs (2002), seulement cinq étaient des études cliniques randomisées (Deyo et al., 1990; Gemignani et al., 1991; Marchand et al., 1993; Jardim et al., 1997; Moore & Shurman, 1997). Bien que ces études rapportaient systématiquement de meilleurs résultats chez les patients qui avaient reçu le TENS comparativement à ceux qui avaient reçu le TENS placebo (moins de douleur, meilleur statut fonctionnel, plus haut niveau de satisfaction), l'analyse n'a pas permis de révéler de différences significatives, possiblement à cause de la trop petite puissance statistique conférée par les cinq études retenues.

C'est pour tenter de remédier à ce problème de puissance que Jonhson et Martinson

(2007) décidèrent de regrouper sous la même méta-analyse toutes les études cliniques randomisées évaluant l'efficacité du TENS et ce, peu importe la population étudiée. Bien que le fait de regrouper ensemble différentes populations puisse être discutable d'un point de vue méthodologique (Novak & Nemeth, 2007), une telle façon de faire a permis aux chercheurs d'augmenter considérablement la puissance statistique des analyses, faisant grimper le nombre d'études inclus dans la méta-analyse à 37. L'analyse de ces 37 études a permis de montrer que le TENS était plus efficace que le TENS placebo, amenant Johnson et Martinson à conclure que l'absence de résultats significatifs des études antérieures était probablement attribuable à une trop faible puissance statistique.

#### *b) Manque de contrôle des facteurs confondants*

Comme nous l'avons vu précédemment, une étude réalisée par Marchand et collaborateurs (1995) a permis de montrer que la caféine (un antagoniste purinergique) bloquait complètement l'effet analgésique du TENS conventionnel. En plus d'être intéressants d'un point de vue neurophysiologique, ces résultats ont également une portée clinique importante puisqu'ils révèlent qu'une dose somme toute petite de caféine (200 mg) peut réussir à bloquer l'effet analgésique du TENS conventionnel. Ces résultats sont d'autant plus préoccupants si l'on considère (1) que cette dose de caféine équivaut à la prise de deux ou trois cafés (Marchand, 1998b), (2) que la consommation de caféine des patients souffrant de lombalgie se situe en moyenne à 392 mg (McPartland & Mitchell, 1997), et (3) que pratiquement aucune étude évaluant l'efficacité du TENS ne limite la consommation de caféine des participants.

De façon similaire, l'étude de Sluka et collaborateurs (2000) a permis de montrer que l'efficacité analgésique du TENS acupuncture était considérablement diminuée chez les rats qu'on avait rendus tolérants à la morphine. Ici encore, ces résultats ne sont pas sans conséquences si l'on considère que de nombreux patients souffrant de douleur (et participant aux études sur le TENS) sont susceptibles de prendre des opioïdes sur une base régulière. Conséquemment, il est possible que l'absence de résultats significatifs en faveur du TENS acupuncture soit attribuable au fait que les patients participant aux études aient développé une tolérance aux opioïdes et une tolérance croisée au TENS acupuncture.

### *c) Position des électrodes*

Parmi les études retenues par Brosseau et collaborateurs (2002) dans leur méta-analyse, une seule a cherché à déterminer la meilleure position des électrodes TENS pour chaque patient (Marchand et al., 1993). Une telle procédure s'avère pourtant essentielle, surtout lorsque l'on considère que l'analgésie induite par le TENS conventionnel est une analgésie segmentaire (Marchand, 1998b; Hayes, 2000) et que les paresthésies induites par les stimulations doivent couvrir adéquatement la région douloureuse pour être efficaces (Wall & Sweet, 1967). Pourtant, dans un souci d'uniformisation et de standardisation, la majorité des études sur le TENS utilise une position standard où toutes les électrodes sont positionnées au même endroit pour tous les participants (Sluka & Walsh, 2003). Comme on peut l'imaginer, cela peut faire en sorte que les stimulations

TENS ne couvrent pas adéquatement la région douloureuse, diminuant par le fait même l'effet analgésique du TENS.

d) Intensité de la douleur

Il est important de souligner que le TENS produit généralement une faible analgésie (Marchand, 1998b). Conséquemment, on peut penser que les patients souffrant de conditions associées à des niveaux élevés de douleur ne risquent pas de bénéficier autant du TENS que les patients souffrant de douleurs légères à modérées. Une étude de Benedetti et collaborateurs (1997) permet d'illustrer ce phénomène. Dans leur étude effectuée sur une population de 324 patients ayant subi une chirurgie thoracique, Benedetti et collaborateurs ont remarqué que le TENS était plus efficace que le TENS placebo chez les patients qui avaient subi une thoracotomie préservant les muscles (douleur d'intensité moyenne) et chez ceux qui avaient subi une thoracoscopie (faible douleur). Au contraire, il n'y avait pas de différence entre le TENS et le TENS placebo chez les patients qui avaient subi une thoracotomie postéro-latérale (niveau élevé de douleur). Les résultats de Benedetti et collaborateurs (1997) nous indiquent que ce n'est pas tous les patients qui sont susceptibles de bénéficier du TENS, ce dernier risquant d'être moins efficace chez les patients souffrant de conditions associées à des niveaux élevés de douleur. Un tel phénomène permet peut-être encore une fois d'expliquer pourquoi les études sur le TENS (qui ne contrôlent généralement pas pour les niveaux de douleur) arrivent à des résultats contradictoires.

### e) Devis de recherche utilisés

Selon les principes de la théorie du portillon, la stimulation des afférences non-nociceptives par le TENS conventionnel provoque une inhibition des afférences nociceptives au niveau médullaire, empêchant les afférences nociceptives d'atteindre les centres supérieurs (Melzack & Wall, 1965). Ainsi, et bien qu'il soit possible que l'effet analgésique du TENS conventionnel perdure quelques minutes ou quelques heures après l'arrêt de la stimulation, c'est de toute évidence *pendant* la stimulation que l'effet analgésique sera le maximal. L'étude de Wall & Sweet (Wall & Sweet, 1967) publiée deux ans après la célèbre théorie du portillon avait d'ailleurs permis de révéler deux groupes de patients distincts soit : (1) un groupe de patients (n = 4) chez qui l'analgésie induite par la stimulation électrique (de type TENS conventionnel) perdurait plus de 30 minutes après l'arrêt de la stimulation; et (2) un groupe de patients (n = 4) chez qui l'analgésie s'estompait sitôt la stimulation électrique terminée.

Étrangement, dans la majorité des études, c'est quelques heures voir quelques jours *après* l'arrêt du TENS conventionnel qu'on cherche à évaluer l'efficacité analgésique de cette modalité. Or, comme l'ont montré Wall et Sweet (1967), seulement 50 % des patients présentent une réponse analgésique après l'arrêt de la stimulation. En mesurant la douleur des participants après l'arrêt de la stimulation TENS conventionnel, les chercheurs sous-estiment l'effet analgésique du TENS, expliquant probablement pourquoi ceux-ci ne parviennent pas systématiquement à trouver de résultats supérieurs pour le TENS comparé au TENS placebo.

Il importe de le rappeler : le TENS est une modalité analgésique et non une modalité destinée à guérir la lombalgie. Conséquemment, c'est lorsque l'effet analgésique du TENS est maximal qu'il faut chercher à évaluer son effet. Mesurer l'effet du TENS quelques jours ou quelques semaines après le dernier traitement (comme cela est fréquemment fait dans les études sur le TENS; voir par exemple Deyo et al., 1990) apparaît non seulement discutable mais aussi largement injustifié. Permettant de soutenir une telle interprétation sont les conclusions d'un article de revue récent de Poitras & Brosseau (2008) démontrant :

1. qu'il existe de bonnes preuves permettant de soutenir l'utilisation du TENS pour diminuer la douleur à court terme chez les patients souffrant de lombalgie; mais
2. que l'utilisation du TENS ne permet pas de diminuer la douleur 3 mois et 6 mois après l'arrêt des traitements TENS.

## **2.2 Névralgie du trijumeau (NT)**

### **2.2.1 Épidémiologie, historique et sémiologie**

La NT est un désordre douloureux affectant la région du visage. Elle affecte environ quatre personnes sur 100 000 et survient rarement avant l'âge de 50 ans (Zakrzewska, 1997; Scrivani et al., 2005). Avec un ratio de 3 pour 2, elle touche légèrement plus

fréquemment les femmes que les hommes (Cambier et al., 1998). Bien que certains écrits relatent l'histoire de cas familiaux (Braga et al., 1986; Fleetwood et al., 2001; Smyth et al., 2003), la majorité des cas de NT surviennent de façon spontanée sans histoire familiale (Scrivani et al., 2005). La NT ne semble pas être plus fréquente dans un groupe ethnique précis, ni survenir davantage dans une région géographique particulière (Scrivani et al., 2005).

La NT a été décrite pour la première fois à la fin du I<sup>er</sup> siècle par Arétée de Cappadoce, célèbre médecin grec de l'Antiquité (Adams, 1856; cité dans Scrivani et al., 2005).

Arétée de Cappadoce décrit alors la NT comme étant une condition douloureuse de l'hémiface caractérisée par des « spasmes et une distorsion » du visage (Rose, 1999). Plus tard, au XI<sup>e</sup> siècle, c'est Jujani qui aborde dans ses écrits ce syndrome douloureux découlant, selon lui, de la proximité du nerf trijumeau et d'une artère du crâne (Ameli, 1965; cité dans Scrivani et al., 2005).

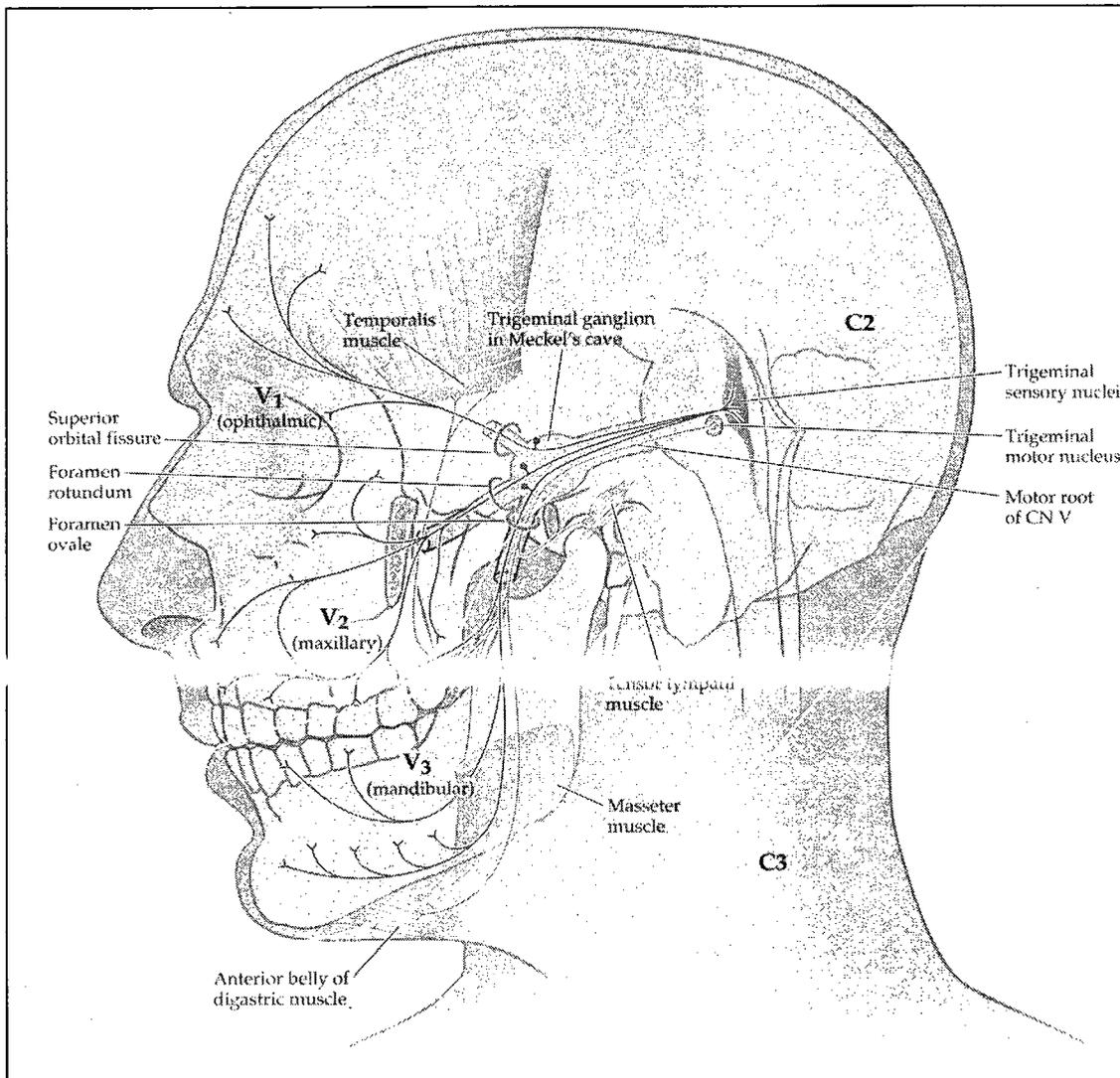
Il faut cependant attendre au XVII<sup>e</sup> siècle avant que le médecin américain John Locke détermine hors de tout doute que la NT n'est pas une condition dentaire mais bien un trouble résultant d'une pathologie du V<sup>e</sup> nerf crânien (Stookey & Ransohoff, 1959; cité dans Scrivani et al., 2005). Puis, en 1756, le médecin français Nicolas André reconnaît l'unicité de la NT, argumentant que cette condition (qu'il baptise alors tic douloureux) est « exclusive et différente » de toutes les autres conditions douloureuses du visage (André, 1756; cité dans Scrivani et al., 2005).

La douleur de la NT est discontinue et paroxystique (Cambier et al., 1998). Les paroxysmes douloureux sont souvent ressentis comme une secousse électrique ou un coup de couteau et se groupent en slaves pour constituer des « crises » qui durent de quelques secondes à deux minutes tout au plus (Cambier et al., 1998). Ces crises sont stéréotypées, revenant avec la même intensité dans la même région du visage fois après fois (Scrivani et al., 2005). Lors des paroxysmes, le patient interrompt généralement toute activité, son visage traduisant une souffrance extrême (Cambier et al., 1998).

Les paroxysmes peuvent survenir de façon spontanée mais peuvent également être déclenchés par la stimulation de zones gâchettes (Zakrzewska, 2002). D'étendue limitée, ces zones sont généralement situées dans le territoire où est ressentie la douleur (Cambier et al., 1998). Étrangement, ce sont les stimulations tactiles superficielles (e.g. frottement léger) des zones gâchettes qui sont les plus efficaces pour déclencher les paroxysmes. Au contraire, les stimulations fortes ou même douloureuses des zones gâchettes déclenchent très rarement les douleurs (Cambier et al., 1998).

Les douleurs associées à la NT sont habituellement unilatérales et touchent généralement la deuxième (V2 ou branche maxillaire) ou troisième (V3 ou branche mandibulaire) division du nerf trijumeau (Blumenfeld, 2002). Bien que certaines études utilisant des tests psychophysiques plus poussés ont parfois réussi à montrer certaines altérations sensorielles (e.g. élévation du seuil de détection des stimuli tactiles évalué à l'aide des monofilaments von Frey; voir notamment Nurmikko, 1991; et Bowsher et al., 1997), l'examen clinique du patient souffrant de NT – incluant l'évaluation des modalités

sensorielles du visage – est généralement sans particularité (Blumenfeld, 2002). En fait, l'absence de déficits neurologiques objectivables lors de l'examen clinique constitue un trait caractéristique de la NT, permettant de différencier cette condition de d'autres conditions douloureuses affectant le visage (e.g. douleurs neuropathiques du nerf trijumeau; Zakrzewska, 2002).



**Figure 3. Trajet et divisions du nerf trijumeau (tiré de Blumenfeld, 2002).**

### 2.2.2 Critères diagnostiques

Afin de mieux standardiser et de mieux encadrer le diagnostic de NT, l'*International Headache Society* (2004) a proposé une série de critères que le clinicien doit vérifier avant d'apposer le diagnostic de NT à son patient. Ces critères incluent :

1. La présence de douleurs faciales paroxystiques durant de quelques secondes à moins de deux minutes.
2. La présence de douleurs ayant les caractéristiques suivantes :
  - a. douleurs suivant le trajet d'une ou de plusieurs divisions du nerf trijumeau;
  - b. douleurs soudaines, intenses, aiguës, superficielles de type brûlure ou en coup de couteau;
  - c. douleurs d'intensité sévère;
  - d. douleurs précipitées par la stimulation de zones gâchettes ou par certaines activités comme manger, parler, se laver le visage ou se brosser les dents;
  - e. absence de douleurs entre les paroxysmes.
3. L'absence de déficit neurologique.
4. La présence de paroxysmes douloureux stéréotypés.
5. L'exclusion des autres causes de douleurs faciales lors de l'entrevue, de l'examen physique et des tests diagnostiques.

### 2.2.3 Classifications

Nous venons de le voir, la douleur associée à la NT est une douleur discontinue et paroxystique durant de quelques secondes à deux minutes. De façon générale, le patient est asymptomatique entre les crises, celui-ci ne rapportant aucune douleur mais vivant dans l'appréhension de la survenue d'une nouvelle crise. Il arrive cependant que certains patients rapportent la présence de douleurs constantes et diffuses entre les paroxysmes douloureux (Zakrzewska, 2002). Ces douleurs constantes et diffuses contrastent avec les douleurs brèves et localisées ressenties lors des paroxysmes. Afin de départager ces deux conditions, certains auteurs ont apposé le qualificatif de NT classique aux patients asymptomatiques entre les paroxysmes, et de NT atypique aux patients souffrant de douleurs constantes et diffuses entre les paroxysmes (Zakrzewska, 2002). D'un point de vue clinique, cette classification séparant NT classique et NT atypique peut se révéler fort utile. De fait, de nombreuses études ont permis de montrer que l'efficacité clinique de diverses interventions thérapeutiques (e.g. chirurgie par scalpel gamma, décompression microvasculaire) était diminuée substantiellement chez les gens souffrant de NT atypique lorsque comparé aux gens souffrant de NT classique (Maesawa et al., 2001; Tyler-Kabara et al., 2002; Brisman, 2004; Li et al., 2004; Gorgulho et al., 2006; Dhople et al., 2007).

Il importe ici de préciser que la NT atypique est une condition différente et tout à fait distincte des douleurs faciales atypiques (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004; Forssell et al., 2007). La douleur faciale atypique est également caractérisée par des douleurs constantes et diffuses au niveau du visage

(Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

Cependant, contrairement aux patients souffrant de NT atypique, les patients souffrant de douleurs faciales atypiques ne présentent pas de paroxysmes douloureux ni de zones gâchettes susceptibles de les déclencher (Turp & Gobetti, 1996). En fait, il existe peu de consensus sur ce que devraient inclure les critères diagnostiques des douleurs faciales atypiques, et cette condition est souvent utilisée comme un « fourre-tout » où sont regroupées ensemble toutes les douleurs faciales ne pouvant être classifiées (Weddington, Jr. & Blazer, 1979; Turp & Gobetti, 1996). Ce flou diagnostique a d'ailleurs incité l'*International Association for the Study of Pain* à supprimer le terme « douleur faciale atypique » de leur liste de classification des douleurs chroniques (Merskey & Bogduk, 1994).

Mentionnons enfin que la classification séparant NT classique et NT atypique est une classification basée sur la sémiologie (i.e. présence ou absence de douleurs entre les paroxysmes douloureux). Une telle classification ne doit pas être confondue avec la classification proposée par l'Académie américaine de neurologie et la Fédération européenne des sociétés de neurologie, classification basée cette fois-ci sur des critères étiologiques et séparant les patients entre NT classique et NT symptomatique (Cruccu et al., 2008; Gronseth et al., 2008). Suivant cette classification, on inclut sous le vocable NT classique tous les patients souffrant de NT sans étiologie connue (NT idiopathique, NT avec compression vasculaire potentielle du nerf trijumeau), alors que le terme NT symptomatique est plutôt réservé pour les patients chez qui les douleurs trigéminales sont attribuables à un facteur connu (e.g. compression du nerf par une tumeur, démyélinisation

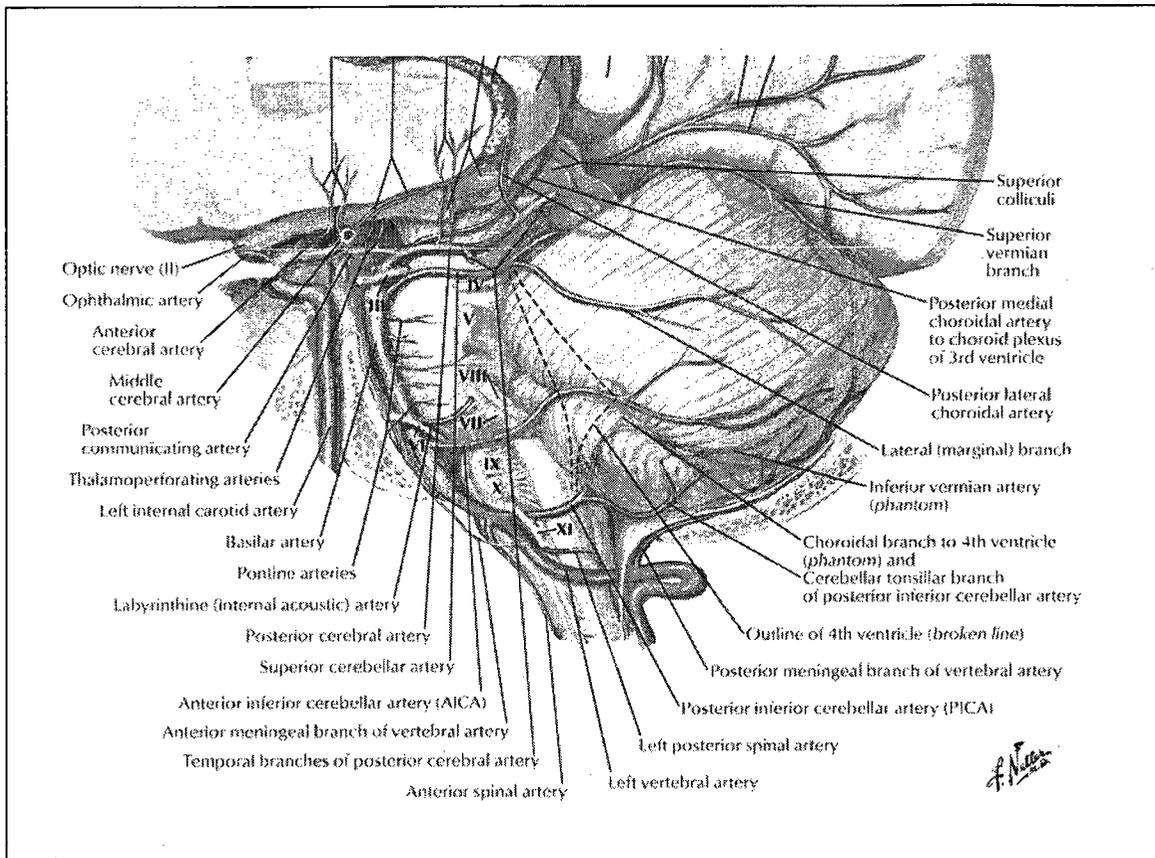
du nerf suite à la sclérose en plaques, anomalies structurelles du crâne).

#### **2.2.4 Physiopathologie**

##### ***a) Compressions microvasculaires et hypothèse de l'ignition***

Bien que la NT ait été décrite depuis maintenant de nombreuses années (Rose, 1999; Cole et al., 2005), sa physiopathologie reste encore aujourd'hui mal comprise (Burchiel, 1993; Turp & Gobetti, 1996). Parmi les hypothèses les plus souvent citées est l'idée que la NT pourrait être causée par une compression microvasculaire de la racine dorsale du nerf trijumeau (McLaughlin et al., 1999). Une telle hypothèse a pour la première fois été évoquée par Walter Dandy au milieu du 20<sup>e</sup> siècle (Dandy, 1945; cité dans Adams, 1989). À ce moment, Dandy propose que la NT puisse découler d'une compression du nerf trijumeau par l'artère cérébelleuse supérieure au moment où le nerf ferait son entrée au niveau de la protubérance (voir Figure 4). Cette idée est ensuite reprise trente ans plus tard par Jannetta qui observe qu'un nombre élevé de patients souffrant de NT présentent une compression microvasculaire de la racine du nerf trijumeau (Jannetta, 1967) et que la décompression microvasculaire du nerf trijumeau entraîne une diminution de douleur chez plusieurs patients souffrant de NT (Jannetta, 1976). Selon Jannetta, la NT serait occasionnée par des compressions pulsatiles provenant des artères ou de veines qui comprimeraient la racine du nerf trijumeau au moment de son entrée dans la protubérance (Jannetta, 1977), une région particulièrement vulnérable en raison de la transition s'opérant entre les oligodendrocytes (formant la myéline du système nerveux central) et les cellules de Schwann (formant la myéline du système nerveux périphérique; voir

Jannetta, 1980; et Marieb, 1999).



**Figure 4. Anatomie et vascularisation du tronc cérébral (tiré de Netter, 2006).**

Selon Love & Coakham (2001), cette compression microvasculaire du nerf trijumeau entraînerait une perte de myéline qui favoriserait à son tour l'apparition de décharges ectopiques ainsi que la formation de contacts éphaptiques entre les différents axones. La présence de ces contacts éphaptiques entre les fibres A $\beta$  et les fibres A $\delta$  et C permettrait entre autre d'expliquer pourquoi les stimulations non-douloureuses des zones gâchettes (via par exemple le toucher léger ou le frottement recrutant les fibres A $\beta$ ) est capable de déclencher les paroxysmes douloureux.

Cherchant à pousser plus loin la compréhension de la physiopathologie de la NT, Rappaport et Devor publient en 1994 l'hypothèse de l'ignition (Rappaport & Devor, 1994). Cette hypothèse, revue et bonifiée en 2002 par le même groupe de chercheurs (Devor et al., 2002), vise à expliquer trois phénomènes caractéristiques de la NT soit : (1) la persistance des décharges suivant une stimulation brève des zones gâchettes, (2) la caractère paroxystique des douleurs et (3) la courte durée des paroxysmes.

D'abord, et contrairement à Love & Coakham qui postulent que l'apparition de décharges ectopiques est la conséquence de la perte de myéline, Devor et collaborateurs proposent que c'est plutôt la compression nerveuse en soit qui est responsable de ce phénomène. Plus que la simple apparition de décharges ectopiques, les travaux de Devor et collaborateurs ont en fait permis de montrer que les neurones lésés (suite à une compression nerveuse par exemple) acquièrent la capacité de décharger de façon répétée et continu, un phénomène qu'il nomme « afterdischarge » et qui serait responsable de la persistance des décharges suivant une stimulation brève des zones gâchettes (Lisney & Devor, 1987; Amir et al., 1999; Devor et al., 2002).

Toujours selon Devor et collaborateurs, le caractère paroxystique des douleurs de la NT serait quant à lui attribuable à une propagation de l'influx nerveux aux neurones avoisinants. Cette propagation pourrait être causée par deux phénomènes, distincts mais complémentaires soit : (1) la présence de contacts éphaptiques entre les neurones lésés ayant perdu leur gaine de myéline (Seltzer & Devor, 1979; Rasminsky, 1980), et (2) le

relâchement non-synaptique par les neurones lésés de substances (neurotransmetteurs, ions potassium) dans l'espace interstitiel qui viendrait moduler l'excitabilité des neurones adjacents (Amir & Devor, 1996). Enfin, suivant cette période de décharges intenses, les cellules nerveuses tomberaient en période réfractaire, expliquant du coup l'arrêt soudain des douleurs (Kugelberg & Lindblom, 1959; Amir & Devor, 1997; Devor et al., 2002).

#### b) Des voix discordantes

Malgré les théories proposées par Jannetta (1977), Love & Coakham (2001) et par Devor & Rappaport (1994; 2002), la physiopathologie de la NT ne fait pas encore consensus dans le monde scientifique et médical (Adams, 1989; Blumenfeld, 2002). C'est que plusieurs observations cliniques et scientifiques ne cadrent pas pleinement avec les théories avancées par ces chercheurs. Par exemple, dans une étude cherchant à tester la relation de causalité entre compression microvasculaire et NT, Adams et collaborateurs (1982) ont montré que près de 90 % des participants souffrant de NT ne présentaient aucun signe de compression microvasculaire. Bien qu'avec une fréquence beaucoup moins élevée, plusieurs autres études ont également rapporté ce genre d'observations (i.e. absence de compression microvasculaire malgré présence de NT; voir notamment Apfelbaum, 1983; Zorman & Wilson, 1984; Ishikawa et al., 2002; Sindou et al., 2002; Baechli & Gratzl, 2007).

Plus étonnant encore est cependant l'étrange observation voulant que plusieurs personnes présentant une compression microvasculaire du nerf trijumeau ne développent jamais de

douleurs faciales (Hardy & Rhoton, Jr., 1978; Kress et al., 2006). Dans une étude particulièrement rigoureuse réalisée le sujet, Hardy & Rhoton (1978) ont examiné les nerfs trijumeaux des cadavres de 25 personnes. Au cours de leur vie, les 25 personnes n'avaient jamais développé de symptômes pouvant ressembler à la NT. Pourtant, l'évaluation des 50 spécimens (deux nerfs trijumeaux par cadavre) a permis de révéler qu'il y avait présence de contact vasculaire chez plus de 60 % d'entre eux. Ce contact vasculaire avait lieu, dans la majorité des cas, à quelques millimètres du point d'entrée du nerf trijumeau dans la protubérance. Qui plus est, 20 % des spécimens montraient un contact vasculaire bilatéral, une observation d'autant plus étonnante que les cas de NT bilatérale sont généralement très rares (Adams, 1989).

De l'avis de plusieurs, l'efficacité clinique des chirurgies de décompression constitue malgré tout une preuve solide permettant de supporter l'idée selon laquelle une compression microvasculaire du nerf trijumeau constitue un facteur causal de la NT. Pourtant, ici encore, plusieurs incohérences restent à expliquer. D'abord, comment concevoir que cette chirurgie ne conduise pas à de meilleurs résultats? Avec un taux de succès avoisinant les 70 % (Ferguson et al., 1981; Apfelbaum, 1983), la chirurgie de décompression microvasculaire constitue certes un traitement de choix pour la NT. Malgré tout, et suivant la logique proposée par Jannetta, il reste surprenant le taux de succès de cette procédure ne s'approche pas davantage des 100 %.

Également, comment expliquer que plusieurs des patients bénéficiant initialement de la chirurgie voient leur douleur réapparaître des mois ou des années plus tard (Ferguson et

al., 1981; Apfelbaum, 1983)? Une telle récurrence des symptômes est particulièrement surprenante dans le cas où la chirurgie visait la résection d'une veine. Contrairement aux artères, les compressions occasionnées par des veines peuvent être complètement éliminées par coagulation et division (Adams, 1989). Il est donc peu plausible que ces veines viennent à nouveau entrer en contact la racine du nerf trijumeau. Pour tenter d'expliquer la récurrence des douleurs chez les patients ayant subi une telle chirurgie, Jannetta (1980) propose que les veines coagulées et divisées puissent se régénérer et émettre de nouvelles collatérales qui viendraient de nouveau comprimer le nerf. Il n'existe cependant à ce jour aucune preuve qu'un tel phénomène puisse se produire.

Enfin, soulignons que certaines études ont montré que la simple manipulation du nerf trijumeau (sans décompression microvasculaire) engendrait des résultats similaires aux chirurgies de décompression. Dans l'une de ces études, Taarnhoj rapporte que la manipulation seule du nerf trijumeau sans décompression a permis de diminuer les douleurs chez 98 % des patients et de les éradiquer complètement chez 60 % d'entre eux (Taarnhoj, 1961; cité dans Adams, 1989). De façon similaire, Gardner & Miklos (1959) observent que 77 % des patients sont sans douleur suivant la procédure de manipulation sans décompression microvasculaire. De l'avis même de Gardner & Miklos, le facteur déterminant permettant de prédire l'efficacité de la chirurgie semble être le degré de manipulation du nerf trijumeau au moment où celui-ci passe au-dessus du rocher de l'os temporal. Une telle hypothèse est reprise par Adams (1989) qui propose que l'efficacité des chirurgies de décompression microvasculaires repose sur l'induction d'un traumatisme au nerf trijumeau, traumatisme qui diminuerait l'activité anormale de la

cellule nerveuse et éliminerait par le fait même les paroxysmes douloureux du patient.

### Dérèglement des MECD

L'hypothèse proposée par Adams (1989) permet d'entrevoir comment les chirurgies de décompression peuvent réussir à soulager la douleur des patients souffrant de NT.

Malheureusement, elle apporte très peu d'information sur les mécanismes physiopathologiques de la NT.

De façon alternative, certains auteurs suggèrent qu'un déficit des MECD pourrait être impliqué dans les douleurs associées à la NT (Shaya et al., 2004). Une telle hypothèse découle principalement des travaux de Fromm et collaborateurs (1981) qui montrèrent, à l'aide d'expériences réalisées chez le chat, que les anticonvulsivants utilisés avec succès chez les gens souffrants de NT (e.g. carbamazépine, phénytoïne) augmentaient l'inhibition segmentaire induite par un stimulus conditionnant envoyé 100 ms avant le stimulus conditionné. Au contraire, le phénobarbital (un anticonvulsivant s'étant révélé cliniquement inefficace pour traiter la NT) *diminuait* l'inhibition segmentaire induite par le stimulus conditionnant. Enfin, Fromm et collaborateurs (1981) remarquèrent que le baclofen (un agoniste des récepteurs GABA pouvant également être utilisé pour soulager la NT; Fromm et al., 1980; Sindrup & Jensen, 2002; Jorns & Zakrzewska, 2007) permettait également d'augmenter l'inhibition induite par le stimulus conditionnant. De tels résultats ont fait dire aux chercheurs qu'un déficit des MECD pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la NT. Malheureusement, aucune étude n'a encore

permis de confirmer cette hypothèse.

## **CHAPITRE III :**

### **Objectifs généraux**

Cette étude a pour objectifs de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'analgésie du TENS et de déterminer si un déficit des MECD pourrait être impliqué dans la NT.

### **Objectifs spécifiques**

#### **Objectif 1**

Le premier objectif est de déterminer si les récepteurs opioïdes sont impliqués dans l'analgésie induite par le TENS conventionnel. De façon plus spécifique, l'interaction entre la naloxone et le TENS conventionnel sera étudiée afin de déterminer si l'analgésie induite par ce type de stimulation peut être renversée par la naloxone. À partir des résultats obtenus chez l'animal par Sluka et collaborateurs (1999), nous posons les hypothèses selon lesquelles : (1) l'injection de naloxone à des doses suffisantes pour bloquer les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  (0,14 mg/kg) renversera l'effet analgésique du TENS conventionnel, et (2) l'injection de naloxone à plus petites doses (0,02 mg/kg) ne renversera pas l'effet analgésique du TENS conventionnel.

## **Objectif 2**

Le deuxième objectif est de déterminer si l'analgésie du TENS est affectée par la prise régulière d'opioïdes. Spécifiquement, le présent projet vise à comparer l'efficacité analgésique du TENS conventionnel et acupuncture entre un groupe de patients prenant quotidiennement des opioïdes depuis plus de 4 mois et un autre groupe n'ayant pris aucun opioïde au cours des derniers 6 mois. À la lumière des études réalisées chez l'animal (Sluka et al., 2000), nous posons l'hypothèse selon laquelle les patients prenant régulièrement des opioïdes répondront moins bien au TENS acupuncture qu'au TENS conventionnel.

## **Objectif 3**

Le troisième objectif est de comparer l'efficacité analgésique des CIDN ainsi que les seuils de douleur mécanique au niveau du rachis et des membres supérieurs et inférieurs entre un groupe de patients souffrant de NT classique, un groupe de patients souffrant de NT atypique et un groupe de participants sains afin de déterminer si un déficit des MECD descendants pourrait être impliqué dans la NT. De façon générale, et à cause de la nature plus constante et plus diffuse des douleurs rapportées par les patients souffrant de NT atypique, nous posons les hypothèses selon lesquelles : (1) l'efficacité analgésique des CIDN sera diminuée chez les patients avec NT classique et NT atypique lorsque comparé avec des sujets sains et (2) que ce déficit sera plus important chez les patients souffrant de

NT atypique que chez ceux souffrant de NT classique. De façon similaire, et puisque les CIDN sont connus pour avoir un effet diffus, nous émettons l'hypothèse que les patients souffrant de NT auront davantage de points sensibles (points avec un seuil de douleur inférieur à 4 kg) que les participants sains.

### **Pertinence des travaux de recherche**

Le présent programme cherche à mieux comprendre les MECD. Une meilleure compréhension de ces mécanismes contribuera à faire progresser les connaissances dans le domaine de la douleur et favorisera une meilleure prise en charge des personnes souffrant de douleur en permettant notamment : (1) de mieux comprendre les mécanismes d'action de modalité comme le TENS, (2) de mieux coordonner les différentes approches analgésiques (TENS et opioïdes) et (3) de mieux comprendre la physiopathologie de conditions douloureuses comme la NT.

## **CHAPITRE IV : RÔLE DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES DANS L'ANALGÉSIE DU TENS CONVENTIONNEL**

Dans cette étude, nous avons voulu vérifier si les récepteurs opioïdes étaient impliqués dans l'analgésie induite par le TENS conventionnel (objectif 1). Pour ce faire, nous avons évalué l'effet analgésique du TENS conventionnel dans trois conditions : injection d'une grande dose de naloxone (0,14 mg/kg), injection d'une petite dose de naloxone (0,02 mg/kg) et injection de salin. Ces trois conditions étaient présentées de façon aléatoire, à triple insu. À partir des résultats des études antérieures (Sjolund & Eriksson, 1979; Abram et al., 1981; Willer et al., 1982; Freeman et al., 1983; Lundeberg et al., 1985; Hansson et al., 1986; Honig et al., 1987; Sluka et al., 1999) nous émettions l'hypothèse que seule la grande dose de naloxone réussirait à renverser l'analgésie du TENS conventionnel.

Pour évaluer l'effet analgésique du TENS conventionnel, nous avons utilisé une stimulation nociceptive thermique constante de deux minutes appliquée à l'aide d'une thermode de 1 cm<sup>2</sup> au niveau de la face externe de la cheville des participants. Les électrodes TENS étaient appliquées de part et d'autre du site de stimulation de la thermode. Ce type d'application nous permettait de stimuler de façon maximale les afférences sans induire de contractions musculaires.

La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes. La collecte des données ainsi que le premier jet de l'article ont été réalisés par l'étudiant.

Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiant avait la responsabilité de corriger et de soumettre de nouveau une version améliorée de l'article aux coauteurs jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal auquel l'article a été soumis, le mode de présentation des références est différent.

**Deciphering the Role of Endogenous Opioids in High Frequency TENS  
using Low and High Doses of Naloxone**

**Guillaume Léonard, Philippe Goffaux, Serge Marchand**

Article scientifique accepté à la revue scientifique *Pain* (Juillet 2010)

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** Le TENS est une modalité analgésique couramment utilisée en réadaptation. Malgré son emploi répandu, les mécanismes d'action du TENS restent encore aujourd'hui mal compris. L'objectif du présent travail était de déterminer si l'effet analgésique du TENS conventionnel pouvait être lié au relâchement d'opioïdes endogènes.

**MÉTHODE :** Les participants se sont présentés au laboratoire à trois occasions afin de recevoir : (1) une petite dose de naloxone (un antagoniste des récepteurs opioïdes), (2) une grande dose de naloxone et (3) une dose de salin (devis intra-sujets, trois conditions présentées de façon aléatoire, à triple insu). À chacune des occasions, l'effet analgésique du TENS conventionnel était évalué en utilisant un paradigme de douleur expérimentale avec une tige chauffante (thermode).

**RÉSULTATS :** Puisque les analyses ont montré un effet important de l'ordre de présentation, seulement la première visite de chaque participant a été analysée. Pour la condition salin et petite dose de naloxone, les sujets ont montré une diminution importante de douleur pendant et après la stimulation TENS. Cet effet analgésique a été complètement renversé par l'injection d'une grande dose de naloxone.

**CONCLUSION :** Les présents résultats suggèrent que l'effet analgésique du TENS conventionnel est attribuable au relâchement d'opioïdes endogènes. L'incapacité des

études antérieures de renverser l'effet analgésique du TENS conventionnel avec la naloxone est probablement attribuable aux trop petites doses de naloxone utilisées.

# **Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone**

Guillaume Leonard <sup>1</sup>, Philippe Goffaux <sup>1</sup>, Serge Marchand <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1H 5N4.

**Keywords:** Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS); naloxone; endogenous opioids; opioid receptors

**Pages:** 19

**Tables:** 1

**Figures:** 3

## Abstract

Previous human studies have shown that the analgesic effect of high-frequency TENS could not be reversed by low doses of naloxone. The aim of the present study was to reinvestigate the possible contribution of opioid receptors to high-frequency TENS analgesia by using low (0.02 mg/kg) and high (0.14 mg/kg) doses of naloxone. Naloxone (high and low doses) and saline were administered intravenously to young healthy adults using a triple-blind randomized cross-over design. For each visit, TENS (100 Hz, 60  $\mu$ s) was applied for 25 min to the external surface of the left ankle. TENS intensity was adjusted to obtain strong but comfortable (innocuous) paresthesias. Experimental pain was evoked with a 1 cm<sup>2</sup> thermode applied on the lateral aspect of the left heel. Subjective pain scores were obtained before, during and after TENS. Because preliminary analyses showed that the order of presentation affected the pattern of results, only the first visit of every participant could be analyzed without fear of contamination from possible carry-over effects. These revealed that TENS maintained its analgesic properties following the injection of saline ( $p < .001$ ) and the injection of a low dose of naloxone ( $p < .05$ ). However, when a high dose of naloxone was administered, TENS analgesia was completely blocked ( $p = .20$ ). These results suggest that high-frequency TENS involves opioid receptors. An insufficient amount of opioid antagonist likely prevented previous human studies from discovering the importance of opioid receptors in producing high-frequency TENS analgesia.

## Introduction

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is a non-invasive modality commonly used in rehabilitation for pain relief [20]. Scientific rationale behind low-intensity/high-frequency TENS (also known as conventional-mode TENS) is generally based on the gate-theory proposed by Melzack and Wall [19] where stimulation of non-nociceptive afferents ( $A\beta$  fibers) inhibits the nociceptive signal transmitted by  $A\delta$  and C fibers. The release of endogenous opioids following high-frequency TENS application has also been proposed as a possible mechanism of action [9;22]. This latter premise was, however, refuted by the work of several authors who showed that the analgesic properties of high-frequency TENS could not be reversed by the opioid antagonist naloxone [1;10;13;14;17;24;29].

Recently, Sluka and colleagues [15;25] have re-examined the role of endogenous opioids in the analgesia induced by high-frequency TENS. Using a kaolin and carrageenan joint inflammation model in Sprague-Dawley rats, they showed that spinal [25] and supraspinal [15] blockade of  $\delta$  opioid receptors with naltrindole reversed high-frequency TENS analgesia. They also reported that high doses of naloxone (blocking the  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors) prevented the antihyperalgesic effects produced by high-frequency TENS whereas lower doses of naloxone (blocking only the  $\mu$  opioid receptors) did not reverse the effect of high-frequency TENS [25]. These results led to the conclusion that the analgesia induced by high-frequency TENS is mediated by  $\delta$  receptors and that the failure of naloxone to reverse high-frequency TENS analgesia in previous studies was due to the inability of the antagonist to block  $\delta$  receptors with the

low doses used.

Based on these results from animal studies, the purpose of this study was to reinvestigate the implication of opioid receptors in the analgesia induced by high-frequency TENS in human subjects by using high (0.14 mg/kg) and low (0.02 mg/kg) doses of naloxone. Considering the work of Sluka and colleagues [15;25] and based on previous naloxone studies in humans [1;10;13;14;17;24;29], we hypothesized that the high – but not the low – dose of naloxone would reverse the analgesia induced by high-frequency TENS.

## **Methods**

### *Participants*

Twenty-one healthy volunteers (mean age  $25.2 \pm 6.0$  years; 12 males) participated in the study. None of the participants suffered from any known diseases and none took medications. Every participant was asked to refrain from taking caffeine and smoking cigarettes six hours before testing. The experiment took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, Sherbrooke, Quebec, Canada. Subjects were recruited through local ads and all were all French speaking community-dwelling individuals. The local Institutional Ethics Committee approved the study's procedures and each participant provided informed consent before participation.

### *Tonic heat pain model*

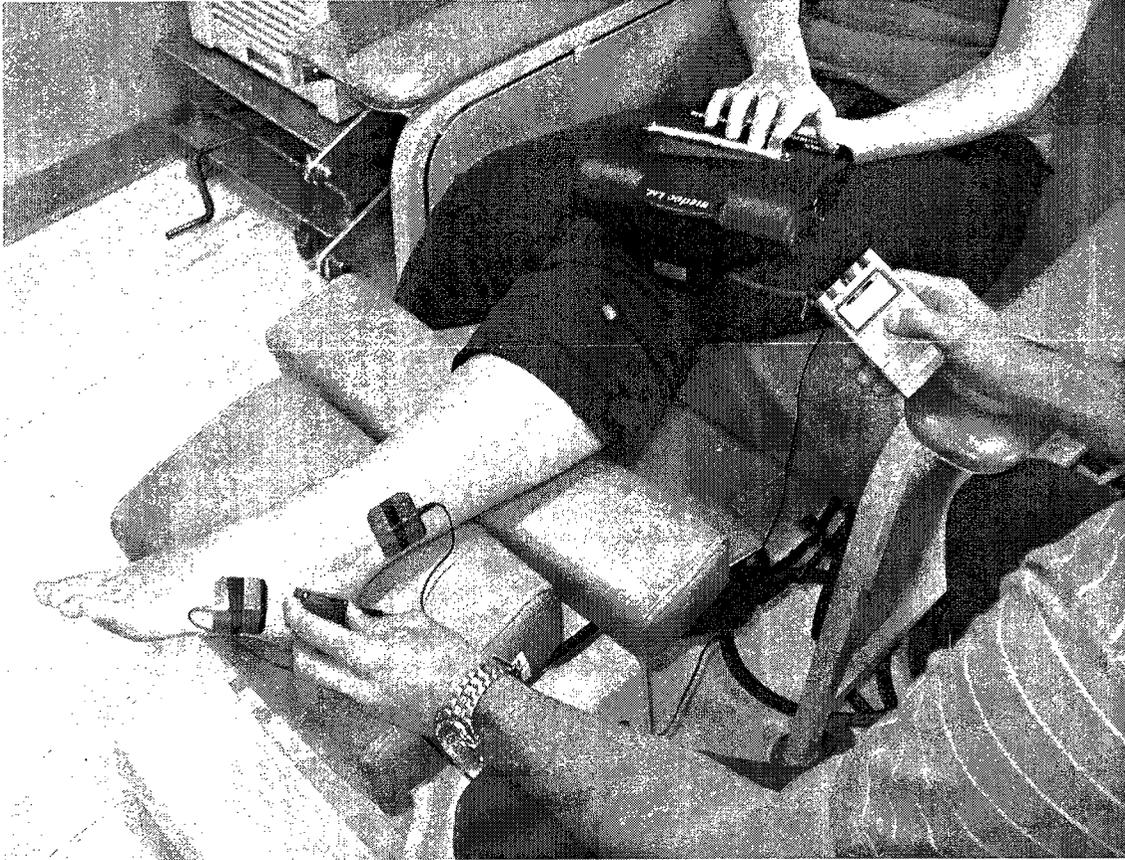
Participants were seated comfortably in a reclining chair. Before each session, a pre-testing session was first provided in order to familiarize the participants with the

computerized visual analogue scale (COVAS; Medoc, Advanced Medical Systems, Minneapolis) and to determine the temperature that would be used during the 2-min pain test. This pre-test was performed with a 1 cm<sup>2</sup> Peltier-type thermode (Medoc, Advanced Medical Systems, Minneapolis) applied on the lateral surface of the left forefoot. The participants were advised that the thermode temperature would gradually increase from 32 to 51°C (rising rate = 0.3 °C/s). The pre-test was repeated twice during which the subjects reported verbally their pain threshold and pain tolerance threshold. On the third pre-test, 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 (pain threshold) and that the cursor had to be at the extreme right (at the “100” mark) when pain was intolerable (pain tolerance). This procedure was repeated until the subject's pain reports were consistent between trials. The temperature used during the following experimental heat pain test was determined by selecting the temperature for which the subject had rated the pain intensity at 50/100 with the COVAS (see Tousignant-Laflamme et al. [27] for a similar approach).

Following the pre-test, participants were given a 10 min rest period before the experimental test began. The tonic pain test was then performed with the application of the thermode at constant temperature applied on the lateral aspect of the left heel for 2 min. 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 2 min test. In fact, after a constant rise (0.3 °C/s) from baseline (32°C) to the individually predetermined temperature, the thermode's temperature remained constant throughout the 120 s.

### *TENS stimulation protocol*

For each visit, TENS stimulations were delivered using a pair of electrodes (rubber silicone, 4 x 4 cm) connected to a digital Eclipse Plus apparatus (Empi, St-Paul, Minnesota). Electrodes were placed over the lateral aspect of the foot, above and below the area to be stimulated by the thermode. More specifically, the cathode was positioned proximally near and above the malleolus and the anode was placed distally near the fifth metatarsal's tuberosity (see Figure 1). With the frequency set at 100 Hz and the pulse duration at 60  $\mu$ s, the stimulator's intensity was adjusted to produce a strong and comfortable tingling sensation in the territory innervated by the sural nerve. The experimenter made sure that the paresthesias were non-painful and covered adequately the lateral aspect of the heel. In cases where the stimulation did not cover properly the region, the stimulator was turned OFF and the electrodes repositioned. The stimulation was applied for 25 min and the intensity was occasionally raised (based on the participant's sensation) to account for nerve accommodation and to maintain the same level of paresthesias.



**Figure 1. TENS and thermode application**

*Experimental design*

Volunteers were randomly assigned in a triple-blind, cross-over design to one of the following conditions: (1) high dose of naloxone (0.14 mg/kg), (2) low dose of naloxone (0.02 mg/kg) and (3) saline (0.9% NaCl). Randomization (controlling for presentation order) was made using Minitab Statistical Software (version 15.0 for Windows®, State College, PA, USA). Controlling for presentation order ensured that an equal number of participants were randomized to each possible permutation level. All injections had an equivalent volume and were administered by a registered nurse using an

intravenous catheter inserted in the right forearm. The naloxone dosage (0.14 mg/kg) was chosen because it has been used successfully in previous studies to completely antagonize endogenous opioid-mediated analgesia in healthy volunteers [2;4] and because it is believed to ensure adequate blockage of all opioid receptor subtypes [3;5]. Because of naloxone's short half-life (c. 30-40 min), all injections (including saline) were administered twice during the session (approx. 35 min interval). This ensured that naloxone maintained its full effect throughout the testing session. The experimenter, nurse and participant were blinded to the substance being injected. Every participant was submitted to the three conditions (high dose of naloxone, low dose of naloxone, and saline) in three consecutive sessions (approx. 120 min, 1 week interval between each visit). Each time, the tonic heat pain test was performed on four occasions: (1) at baseline (i.e. 10 min after the pre-testing session), (2) 10 min after injection (naloxone or saline), (3) during TENS (i.e. 5 min prior to the end of TENS stimulation) and (4) 10 min after TENS application.

#### *Data analysis*

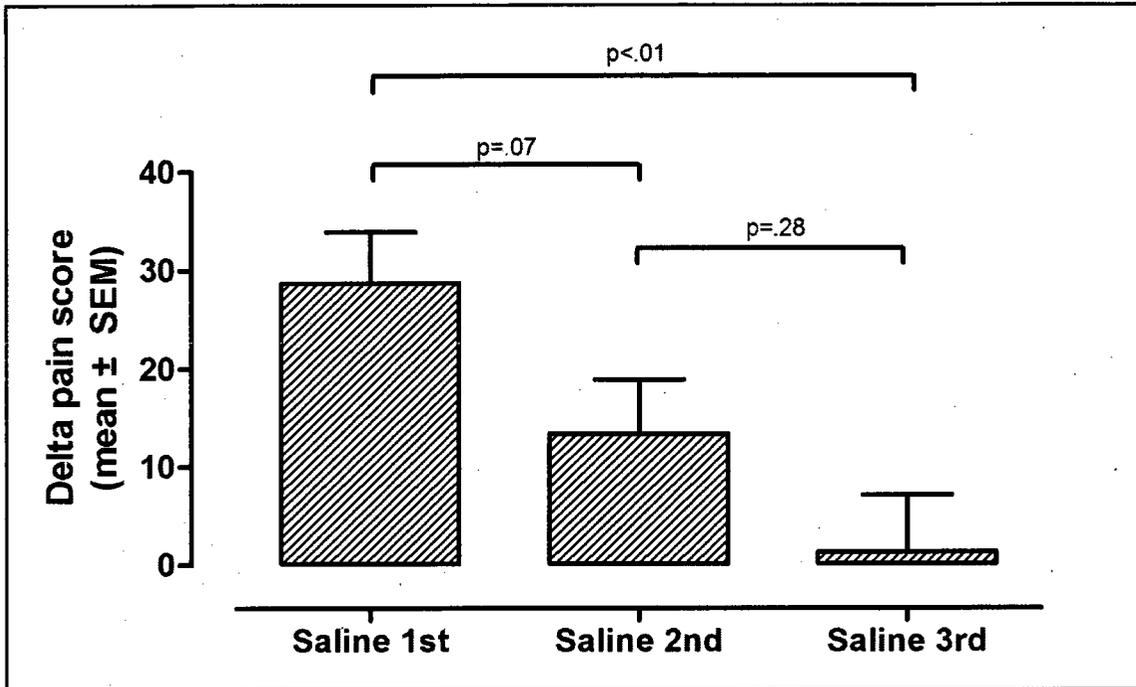
To facilitate comparisons, pain intensity ratings obtained during the 2 min stimulation test were averaged and the mean was used in subsequent analyses. Because of the relatively small number of subjects included in the study ( $n < 30$ ) and since visual inspection of the histograms did not allow us to assume that the data were normally distributed, non-parametric tests were employed. Differences were considered to be significant if  $p < 0.05$  was obtained. All tests were performed using SPSS (version 13.0 for Windows®, Chicago, IL, USA).

## Results

### *Conditioning effect*

Between-subject analyses were first performed to determine if the order of presentation affected the pattern of results obtained. To do this, delta pain scores representing pain reductions experienced during TENS stimulation for the saline condition (delta pain score for saline = pain at baseline – pain during TENS) were calculated and compared between (i) participants who received saline at their first session, (ii) participants who received saline at their second session (after having received a high or a low dose of naloxone at their first session) and (iii) participants who received saline at their third session (after having received naloxone at their first and second sessions).

Figure 2 illustrates the analgesic effect of TENS obtained during stimulation for the saline condition between the three groups. As it can be seen from the figure, the large analgesic effect of TENS observed in participants who received saline at their first visit was almost completely absent in participants who received saline after having received naloxone. These differences were confirmed by the Kruskal-Wallis test ( $p < .05$ ) and by the post-hoc Mann-Whitney test which revealed a significant difference between the participants who received saline at their first session and participants who received naloxone at their first and second sessions and saline at their third session ( $p < .01$ ).



**Figure 2.** TENS analgesia experienced during the saline condition (control condition) between participants who received (1) saline at their first session, (2) naloxone at their first session and saline at their second session and (3) naloxone at their first and second sessions and saline at their third session. Participants who received saline at their first session showed a larger analgesic effect than the other participants.

#### *Effect of naloxone on TENS analgesia*

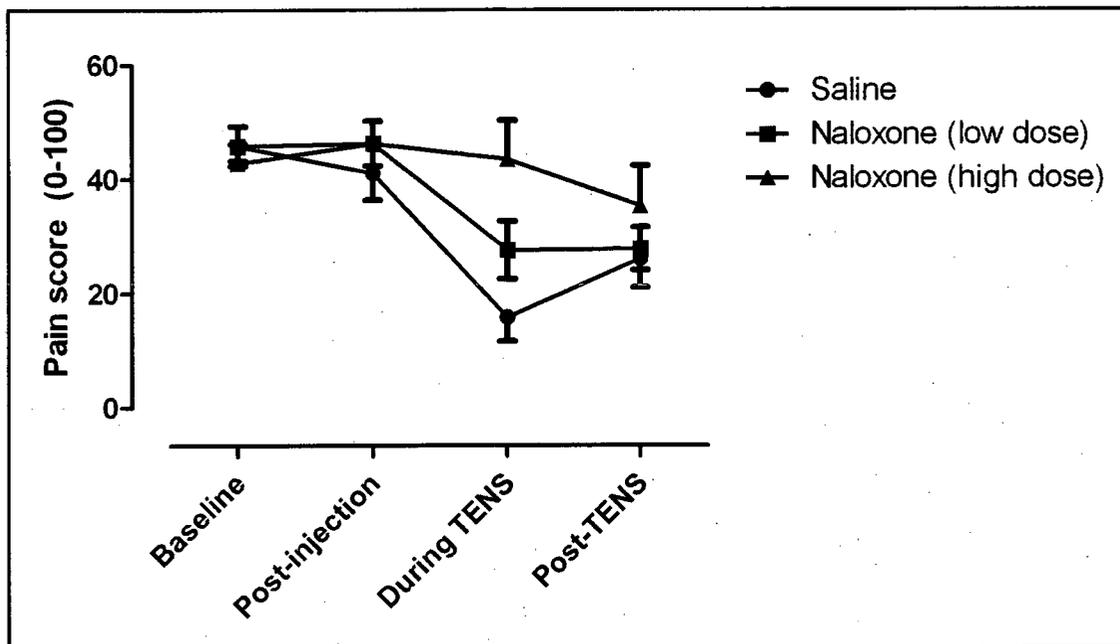
Since the order of presentation greatly affected the pattern of results and because we did not want our results to be contaminated by carry-over effects, we analyzed the first testing session only. To compensate for the lower power of the new analyses compared with the intended cross-over design analyses, three other participants were recruited (new sample = 24 healthy volunteers, mean age  $24.9 \pm 5.7$  years; 13 males). These three participants were submitted to the same experimental protocol described above except that they took part in only one testing session (i.e. the first testing session).

The pain intensity ratings obtained at baseline showed that every participant experienced pain (all pain measures at baseline  $\geq 31$ ). Thermode temperatures and TENS stimulation intensities for all three conditions (at session 1 only) are shown in Table 1. The Kruskal-Wallis tests revealed that there were no significant differences in any of these parameters across the three groups (all p-values  $\geq .38$ ).

**Table 1. Stimulation parameters**

|  | Saline<br>(n=8) | Low dose of<br>naloxone<br>(n=8) | High dose of<br>naloxone<br>(n=8) |
|--|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Thermode<br/>temperature (°C,<br/>mean <math>\pm</math> SD)</b> | 45.9 $\pm$ 0.7  | 46.1 $\pm$ 1.1                   | 46.8 $\pm$ 1.4                    |
| <b>TENS stimulation<br/>(mA, mean <math>\pm</math> SD)</b>         |                 |                                  |                                   |
| <i>Threshold</i>   | 16.9 $\pm$ 7.7  | 15.0 $\pm$ 5.5                   | 14.2 $\pm$ 4.4                    |
| <i>Initial</i>   | 32.7 $\pm$ 9.7  | 30.9 $\pm$ 12.6                  | 36.8 $\pm$ 7.1                    |
| <i>10 minutes</i>  | 37.0 $\pm$ 8.9  | 40.1 $\pm$ 10.0                  | 39.6 $\pm$ 6.0                    |
| <i>20 minutes</i>  | 38.8 $\pm$ 8.3  | 43.8 $\pm$ 9.0                   | 40.9 $\pm$ 5.9                    |

The average pain intensity obtained at baseline, post-injection, during TENS and post-TENS is presented in Figure 3. As it can be seen from this figure, the high dose of naloxone – but not the low dose – blocked the analgesic effect of TENS seen during the saline condition. Our Friedman's tests confirmed that there was a large and significant change in pain intensity across the different time measures for the saline ( $p < .001$ ,  $\eta^2 = .90$ ) and low dose group ( $p < .05$ ,  $\eta^2 = .78$ ) but not for the high dose group ( $p = .20$ ,  $\eta^2 = .66$ ). Post-hoc Wilcoxon tests showed that there was a significant reduction in pain intensity both during and after TENS when compared with baseline for the saline (all p-values = .01) and low dose group (all p-values < .05). There was no difference between the pain measures obtained at baseline and the pain measures obtained 10 min after the injection (all p-values > .23).



**Figure 3. Comparisons of pain intensity measures to thermal stimulation obtained at baseline, after injection, during TENS and after TENS. There was a significant reduction in pain intensity both during and after TENS when compared with baseline for the saline ( $p < .01$ ) and LD condition ( $p < .05$ ) but not for the HD condition ( $p = .20$ ). Between-subject analyses comparing pain intensity during TENS across the three groups revealed that there was a significant difference during TENS between the saline group and the HD group ( $p < .01$ ).**

Between-subject analyses across the three groups using Kruskal-Wallis tests revealed significant differences for pain intensity during TENS ( $p < .05$ ) but not for the other time measures (baseline, post-injection and post-TENS, all  $p$ -values  $> .63$ ), suggesting that naloxone only had an effect when TENS was applied. Post-hoc Mann-Whitney tests comparing pain intensity during TENS showed that there was a significant difference between the saline group and the high dose group ( $p < .01$ ). There was no difference between the saline group and the low dose group ( $p = .08$ ) and between the

low dose group and the high dose group ( $p = .12$ ).

## **Discussion**

In this study, we sought to determine if naloxone could reverse the analgesia induced by high-frequency TENS. Our results showed that the high – but not the low – dose of naloxone blocked high-frequency TENS analgesia, hence providing the first evidence that the analgesia induced by high-frequency TENS in humans is mediated by opioid receptors.

For several years and until recently, high-frequency TENS was believed to be non-opioidergic. This supposition was based on numerous studies [1;10;13;14;17;24;29] which revealed that the analgesic properties of high-frequency TENS could not be reversed by low doses of naloxone. On the opposite, other reports showed that the same doses of naloxone could block the analgesic effect of low-frequency/high-intensity TENS (also-called acupuncture-like TENS) [7;17;23;29] leading to the premise that low-frequency TENS analgesia was produced via mechanisms utilizing endogenous opioids whereas high-frequency TENS analgesia was mediated via some other mechanism [24]. Recently, Sluka et al. [25] challenged this long-standing belief by showing that high-frequency TENS analgesia in Sprague-Dawley rats could be reversed by the opioid antagonist naloxone but that this required higher doses than what were necessary to reverse low-frequency TENS analgesia. They also showed that selective blockade of  $\delta$  opioid receptors with naltrindole reversed the analgesia induced by high-frequency TENS. Sluka et al. interpreted these findings as an indication that high and low-frequency TENS analgesia were mediated by different opioid receptors, with low-

frequency TENS producing analgesia through  $\mu$  opioid receptors and high-frequency TENS producing analgesia through  $\delta$  opioid receptors. Indeed, the affinity of naloxone for  $\delta$  opioid receptors is lower than that for  $\mu$  opioid receptors [11], and it is likely that the inability to reverse high-frequency TENS analgesia in previous human studies [1;10;13;14;17;24;29] be attributable to the fact that the doses used were insufficient to antagonize the  $\delta$  opioid receptors. Unfortunately, no human studies followed the work of Sluka and colleagues and it was impossible, until today, to confirm that high-frequency TENS analgesia was opioid mediated in humans. Our results corroborate and extend the findings of Sluka et al. by showing that high-frequency TENS analgesia in humans can be reversed by high doses of naloxone. They are also coherent with the results of previous human studies which showed that low naloxone doses do not reverse high-frequency TENS analgesia [1;10;13;14;17;24;29]. Manifestly, the insufficient amount of opioid antagonist prevented previous human studies from discovering the importance of opioid receptors in producing high-frequency TENS analgesia.

These results have several important implications. First, they allow a better understanding of the mechanisms of action of TENS, providing the neurophysiological basis for the utilisation of TENS in clinic. They also open interesting therapeutic considerations. For instance, the involvement of opioid receptors in TENS analgesia suggests the existence of a possible interaction between TENS and oral opioid use. Animal evidence already support such a hypothesis, with studies showing (i) that animals rendered tolerant to high- and low-frequency TENS are tolerant to  $\delta$  and  $\mu$  opioid agonists, respectively [6], and (ii) that rats tolerant to morphine are also tolerant to low-frequency TENS [26]. Future studies are necessary to determine if the interaction found

in rodents between TENS and oral opioid use is also present in humans.

### *Conditioning effect*

One important observation was that the analgesic effect of TENS stimulation (measured during the saline condition) was stronger when the saline was given during the first session than when it was given during the second or the third session. Pre-exposition to ineffective TENS treatment (in this case because of prior opioid blockade with naloxone) would hence reduce the efficacy of subsequent stimulation, even if given several days later in the absence of opioid blockade. This phenomenon, which is probably due to a conditioning effect where exposition to unsuccessful procedures reduces the efficacy of subsequent ones, has already been observed in a study by Charron et al. [8] for placebo analgesia. In the present study, we show that this conditioning effect can decrease not only the efficacy of placebo treatments but also the efficacy of genuine interventions (i.e. TENS treatment).

Although exploratory, these results have two important implications. First, they suggest that the analgesic effect of TENS was underestimated in our participants who previously received naloxone. This shortcoming brought us to discard the intended cross-over design analyses and to retain only the first visit of every participant. Because this conditioning effect is susceptible to occur in other research situations, researchers should be cautious when they choose to use cross-over designs. Moreover, and from a clinical perspective, these observations would entail that prior exposition to ineffective treatments (for example, ineffective TENS applications because of inadequate electrode positioning or because of prior caffeine consumption [18]) would significantly reduce the

analgesic efficacy of subsequent treatments. This kind of observation evidently reminds the clinician about the importance of maximizing the efficacy of the first treatment. Future research aimed specifically at evaluating the interaction between the analgesic effect of a treatment and the previous experience of the patient with this treatment is needed.

### *Limitations*

One potential limitation of the present study is that TENS intensity was systematically raised during the stimulation period to maintain the same level of paresthesias. Even though this might seem problematic, increasing TENS intensity during stimulation is a common procedure performed in clinic to compensate for nerve accommodation [21;28]. Most importantly, however, this procedure cannot account for the pattern of the results obtained. That is, we observed a reduction in TENS analgesia during the high dose condition despite the fact that we raised TENS intensity (a procedure which is thought to potentiate TENS analgesia [21]).

Perhaps another important criticism that could be addressed to the present study is the use of an experimental pain paradigm rather than a clinical pain paradigm. Indeed, several of the previous studies looking at the interaction between high-frequency TENS and naloxone employed clinical pain paradigms [1;10;13;14;17;24] and some could wonder if the results of this study (based on pain ratings obtained on healthy volunteers during prolonged heat stimulation) would also have been obtained in pain patients. Without refuting the fact that experimental pain paradigms have less external validity than clinical pain paradigms, one has to remember that the former has on the counterpart

the advantage of increasing the internal validity due to the constant stimulation parameters employed at each time measure. In contrast, clinical pain conditions (even if fairly stable) can fluctuate throughout an experimental session, thus decreasing internal validity. Nevertheless, the decision to recruit healthy volunteers rather than clinical pain patient was above all based on ethical reasons, as high doses of naloxone have been shown to increase clinical pain in some patients [12;16].

One more limitation concerns the relatively low power of the analyses comparing pain scores between the low dose group and the other groups. In fact, power calculation revealed that comparison between the low dose and the saline group reached a power of 38% and that comparison between the low dose and high dose group reached a power of 41%. Alternately, comparison between the high dose and saline reached appropriate statistical power ( $1-\beta = 89\%$ ). Although increasing the sample size may reveal significant effects when comparing the low dose condition to all other conditions, it should not affect the dose-response relationship identified here. We believe that this dose-response relationship results from the fundamental inter-condition differences in effect size, not sample size. This is further confirmed by the index of effect size provided (see Section 3). Evidence of a dose-response relationship is also consistent with the idea that naloxone is a non-specific antagonistic which incrementally affects opioid receptors [11].

Finally, it should be pointed out that the present study does not allow us to identify which opioid receptor ( $\mu$ ,  $\delta$  or  $\kappa$ ) mediated TENS analgesia. Even though the observations made on Sprague-Dawley rats by the group of Sluka and colleagues using the selective opioid antagonist naltrindole would suggest that the analgesia induced by

high-frequency TENS in our group of participants was subserved by the  $\delta$  opioid receptor [15;25], the impossibility to use selective antagonists in human subjects prevents us from making any clear assertion.

### *Conclusion*

Our results showed that the high – but not the low - dose of naloxone blocked high-frequency TENS analgesia, indicating that the analgesic effect of this type of stimulation involves endogenous opioids. Manifestly, the insufficient amount of opioid antagonist used in the past prevented previous studies from discovering the importance of opioid receptors in producing high-frequency TENS analgesia. Finally, the important reduction in TENS analgesia in participants who received saline at their third session (after having received naloxone at their first and second session) suggests that previous exposition to ineffective treatments can substantially decrease the efficacy of subsequent interventions. This underscores the importance of previous experience on pain relief and reminds the clinician about the necessity of maximizing the efficacy of the first treatment.

### **Conflict of interest**

We have no conflict of interest to report.

### **Acknowledgments**

The authors wish to thank Stéphanie Racette and Yannick Tousignant-Laflamme for their thoughtful comments on the manuscript and Marie-Ève Mauger for her help with data collection. Part of this work served as a partial fulfillment of Ph.D. degree by Guillaume

Léonard. Guillaume Léonard received postgraduate scholarships from FRSQ (Fonds de recherche en santé du Québec) and IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité au travail). Serge Marchand is supported by CIHR (Canada) and FRSQ (Québec) and is a member of the Centre de recherche clinique Étienne-Le-Bel (CRCELB) of the CHUS.

## References

- [1] Abram SE, Reynolds AC, Cusick JF. Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patients with chronic pain. *Anesth Analg* 1981 Feb;60(2):81-4.
- [2] Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001 Feb 15;90(3):205-15.
- [3] Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996 Mar;64(3):535-43.
- [4] Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999 May 1;19(9):3639-48.
- [5] Bruehl S, Chung OY, Ward P, Johnson B, McCubbin JA. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain* 2002 Nov;100(1-2):191-201.
- [6] Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain* 2003 Mar;102(1-2):195-201.
- [7] Chapman CR, Benedetti C. Analgesia following transcutaneous electrical stimulation and its partial reversal by a narcotic antagonist. *Life Sci* 1977 Dec 1;21(11):1645-8.
- [8] Charron J, Rainville P, Marchand S. Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin J Pain* 2006 Feb;22(2):204-11.
- [9] Facchinetti F, Sandrini G, Petraglia F, Alfonsi E, Nappi G, Genazzani AR. Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain* 1984 Jul;19(3):295-303.
- [10] Freeman TB, Campbell JN, Long DM. Naloxone does not affect pain relief induced by electrical stimulation in man. *Pain* 1983 Oct;17(2):189-95.
- [11] Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 2005 Mar;13(3):153-9.
- [12] Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983 Nov 17;306(5940):264-5.

- [13] Hansson P, Ekblom A, Thomsson M, Fjellner B. Influence of naloxone on relief of acute oro-facial pain by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) or vibration. *Pain* 1986 Mar;24(3):323-9.
- [14] Honig S, Zeale P, Mason A, Fitzgerald D, Millet I, Echemendia E. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation: Lack of correlation with serum beta-endorphin levels and failure of analgesia reversal with naloxone. *Clinical Journal of Pain* 1987;2:215-7.
- [15] Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Jul;298(1):257-63.
- [16] Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 1978 Apr 27;272(5656):826-7.
- [17] Lundeberg T, Bondesson L, Lundstrom V. Relief of primary dysmenorrhea by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64(6):491-7.
- [18] Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med* 1995 Aug 3;333(5):325-6.
- [19] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965 Nov 19;150(699):971-9.
- [20] O'Sullivan SB, Schmitz TJ. *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2000.
- [21] Robinson AJ, Snyder-Mackler L. *Clinical Electrophysiology : Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- [22] Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. *Pain* 1981 Apr;10(2):169-72.
- [23] Sjolund B, Terenius L, Eriksson M. Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand* 1977 Jul;100(3):382-4.
- [24] Sjolund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979 Sep 14;173(2):295-301.
- [25] Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 May;289(2):840-6.

- [26] Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain* 2000;4(2):185-93.
- [27] Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 2008 Jul;1230:73-9.
- [28] Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2006 Nov;22(9):812-9.
- [29] Willer JC, Roby A, Boulu P, Boureau F. Comparative effects of electroacupuncture and transcutaneous nerve stimulation on the human blink reflex. *Pain* 1982 Nov;14(3):267-78.

## **CHAPITRE V: EFFICACITÉ ANALGÉSIQUE DU TENS CONVENTIONNEL ET ACUPUNCTURE - UNE ÉTUDE COMPARATIVE CHEZ LES UTILISATEURS ET LES NON UTILISATEURS D'OPIOÏDES**

Cet article permet de répondre au second objectif, soit déterminer si l'analgésie du TENS est affectée par la prise régulière d'opioïdes. Pour répondre à cette question, nous avons mesuré l'effet analgésique des deux types de stimulations TENS (conventionnel et acupuncture) chez un groupe de patients prenant des opioïdes sur une base régulière pour plus de 4 mois et un groupe de patients n'ayant pris aucun opioïde au cours des six derniers mois.

Tous les participants recevaient les deux types de stimulations (ordre de présentation randomisé). À chaque occasion, nous mesurons la capacité du TENS à diminuer la douleur clinique des participants.

La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes. La collecte des données ainsi que le premier jet de l'article ont été réalisés par l'étudiant. Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiant avait la responsabilité de corriger et de soumettre de nouveau une version améliorée de l'article aux coauteurs jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal auquel l'article a été soumis, le mode de présentation des références est différent.

Reduced Analgesic Effect of Acupuncture-like TENS but not  
Conventional TENS in Opioid Treated Patients

Guillaume Léonard, Christian Cloutier, Serge Marchand

Article scientifique accepté pour publication dans la revue scientifique *Journal of Pain*

(Juin 2010)

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** Des données provenant d'études chez l'animal suggèrent que l'efficacité analgésique du TENS de basse fréquence est diminuée chez les animaux ayant développé une tolérance aux opioïdes. Le but du présent projet était de comparer l'effet analgésique du TENS conventionnel (basse intensité, haute fréquence) et acupuncture (haute intensité, basse fréquence) entre un groupe de patients prenant des opioïdes sur une base régulière et un groupe de patients ne prenant pas d'opioïdes afin de déterminer si cette interaction entre le TENS et les opioïdes est également présente chez l'humain.

**MÉTHODE :** Vingt-trois participants (11 patients prenant des opioïdes sur une base régulière pour plus de 4 mois et 12 patients n'ayant pris aucun opioïde au cours des derniers six mois) ont participé à cette étude. Chaque participant venait au laboratoire à deux occasions où il recevait en alternance le TENS conventionnel et acupuncture (ordre de présentation randomisé). À chaque occasion, l'effet analgésique du TENS sur la douleur clinique était évalué.

**RÉSULTATS :** Pour le TENS conventionnel, nous avons observé une diminution de douleur pendant et après la stimulation TENS à la fois pour le groupe opioïde et le groupe non-opioïde, suggérant que l'efficacité du TENS conventionnel est préservée chez les patients prenant des opioïdes. Pour le TENS acupuncture cependant, l'effet analgésique a uniquement été observé chez les patients du groupe non-opioïde.

**CONCLUSIONS:** L'absence d'effet analgésique pour le TENS acupuncture chez les patients du groupe opioïde est cohérent avec les études animales et suggère que le TENS conventionnel devrait être préféré au TENS acupuncture chez les patients prenant des opioïdes sur une base régulière.

# **Reduced analgesic effect of acupuncture-like TENS but not conventional TENS in opioid treated patients**

Guillaume Léonard <sup>1</sup>, Christian Cloutier <sup>1</sup>, Serge Marchand <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4.

Pages: 24

Tables: 4

Figures: 3

## **Abstract**

Evidence from recent animal studies indicates that the analgesic effect of low frequency TENS is reduced in opioid tolerant animals. The aim of the present study was to compare the analgesic effect of conventional (high frequency) and acupuncture-like (low frequency) TENS between a group of opioid treated patients and a group of opioid-naive patients in order to determine if this cross-tolerance effect is also present in humans. Twenty-three chronic pain patients (11 who took opioids and 12 who did not) participated in the study. Participants were assigned in a randomized cross-over design to receive alternately conventional and acupuncture-like TENS. There was a significant reduction in pain during and after conventional TENS when compared to baseline for both the opioid and non-opioid group ( $p < .01$ ). For acupuncture-like TENS however, the analgesic effect of TENS was only observed in the non-opioid group ( $p < .01$ ), with opioid treated patients showing no change in pain scores during and after TENS when compared to baseline ( $p > .09$ ). The reduced analgesic effect of acupuncture-like TENS in opioid treated patients is coherent with previous animal studies and suggests that conventional TENS should be preferred in patients taking opioids on a regular basis.

*Perspective:* This study shows that patients taking opioids on a regular basis are less susceptible to benefit from acupuncture-like TENS. This phenomenon is probably attributable to the fact that the analgesia induced by acupuncture-like TENS and opioids are mediated by the same receptors (i.e.  $\mu$  opioid receptors).

*Keywords:* Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), opioids, rehabilitation

## Introduction

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is a non-invasive modality commonly used in rehabilitation for pain relief.<sup>30</sup> TENS applications are generally described according to the output characteristics of the device as either high frequency, low intensity (conventional TENS or CT) or low frequency, high intensity (acupuncture-like TENS or AT).<sup>10, 14</sup> The high frequency, low intensity stimulations employed by CT recruit A $\beta$  fibers which, according to the gate control theory of pain, inhibit the transmission of nociceptive information in the dorsal horn of the spinal cord.<sup>14, 27, 40</sup> Alternately, the low frequency, high intensity stimulations used by AT activate A $\delta$  and C fibers, producing counter-irritation analgesia via the recruitment of descending inhibition mechanisms.<sup>43</sup>

There is growing evidence to suggest that the analgesic effect of TENS is associated with the release of endogenous opioids.<sup>8, 12, 20, 38</sup> Interestingly, the type of opioid receptor subserving TENS analgesia would depend on the stimulation parameters used, with high frequency stimulations producing analgesia through  $\delta$  opioid receptors and low frequency stimulations producing analgesia through  $\mu$  opioid receptors.<sup>20, 23, 38</sup> The implication of opioid receptors in TENS analgesia could help to explain why the analgesic effect of TENS is sometimes found to decrease after repeated applications.<sup>13</sup> This tolerance phenomenon (which is well documented for opioids)<sup>36</sup> was described by Chandran & Sluka<sup>7</sup> who noticed that animals rendered tolerant to high and low frequency TENS were also tolerant to  $\delta$  and  $\mu$  opioid agonists, respectively. Moreover, the same group have shown that animals that were made tolerant to morphine (a  $\mu$  opioid receptor agonist) were also tolerant to low frequency TENS.<sup>39</sup> In contrast, the analgesic effect of

high frequency TENS (which is believed to act on  $\delta$  opioid receptors) was preserved in morphine-tolerant rats, suggesting that this cross-tolerance phenomenon is receptor specific.

If the same results are found in human, the studies of Sluka and colleagues<sup>7, 39</sup> can have several important implications for the clinician. First, and because the vast majority of opioids target  $\mu$  opioid receptors,<sup>17</sup> they would suggest that AT tolerant patients would retain less benefits from opioid analgesics than patients who are not tolerant to AT. Second, they would propose that the analgesic effect of AT would be considerably decreased in opioid-tolerant patients. In 1980, Solomon et al.<sup>41</sup> reported that the analgesic effect of TENS for post-operative pain was reduced in patients who had used narcotics prior to surgery compared to patients who had not used narcotics before surgery. These results suggests that the “cross-tolerance” phenomenon observed between TENS and opioids in rodents is also present in humans.<sup>39</sup> Nevertheless, two important limitations prevent us from making any clear assertions. First, the results of Solomon et al. were based on posteriori analyses and should therefore be considered exploratory until confirmed by other studies. Second, and most importantly, the stimulation parameters for TENS were not specified by Solomon et al., making it impossible to determine if the “cross-tolerance” effect observed by the authors were between opioid analgesics and AT or between opioid analgesics and CT. Thus, the purpose of this study was to compare the analgesic efficacy of CT and AT between a group of patients who took opioids on a regular basis and a group of patient who did not use opioids for more than 6 months. Based on the work of Sluka et al.,<sup>39</sup> we hypothesized that the analgesic efficacy of AT (but not CT) would be decreased in

patients who took opioids on a regular basis.

## **Materials and Methods**

### *Participants*

Twenty-three chronic pain patients (11 who took opioids on a daily basis for more than 4 months and 12 who did not use opioids for more than 6 months) participated in the study. Four patients from the non-opioid group previously took opioids for their pain condition but the medication was stopped more than 6 months before testing (mean time since medication was stopped  $\pm$  SD = 25.8  $\pm$  23.9 months). Participants were recruited through ads posted in local newspapers, physiotherapy clinics and in the Sherbrooke University Hospital's Pain Clinic. All participants had localized pain of diverse origin (e.g. spinal disc herniation, osteoarthritis, chondromalacia) for more than 6 months. For security reasons, patients with demand-type cardiac pacemakers and pregnant women were excluded. Every participant was asked to refrain from using short term analgesics two hours before testing and from taking caffeine and smoking cigarettes six hours before testing. Participants' characteristics are presented in Tables 1 and 2.

**Table 1. Participants' characteristics**

| <b>Subject number</b> | <b>Age (yrs)/ gender</b> | <b>Pain condition/ diagnosis</b>             | <b>Opioids (yes/ no)</b> | <b>Analgesics (daily doses)</b>  |
|-----------------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| 1                     | 49/ M                    | Stump pain (amputee)                         | Yes                      | Hydromorphone 2 mg QID<br>Hydromorphone SR 6 mg BID  |
| 2                     | 57/ F                    | Sciatica (herniated disc)                    | Yes                      | Morphine 10 mg BID<br>Acetaminophen 500 mg QID   |
| 3                     | 41/ M                    | Neck pain (idiopathic)                       | Yes                      | Nabilone 3 mg QD<br>Morphine SR 150 mg BID<br>Gabapentin 1400 mg QID   |
| 4                     | 44/ F                    | Low back pain (herniated disc)               | Yes                      | Codeine SR 150 mg BID<br>Delta-9-tetrahydrocannabinol & cannabidiol 2 puffs QID  |
| 5                     | 59/ M                    | Low back pain (failed back surgery)          | Yes                      | Hydromorphone 2 mg QID<br>Hydromorphone SR 18 mg BID<br>Pregabalin 150 mg BID<br>Naproxen 500 mg BID<br>Amytriptyline 75 mg BID                                  |
| 6                     | 71/ F                    | Post-operative pain (total hip arthroplasty) | Yes                      | Oxycodone 40 mg TID  |
| 7                     | 44/ H                    | Low back pain (car accident)                 | Yes                      | Oxycodone 10 mg BID<br>Morphine 10 mg QID<br>Naproxen 500 mg BID<br>Pregabalin 75 mg QD<br>Amytriptyline 15 mg QD  |
| 8                     | 24/ H                    | Sciatica (herniated disc)                    | Yes                      | Methadone 20 mg BID<br>Cannabinoids (smoked) 3 g QD  |
| 9                     | 53/ H                    | Sciatica (car accident)                      | Yes                      | Oxycodone 20 mg BID<br>Cyclobenzaprine 10 mg QD  |
| 10                    | 29/ F                    | Chondromalacia                               | Yes                      | Fentanyl (transdermal) 75 µg/ hr<br>Hydromorphone 20 mg QD<br>Naproxen 500 mg PRN<br>Baclofen 20 mg QID<br>Delta-9-tetrahydrocannabinol & cannabidiol 1 puff QID |

|    |       |   |     |  |
|----|-------|---|-----|--|
| 11 | 39/ H | Sciatica (car accident)                   | Yes | Fentanyl (transdermal) µg/ hr<br>Morphine 5 mg QD<br>Naproxen 500 mg PRN<br>Cyclobenzaprine 10 mg PRN<br>Delta-9-tetrahydrocannabinol &<br>cannabidiol 10 puffs/ day PRN |
| 12 | 70/ F | Low back pain (spinal stenosis)           | No  | Acetaminophen 500 mg PRN   |
| 13 | 69/ F | Low back pain (herniated disc)            | No  | Acetaminophen 1000 mg PRN  |
| 14 | 28/ F | Post-operative pain (caesarean)           | No  | None   |
| 15 | 60/ F | Sciatica (osteoarthritis)                 | No  | Pregabalin 75 mg BID   |
| 16 | 49/ F | Post-operative pain (ankle fracture)      | No  | Pregabalin 150 mg BID<br>Amytriptyline 50 mg QD  |
| 17 | 64/ F | Low back pain (herniated disc)            | No  | Ibuprofen 400 mg PRN   |
| 18 | 53/ F | Sciatica (herniated discs)                | No  | Pregabalin 150 mg TID<br>Venlafaxine 225 mg QD   |
| 19 | 55/ M | Low back pain                             | No  | Acetaminophen 500 mg QD  |
| 20 | 65/ F | Knee osteoarthritis                       | No  | Acetaminophen 1325 mg TID  |
| 21 | 43/ F | Low back pain (degenerative disc disease) | No  | Acetaminophen 1000 mg PRN  |
| 22 | 66/ F | Shoulder osteoarthritis (fracture)        | No  | Acetaminophen 1000 mg PRN  |
| 23 | 22/ F | Sciatica (idiopathic)                     | No  | Ibuprofen 600 mg PRN<br>Diclofenac (topical 2%) BID  |

**Table 2. Group characteristics**

|  | <b>Non-opioid</b> | <b>Opioid</b>   | <b>p-value</b>    |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|
| Age (yrs, mean $\pm$ SD)   | 53.4 $\pm$ 15.8   | 46.4 $\pm$ 13.5 | .20 <sup>a</sup>  |
| Sex (F/ M)   | 11/ 1             | 4/ 7            | <.01 <sup>b</sup> |
| Time since onset of symptoms (yrs, mean $\pm$ SD)  | 77.6 $\pm$ 79.0   | 97.5 $\pm$ 87.9 | .36 <sup>a</sup>  |
| Duration of opioid treatment (months, mean $\pm$ SD)   | -                 | 30.4 $\pm$ 32.0 | -                 |
| McGill Pain Questionnaire(Melzack, 1975) (Pain Rating Index, mean $\pm$ SD)                              | 31 $\pm$ 14.0     | 40 $\pm$ 10.8   | .07 <sup>a</sup>  |
| Brief Pain Inventory(Dauphinee et al., 1997; Mendoza et al., 2006) (Physical Functioning, mean $\pm$ SD) | 24 $\pm$ 13.0     | 38 $\pm$ 21.1   | .09 <sup>a</sup>  |
| Beck Depression Inventory(Beck, 1978; Bourque & Beaudette, 1982) (mean $\pm$ SD)                         | 5 $\pm$ 6.0       | 12 $\pm$ 6.7    | .02 <sup>a</sup>  |
| Pain Catastrophizing Scale (Sullivan et al., 1995; French et al., 2005) (mean $\pm$ SD)                  | 19 $\pm$ 12.0     | 27 $\pm$ 10.0   | .12 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> Mann-Whitney's test

<sup>b</sup> Fisher's exact test

The experiment took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital, in Sherbrooke, Quebec, Canada. The Research Ethics Board for Human Subjects of the Sherbrooke University Hospital approved the study's procedures and each participant provided informed consent before participation.

### *Experimental design and TENS stimulation protocol*

Participants were assigned in a randomized cross-over design to receive, alternately, CT and AT. The order of presentation of the two types of TENS stimulations was determined using a random number table. This resulted in 11 participants receiving CT before AT, and 12 participants receiving AT before CT. Every participant was submitted to the two types of stimulation (approx. 1 week interval). At each visit, a thorough examination was made by the experimenter to determine the precise location of the pain. The painful area's margins were marked carefully with a pen in order to ensure optimal electrode placement. Participants were placed in a comfortable position, generally lying on their stomach (ventral decubitus) on a mobilization table. Pillows were given to ensure proper positioning.

TENS stimulations were delivered using a pair of rubber silicone electrodes connected to a digital Eclipse Plus apparatus (Empi, St-Paul, Minnesota). The electrodes were placed over the painful area identified previously. Electrodes' position was reassessed with the TENS stimulator turned ON in order to be certain that the induced paresthesias entirely covered the painful region. In cases where stimulations did not properly cover the painful region, the stimulator was turned OFF and the electrodes were repositioned. For CT, the frequency was set at 100 Hz, the pulse duration at 60  $\mu$ s, and the intensity was adjusted to produce strong and comfortable (innocuous) tingling sensations. For the AT, the frequency was set at 3 Hz, the pulse duration at 250  $\mu$ s and the intensity was adjusted to produce strong and painful sensations (pain tolerance threshold). For both CT and AT, the stimulation was applied for 25 minutes and the

intensity was occasionally raised (based on the participant's sensation) to account for nerve accommodation and to maintain the same level of sensation.<sup>34, 42</sup>

Pain intensity and unpleasantness was evaluated using two separate numerical rating scales (NRS) (intensity 0 = no pain, 100 = most intense pain imaginable; unpleasantness 0 = not unpleasant, 100 = most unpleasant pain imaginable). Pain intensity (sensory-discriminative component) and unpleasantness (motivational-affective component) are two distinct components of pain which are associated with distinct anatomical regions of the pain matrix.<sup>2</sup> The distinctions between pain intensity and pain unpleasantness was explained successfully to the participants by using the analogy of Price and colleagues.<sup>32</sup> Participants were asked to evaluate the intensity and unpleasantness of their clinical pain at three occasions: (1) before TENS application, (2) during TENS application (i.e. after 15 minutes of stimulation) and (3) immediately after TENS application. The Patient Global Impression of Change (PGIC) scale was also used after each TENS application to document participants' overall evaluation of their treatment.<sup>11, 18</sup>

#### *Data analysis*

Because of the relatively small number of subjects included in this study, and since visual inspection of the histograms and normality tests (Shapiro-Wilk) did not allow us to assume that the data were normally distributed, non-parametric tests were used. Differences were considered to be significant if  $p < 0.05$  was obtained. All tests were performed using SPSS (version 13.0 for Windows®, Chicago, IL, USA).

## Results

Pain intensity and unpleasantness scores obtained prior to CT and AT applications showed that every participant experienced pain before TENS application (all baseline NRS scores  $\geq 10$ ). Furthermore, Mann-Whitney tests conducted to test for group differences in baseline NRS scores revealed no significant group effect (all p-values  $> .19$ ), indicating that the opioid and non-opioid group had comparable pain intensity and unpleasantness scores before TENS application.

TENS stimulation threshold and intensities are shown in Table 3. As it can be seen from the table, stimulation threshold and intensities for AT were similar between the opioid and non-opioid groups ( $p \geq .40$ ). For CT, however, stimulation threshold and stimulation intensities were consistently higher in the opioid group ( $p \leq .03$ ).

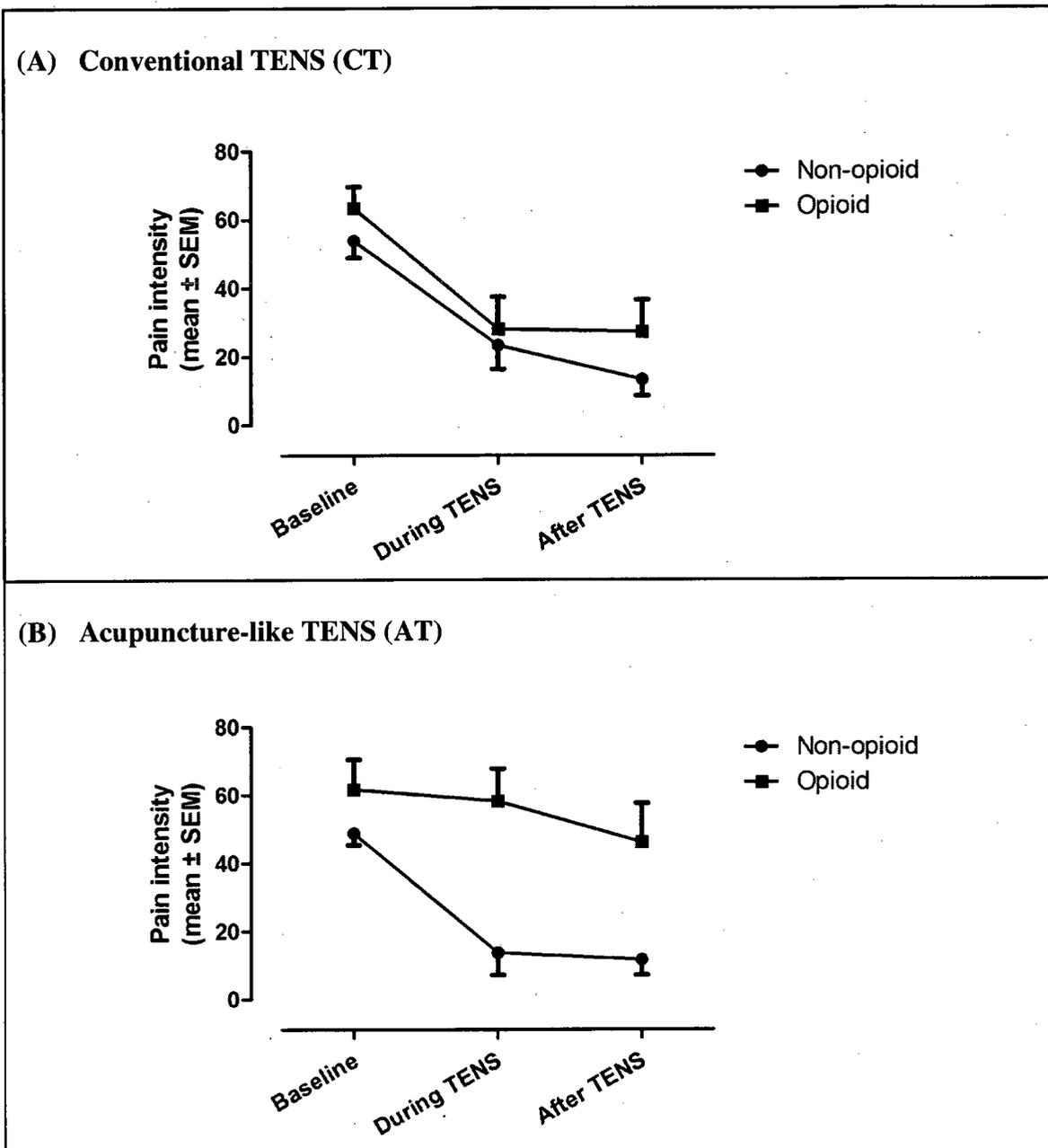
**Table 3. TENS stimulation intensities (mA, mean  $\pm$  SD)**

|                              | <b>Non-opioid</b> | <b>Opioid</b>   | <b>p-value</b> |
|------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| <b>CT stimulation</b>        |                   |                 |                |
| <i>Threshold (innocuous)</i> | 4.8 $\pm$ 1.5     | 16.4 $\pm$ 8.6  | <.001          |
| <i>Initial</i>               | 18.5 $\pm$ 9.6    | 34.9 $\pm$ 14.3 | <.01           |
| <i>10 minutes</i>            | 25.3 $\pm$ 11.2   | 41.7 $\pm$ 15.6 | .01            |
| <i>20 minutes</i>            | 28.0 $\pm$ 13.2   | 43.9 $\pm$ 15.9 | .03            |
| <b>AT stimulation</b>        |                   |                 |                |
| <i>Threshold (innocuous)</i> | 7.9 $\pm$ 6.4     | 7.5 $\pm$ 3.0   | .65            |
| <i>Initial</i>               | 36.0 $\pm$ 17.8   | 34.9 $\pm$ 15.7 | .95            |
| <i>10 minutes</i>            | 42.3 $\pm$ 14.0   | 37.5 $\pm$ 15.7 | .61            |
| <i>20 minutes</i>            | 43.9 $\pm$ 13.3   | 37.7 $\pm$ 15.7 | .40            |

*Pain intensity*

Mean pain intensity scores obtained for each group before, during, and after CT and AT applications are shown in Figure 1A and 1B, respectively. There was a significant decrease in pain intensity during and after CT for both the opioid and non-opioid group. For AT however, only the non-opioid group showed a reduction in pain intensity. These differential effects were confirmed by the non-parametric analyses. First, Friedman's Test for CT revealed that there was a significant change in pain intensity across the different time measures for both the opioid and non-opioid groups (all

p-values <.001). Post-hoc Wilcoxon Signed-Rank Tests showed that there was a significant reduction in pain intensity during and after CT in both the opioid and non-opioid groups when compared to baseline (all p-values <.01). For AT, Friedman's Test revealed a significant change in pain intensity across the different time measures only for the non-opioid group (p<.001), while there was no change for the opioid group (p=.09). Post-hoc tests for the non-opioid group showed that there was a significant reduction in pain intensity during and after AT when compared with baseline (all p-values <.01).

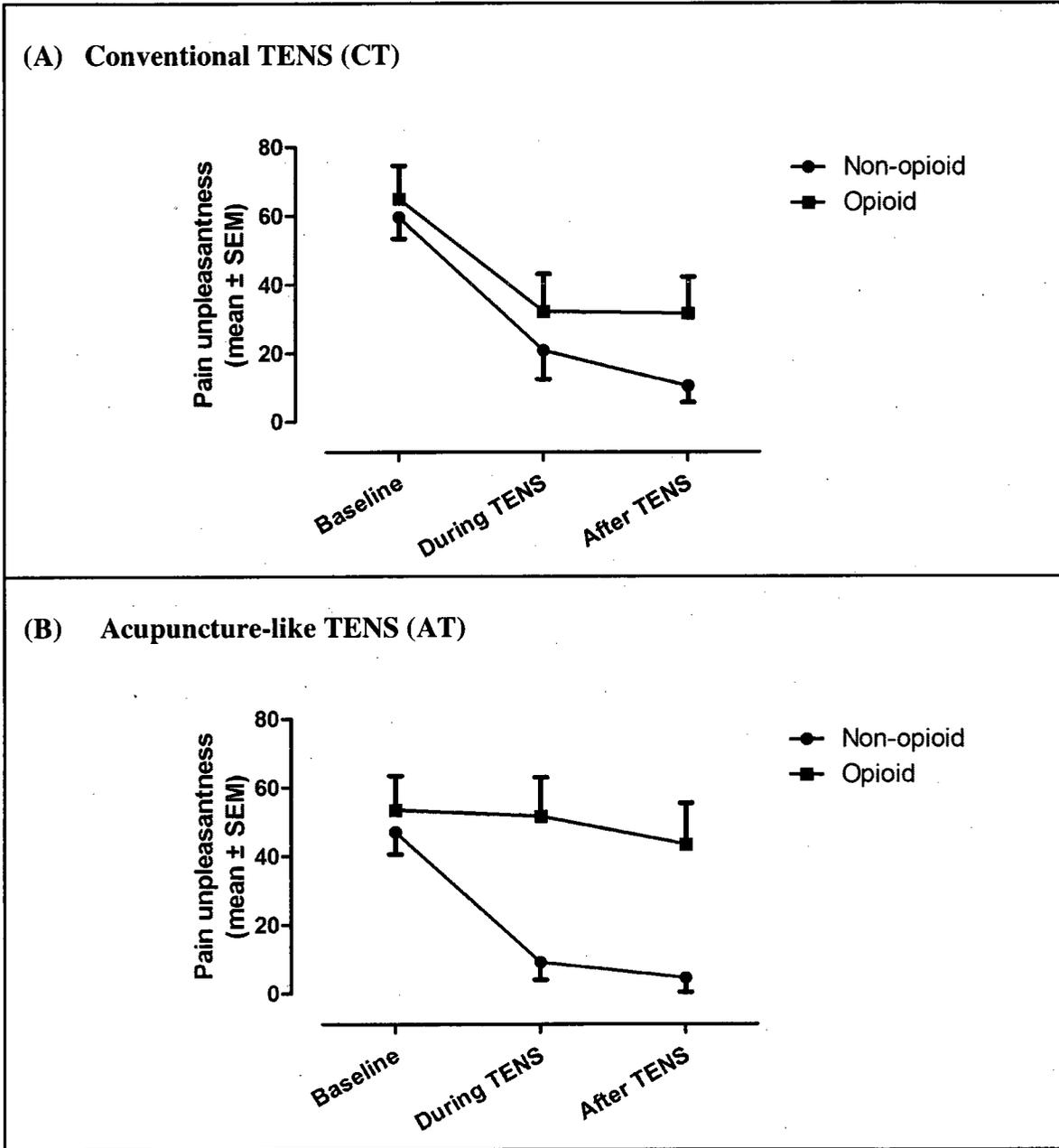


**Figure 1. Pain intensity before, during and after TENS for (A) CT and (B) AT. Both groups (opioid and non-opioid) showed a reduction in pain intensity during and after CT (all p-values <.01) when compared to baseline. For AT, there was a significant reduction in pain intensity during and after TENS for the non-opioid group (all p-values <.01) but not for the opioid group (p=.09). Between-group comparisons revealed that there were significant differences between the opioid and non-opioid group during (p<.01) and after (p<.05) AT. There were no between-group differences for CT.**

Between-group analyses using Mann-Whitney Tests revealed significant differences between the opioid and non-opioid groups for pain intensity during ( $p < .01$ ) and after ( $p < .05$ ) AT but not before AT ( $p > .18$ ), suggesting that the variable “group” only had an effect on pain intensity during and after AT stimulations. There was no difference between the opioid and non-opioid groups for pain intensity before ( $p = .24$ ), during ( $p = .74$ ), and after ( $p = .29$ ) CT.

#### *Pain unpleasantness*

Analyses performed for pain unpleasantness revealed the same pattern of results. That is, Friedman’s Tests for CT showed a significant change in pain unpleasantness across the different time measures for both the opioid and non-opioid groups (all  $p$ -values  $< .001$ ). Post-hoc Wilcoxon Tests showed that there was a significant reduction in pain unpleasantness during and after CT in both the opioid (all  $p$ -values  $< .05$ ) and non-opioid group (all  $p$ -values  $< .01$ ) when compared with baseline (see Figure 2A). For AT, Friedman’s Tests revealed a significant change in pain unpleasantness across the different time measures only for the non-opioid group ( $p < .001$ ), while there was no change for the opioid group ( $p = .36$ ). Post-hoc Wilcoxon Tests for the non-opioid group showed that there was a significant reduction in pain unpleasantness during and after AT when compared with baseline (all  $p$ -values  $< .01$ ; see Figure 2B).

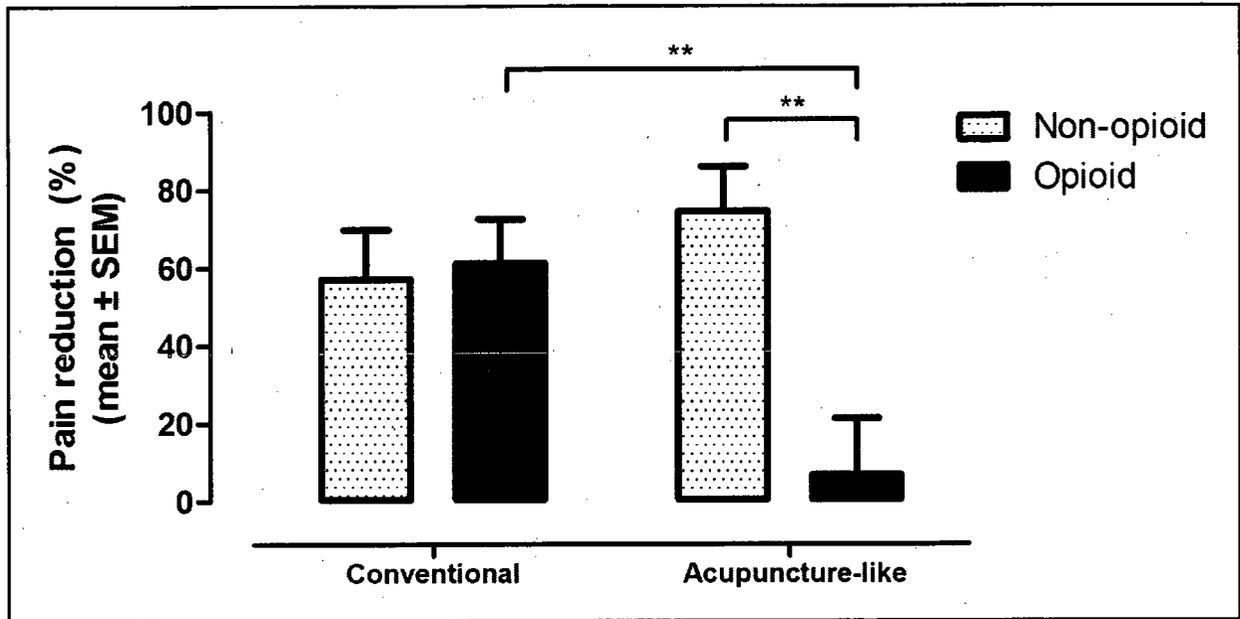


**Figure 2. Pain unpleasantness before, during and after TENS for (A) CT and (B) AT. There was a significant reduction in pain unpleasantness during and after CT both in the opioid ( $p < .05$ ) and non-opioid group ( $p < .01$ ) when compared to baseline. For AT, there was a significant reduction in pain unpleasantness during and after TENS for the non-opioid group ( $p < .01$ ) but not for the opioid group ( $p = .36$ ). Between-group comparisons revealed that there were significant differences between the opioid and non-opioid group during ( $p < .01$ ) and after ( $p < .05$ ) AT. There were no between-group differences for CT.**

Between-group analyses using Mann-Whitney Tests revealed significant differences between the opioid and non-opioid groups for pain unpleasantness during ( $p < .01$ ) and after ( $p < .05$ ) AT but not before AT ( $p > .18$ ), suggesting again that the variable “group” only had an effect on pain unpleasantness during and after AT stimulations. There was no difference between the opioid and non-opioid group for pain unpleasantness before ( $p = .46$ ), during ( $p = .38$ ), and after ( $p = .13$ ) CT.

#### *Percentages of pain reductions*

In order to directly compare the analgesic effect of TENS stimulations, percentages of pain reductions obtained during CT and AT were calculated for each group [pain reduction = (pain before TENS - pain during TENS)/pain before TENS \* 100]. These percentages are illustrated in Figure 3. As it can be seen from the figure, the analgesic effect of AT was substantially reduced in opioid patients. The reduced analgesic effect of AT in the opioid group was confirmed by the Wilcoxon Signed-Rank Test and by the Mann-Whitney Test which showed (i) that there was a significant difference in analgesia between CT and AT for the opioid group ( $p < .01$ ) and (ii) that there was a significant difference in AT analgesia between the opioid and non-opioid groups ( $p < .01$ ). Comparisons between CT and AT analgesia for the non-opioid group and comparisons of CT analgesia between the opioid and non-opioid groups revealed no significant differences (all  $p$ -values  $> .10$ ).



**Figure 3. TENS analgesia during CT and AT stimulations (\*\* p<.01).**

*PGIC scores*

PGIC scores for the CT and AT are represented in Table 4. As it can be seen from the table, the majority of patients from both the opioid and non-opioid groups reported significant improvements following CT stimulations. For AT however, less than half of the participants from the opioid group reported improvements following TENS, while the vast majority of the non-opioid group continued to benefit from the TENS. These between-group differences for the AT stimulations were confirmed by the Fisher's exact test which showed that there was a greater proportion of patients who benefited from the stimulations (very much improved, much improved or minimally improved) in the non-opioid group than in the opioid group (p<.05). There was no difference between the two groups for the CT stimulations (p=.48).

**Table 4. Patient Global Impression of Change (number of patients)**

|                           | CONVENTIONAL<br>TENS |        | ACUPUNCTURE-LIKE<br>TENS |        |
|---------------------------|----------------------|--------|--------------------------|--------|
|                           | Non-opioid           | Opioid | Non-opioid               | Opioid |
| <i>Very much improved</i> | 5                    | 6      | 5                        | 2      |
| <i>Much improved</i>      | 5                    | 2      | 6                        | 3      |
| <i>Minimally improved</i> | 2                    | 2      | -                        | -      |
| <i>No change</i>          | -                    | 1      | 1                        | 3      |
| <i>Minimally worse</i>    | -                    | -      | -                        | 1      |
| <i>Much worse</i>         | -                    | -      | -                        | 2      |
| <i>Very much worse</i>    | -                    | -      | -                        | -      |

*Influence of participants' characteristics on TENS analgesia*

In order to verify if participants' characteristics influenced TENS analgesia, we performed exploratory analyses to determine if there was an association between AT and CT analgesia (measured during TENS stimulation) and the variables "Age", "Sex", "Time since onset of symptoms", "Pain rating index", "Physical functioning", "Depression scores" and "Pain catastrophizing". For both the opioid and non-opioid group, Spearman tests showed that none of these variables were correlated with AT or CT analgesia (all p-values > .07). For the opioid group, we also verified if there was an

association between TENS (CT and AT) analgesia and the duration of opioid treatment. Again, the Spearman test revealed no significant correlation (all p-values > .48).

### *Linear regression model*

Because analyses of the participants' characteristics revealed that both groups were not fully comparable (see Table 2), we performed linear regression analyses to determine if the variable "Group" could still explain AT analgesia after adjusting for "Age", "Sex", "Time since onset of symptoms", "Pain rating index", "Physical functioning", "Depression scores" and "Pain catastrophizing". Because the dependant variable was not normally distributed, distributions of the residuals were inspected and analysed to confirm the validity of the regression model. Results showed that the variable "Group" was still significant to explain AT analgesia ( $\beta=.65$ ,  $p<.05$ ) after the inclusion of the other variables in the regression analysis model. Except for the variable "Group", no variable was a significant predictor of AT analgesia (all p-values > 0.3). Visual inspection and analyses of the standardized and unstandardized residuals using the Shapiro-Wilk test revealed that the residuals were normally distributed ( $p=.97$ ).

### **Discussion**

The current results suggest that the analgesic effect of AT is reduced in patients taking opioids on a regular basis. Conversely, the analgesic effect of CT appears to be preserved in these patients. Such observations are coherent with the work of Sluka et al.<sup>39</sup> who showed that low frequency (but not high frequency) TENS was less effective in reducing secondary heat hyperalgesia in morphine-tolerant rats. They also confirm and

extend the results of Solomon et al.<sup>41</sup> who documented that the analgesic effect of TENS for post-operative pain was reduced in patients who had used narcotics prior to surgery compared to patients who had not used narcotics before surgery.

The reduced analgesic effect of AT in opioid-treated patients was observed both for pain intensity and pain unpleasantness. Similarly, and for the other conditions where TENS was found to be effective (i.e. AT in participants from the non-opioid group and CT in participants from both groups), pain intensity and unpleasantness behaved similarly, with patients showing a reduction both in pain intensity and unpleasantness during and after TENS. Although closely linked, pain intensity (sensory-discriminative) and unpleasantness (motivational-affective) are two separate components of pain which are associated with distinct anatomical regions of the pain matrix.<sup>2</sup> Our results indicate (i) that TENS application can reduce both the sensory-discriminative and motivational-affective component of pain and (ii) that opioid consumption blocks the effect of AT on these two components concurrently.

Recent evidence from animal models suggests that TENS act on different opioid receptors, depending on the frequency employed. Specifically, low frequency TENS has been shown to activate  $\mu$  opioid receptors whereas high frequency TENS has been shown to activate  $\delta$  opioid receptors.<sup>20, 38</sup> These results are supported by human studies that showed that low doses of naloxone (blocking for the most part  $\mu$  opioid receptors)<sup>17</sup> are able to reverse AT but not CT analgesia.<sup>1, 8, 15, 19, 24, 37, 44</sup> Alternately, large doses of naloxone (which are believed to ensure adequate blockage of all opioid receptor subtypes)<sup>3, 5</sup> were shown to reverse CT analgesia.<sup>23</sup> The interaction between AT and opioids (but not between CT and opioids) observed in the present study indirectly

confirm these observations. In particular, the reduced analgesic effect of AT in opioid-treated patients could be seen as a confirmation that AT and opioids are mediated through the same receptors (i.e.  $\mu$  opioid receptors). Since cross-tolerance does not occur between  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptors,<sup>21</sup> the preserved analgesic effect of CT in these patients would further suggest that CT analgesia is mediated by non- $\mu$  opioid receptors (i.e.  $\delta$  or  $\kappa$  opioid receptors).

From a clinical perspective, our results suggest that a patient taking opioids on a regular basis would be less susceptible to benefit from AT stimulations. This does not exclude that some of these patients could benefit from AT stimulations. In fact, five out of 11 participants from the opioid group reported some improvements on the PGIC scale after AT stimulations, indicating that the analgesic effect of AT is not completely and systematically hindered in all patients taking opioids. However, and given the general pattern observed, clinicians would certainly be advised to initially try CT in this group of patients. This appears particularly important when we consider that previous exposition to ineffective treatments can significantly reduce the analgesic effect of subsequent treatments.<sup>9</sup>

Recently, Ram et al.<sup>33</sup> showed that the analgesic effect of a standard counter-irritation paradigm (i.e. immersion of right hand in painfully cold water) was reduced in opioid-treated patients. The results from the present study support and extend the results of Ram et al. by showing that the analgesic efficacy of AT (another counter-irritation technique) is also reduced in opioid-treated patients. Taken together, these observations would suggest that the analgesic effect of counter-irritation techniques, in general, is reduced in opioid-treated patients.

### *Influence of participants' characteristics on TENS analgesia*

Our results showed that there was no association in both the opioid and non-opioid group between participants' characteristics and the analgesic effect of TENS. However, it is important to remember that the objective of the present study was not to evaluate the influence of these factors on TENS analgesia. Additional research looking at the effect of variables such as depression scores and pain catastrophizing level on the analgesic effect of TENS is warranted.

### *Stimulation thresholds and intensities*

Our analyses revealed that there were no group differences for AT stimulation threshold and stimulation intensities. For CT however, stimulation threshold and intensities were consistently higher in the opioid group when compared to the non-opioid group. Traditionally, administration of opioids have been shown to induce hypoalgesia and thermal hypoaesthesia without alteration of fine touch and proprioception.<sup>4, 16, 26</sup> Somewhat challenging this view are the observations of Park et al.<sup>31</sup> who showed that the non-noxious perceptual thresholds to high frequency electrical stimulations (250 and 2000 Hz) were decreased following alfentanil administration. On the contrary, there was no change in non-noxious perceptual thresholds when thresholds were measured with low frequency electrical stimulations (5 Hz) and conventional Von Frey hairs.

Physiologically,  $\mu$  opioid receptors are present in small-sized and medium-sized sensory neurons.<sup>45</sup> The elevation of warm and noxious detection thresholds following opioid administration is coherent with the function of these fibers which are known to

transmit information relative to pain and temperature.<sup>25</sup> The changes in non-noxious electrical thresholds are somewhat more puzzling when we consider that large-sized fibers do not typically express opioid receptors.<sup>35</sup> The recent observations of Sasaki et al.<sup>35</sup> could help to shed some light on these contradictory findings. In their study, Sasaki et al. showed that  $\mu$  opioid receptors – which were present almost exclusively in small-sized and medium-sized sensory neurons in a group of naive mice – were largely expressed in large sensory neurons in mice suffering from herpetic pain.

Taken together, the results of Sasaki et al. and our results suggest that opioids can alter non-noxious electrical stimulation thresholds and that these alterations are particularly susceptible to occur in people suffering from certain pain conditions. It nevertheless remains unclear why we observed higher stimulation thresholds and intensities for non-noxious (high frequency) but not for noxious (low frequency) stimulations. As suggested by Park et al.<sup>31</sup>, it is probable that the effect of opioids on the perception of electrical stimulation is highly dependant upon the frequency of the electrical stimulation. Clearly, future studies are necessary to examine this question.

### *Limitations*

An important limitation of the present study concerns the group differences observed in participants' characteristics. For example, we observed higher Beck Depression Inventory scores in the opioid group compared to the non-opioid group, suggesting that participants from the opioid group had more symptoms of depression and more emotional distress. Although non-significant, a number of other measures also tended to be more elevated in the opioid group (e.g. McGill Pain Questionnaire scores).

This raises some important questions. For instance, one could wonder if the reduced analgesic effect of AT in participants from the opioid group could not be explained by the fact that these patients had more symptoms of depression rather than because they took opioids on a regular basis. Without completely excluding this possibility, the preserved analgesic effect of CT in the opioid group tends to discredit this interpretation.

Obviously, and if the group differences were to be responsible for the difference in TENS analgesia, these differences would tend to be observed not only for AT but also for CT.

Nevertheless, and since CT and AT are believed to exert their analgesic effect via distinct neurophysiological mechanisms (i.e. segmental inhibition vs descending inhibition), the preserved analgesic effect of CT cannot entirely rule out the possibility that the results for AT were not influenced by participants' characteristics. The group differences for the indices of depression appear particularly problematic when we consider that serotonin neurotransmission (which was shown to be altered in major depressive disorders)<sup>6, 28</sup> plays a crucial role in descending pain modulation.<sup>29</sup> In an attempt to dissipate these doubts, we performed a linear regression analysis to determine if the variable "Group" could still explain AT analgesia after adjusting for participants' characteristics. Results showed that the variable "Group" was still a significant predictor of AT analgesia despite the inclusion of the other variables in the regression analysis model, suggesting that the group differences in participants' characteristics are not responsible for the group difference in AT analgesia.

An additional limitation concerns the absence of placebo. By comparing the placebo condition to the active treatment condition, it would have been possible to determine if the analgesic effect of an intervention was superior to its placebo effect.

Because the aim of the present study was to determine if the overall analgesic effect of TENS differed between opioid treated patients and opioid-naive patients (and not to determine if the analgesic effect of TENS was superior to placebo TENS), we did not include a placebo TENS condition.

Finally, it should be noted that the present study did not allow us to determine if the patients in the opioid group actually developed opioid tolerance. Thus, and despite the fact that these participants took opioids on a regular basis for more than 4 months, it is impossible to ascertain if the reduced analgesic effect of AT in this group of participants is attributable to a “cross-tolerance” effect. Questioning this cross-tolerance hypothesis is the work from Le Bars et al.<sup>22</sup> who showed that a single intravenous injection of morphine could block counter-irritation analgesia in healthy participants, indicating that the antagonistic effect of opioids on counter-irritation analgesia is present well before the development of opioid tolerance. Conversely, the reduced analgesic of AT reported by Sluka et al.<sup>39</sup> was observed on Sprague-Dawley rats who received morphine pellets for 10 days (a procedure which was shown by Sluka et al. to induce morphine tolerance). Whether the reduced analgesic of AT in our patients taking opioids is dependent on the induction of opioid tolerance remains unknown.

## *Conclusion*

In the present study, we showed that the analgesic effect of CT was comparable between the opioid and non-opioid groups, suggesting preserved CT analgesia in opioid-treated patients. For AT however, the analgesic effect of TENS was only observed in the non-opioid group, with opioid-treated patients showing no change in pain scores during and after TENS stimulation. Taken together, these results propose that AT is less effective than CT in opioid-treated patients and that CT stimulations should be preferred in patients taking opioids on a regular basis.

## **Acknowledgments**

The authors wish to thank Joël Charlebois for his thoughtful comments on the manuscript and Marie-Ève Mauger for her help with data collection. Part of this work served as a partial fulfillment of Ph.D. degree by Guillaume Léonard. Guillaume Léonard received postgraduate scholarships from FRSQ (Fonds de recherche en santé du Québec) and IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité au travail). Serge Marchand is supported by CIHR (Canada) and FRSQ (Québec) and is a member of the Centre de recherche clinique Étienne-Le-Bel (CRCELB) of the CHUS.

## References

- (1) Abram SE, Reynolds AC, Cusick JF: Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patients with chronic pain. *Anesth Analg* 60:81-84, 1981.
- (2) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463-484, 2005.
- (3) Benedetti F: The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 64:535-543, 1996.
- (4) Brennum J, rendt-Nielsen L, Horn A, Secher NH, Jensen TS: Quantitative sensory examination during epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of morphine. *Pain* 52:75-83, 1993.
- (5) Bruehl S, Chung OY, Ward P, Johnson B, McCubbin JA: 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, 2002.
- (6) Celada P, Puig M, margos-Bosch M, Adell A, Artigas F: The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 29:252-265, 2004.
- (7) Chandran P, Sluka KA: Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain* 102:195-201, 2003.
- (8) Chapman CR, Benedetti C: Analgesia following transcutaneous electrical stimulation and its partial reversal by a narcotic antagonist. *Life Sci* 21:1645-1648, 1977.
- (9) Charron J, Rainville P, Marchand S: Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin J Pain* 22:204-211, 2006.
- (10) Chen CC, Johnson MI: An investigation into the hypoalgesic effects of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally-induced blunt pressure pain in healthy human participants. *J Pain* 11:53-61, 2010.
- (11) Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S,

McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J: Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113:9-19, 2005.

- (12) Facchinetti F, Sandrini G, Petraglia F, Alfonsi E, Nappi G, Genazzani AR: Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain* 19:295-303, 1984.
- (13) Fishbain DA, Chabal C, Abbott A, Heine LW, Cutler R: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) treatment outcome in long-term users. *Clin J Pain* 12:201-214, 1996.
- (14) Foley RA: Transcutaneous electrical nerve stimulation. In: *Manual for Physical Agents*, 5th edition (Hayes K. W., Ed), Prentice Hall Health, New Jersey, 2000, pp. 121-147.
- (15) Freeman TB, Campbell JN, Long DM: Naloxone does not affect pain relief induced by electrical stimulation in man. *Pain* 17:189-195, 1983.
- (16) Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Graham JR, Wilson PR: Peridural meperidine in humans: analgesic response, pharmacokinetics, and transmission into CSF. *Anesthesiology* 55:520-526, 1981.
- (17) Gourlay GK: Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 13:153-159, 2005.
- (18) Guy W, ECDEU assessment manual for psychopharmacology (DHEW Publication No. ADM 76-338), Government Printing Office, Washington DC, 1976.
- (19) Hansson P, Ekblom A, Thomsson M, Fjellner B: Influence of naloxone on relief of acute oro-facial pain by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) or vibration. *Pain* 24:323-329, 1986.
- (20) Kalra A, Urban MO, Sluka KA: Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 298:257-263, 2001.
- (21) Kalso EA, Sullivan AF, McQuay HJ, Dickenson AH, Roques BP: Cross-tolerance between mu opioid and alpha-2 adrenergic receptors, but not between mu and delta opioid receptors in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 265:551-558, 1993.
- (22) Le Bars D, Willer JC, De BT: Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain* 48:13-20, 1992.

- (23) Leonard G, Rodrigue M, Cloutier C, Marchand S: Deciphering the role of endogenous opioids in high frequency TENS using high and low doses of naloxone. IASP 12th World Congress on Pain (Glasgow), 2008.
- (24) Lundeberg T, Bondesson L, Lundstrom V: Relief of primary dysmenorrhea by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:491-497, 1985.
- (25) Lundy-Ekman L: Somatosensory system. In: *Neuroscience : Fundamentals for Rehabilitation*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp. 85-105.
- (26) Magora F, Olshwang D, Eimerl D, Shorr J, Katzenelson R, Cotev S, Davidson JT: Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions. *Br J Anaesth* 52:247-252, 1980.
- (27) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979, 1965.
- (28) Meyer JH: Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci* 32:86-102, 2007.
- (29) Millan MJ: Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66:355-474, 2002.
- (30) O'Sullivan SB, Schmitz TJ, *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment*, F. A. Davis Company, Philadelphia, 2000.
- (31) Park R, Wallace MS, Schulteis G: Relative sensitivity to alfentanil and reliability of current perception threshold vs von Frey tactile stimulation and thermal sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 6:232-240, 2001.
- (32) Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B: The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17:45-56, 1983.
- (33) Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D: Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 139:431-438, 2008.
- (34) Robinson AJ, Snyder-Mackler L, *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- (35) Sasaki A, Nakashima Y, Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, Kuraishi Y: Morphine inhibits herpetic allodynia through mu-opioid receptors induced in A-beta-fiber neurons. *Neuroreport* 19:975-979, 2008.
- (36) Schug S, Gandham N: Opioids: clinical use. In: *Wall and Melzack's Textbook of*

Pain, 5th edition (McMahon S. B. and Koltzenburg M., Eds), Elsevier Churchill Livingstone, China, 2006, pp. 443-457.

- (37) Sjolund B, Terenius L, Eriksson M: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand* 100:382-384, 1977.
- (38) Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A: Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 289:840-846, 1999.
- (39) Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM: Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain* 4:185-193, 2000.
- (40) Sluka KA, Walsh D: Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 4:109-121, 2003.
- (41) Solomon RA, Viernstein MC, Long DM: Reduction of postoperative pain and narcotic use by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Surgery* 87:142-146, 1980.
- (42) Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS: Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 22:812-819, 2006.
- (43) Willer JC, Bouhassira D, Le BD: [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol Clin* 29:379-400, 1999.
- (44) Willer JC, Roby A, Boulu P, Boureau F: Comparative effects of electroacupuncture and transcutaneous nerve stimulation on the human blink reflex. *Pain* 14:267-278, 1982.
- (45) Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, Omote K, Namiki A: Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain. *Neuroscience* 151:843-853, 2008.

## **CHAPITRE VI : INTÉGRITÉ DES MÉCANISMES ENDOGÈNES DE CONTRÔLE DE LA DOULEUR DANS LA NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU**

Les résultats de cet article permettent de répondre au troisième objectif, soit déterminer si un déficit des MECD pourrait être impliqué dans la NT.

Pour ce faire, nous avons mesuré la perception de la douleur (induite à l'aide d'une thermode) avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide. Cette procédure nous a permis d'évaluer l'efficacité analgésique des CIDN et de comparer celle-ci entre les trois groupes de participants (14 patients souffrant de NT classique, 14 patients souffrant de NT atypique et 14 participants sains).

La méthodologie et les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes. La collecte des données ainsi que le premier jet de l'article ont été réalisés par l'étudiant. Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiant avait la responsabilité de corriger et de soumettre de nouveau une version améliorée de l'article aux coauteurs jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal auquel l'article a été soumis, le mode de présentation des références est différent.

Evidence of Descending Inhibition Deficits in Atypical  
but not Classical Trigeminal Neuralgia

Guillaume Léonard, Philippe Goffaux, David Mathieu, Jocelyn Blanchard,  
Brendan Kenny, Serge Marchand

Article scientifique publié dans la revue scientifique *Pain* (2009), vol. 147, p. 217-223.

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** L'objectif du présent projet était de déterminer si un déficit des MECD (évalué par l'entremise des CIDN) pourrait être impliqué dans un syndrome douloureux encore mal expliqué, la NT.

**MÉTHODE :** Quatorze patients souffrant de NT classique, 14 patients souffrant de NT atypique et 14 participants sains ont été recrutés pour participer à cette étude. Trois températures (46, 47 et 48°C) étaient appliquées de façon aléatoire au niveau du visage pendant 5 secondes à l'aide d'une thermode de 1cm<sup>2</sup>. Après chaque stimulation, les participants devaient évaluer l'intensité de la douleur en utilisant une échelle numérique de 0 à 100. Ceux-ci immergeaient ensuite leur bras droit dans l'eau froide (10°C) pendant 5 minutes (une procédure connue pour activer les CIDN) après quoi les stimulations thermiques étaient appliquées une seconde fois.

**RÉSULTATS :** Les analyses ont montré qu'il existait une différence importante entre les trois groupes pour ce qui est de l'efficacité des CIDN. Spécifiquement, les participants sains et les patients souffrant de NT classique ont montré une diminution de douleur de 21 % et 16 %, respectivement (tous les  $p < .01$ ). Au contraire, il n'y avait aucune différence dans les mesures de douleur avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide chez les patients souffrant de NT atypique ( $p = .57$ ).

**CONCLUSION** : Les présents résultats supportent l'idée selon laquelle un déficit des MECD est impliqué dans la NT. Le fait que ce déficit soit uniquement observé chez les patients souffrant de NT atypique laisse croire qu'il existe des différences physiopathologiques entre la NT classique et atypique. De telles différences permettent de mieux comprendre la NT et pourraient paver la voie à de nouvelles approches thérapeutiques destinées à mieux traiter les gens souffrant de ce syndrome douloureux.

# **Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia**

Guillaume Leonard <sup>1</sup>, Philippe Goffaux <sup>1</sup>, David Mathieu <sup>1</sup>, Jocelyn Blanchard <sup>1</sup>,  
Brendan Kenny <sup>2</sup>, Serge Marchand <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1H 5N4.

<sup>2</sup>Moncton Hospital, Moncton, New-Brunswick, Canada, E1C 6Z8

**Keywords:** Trigeminal neuralgia, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC),  
Descending inhibition, Pain modulation

**Pages:** 25

**Tables:** 2

**Figures:** 2

## **Abstract**

Trigeminal neuralgia (TN) is a rare neuropathic facial pain disorder. Two forms of TN, classical TN (CTN) and atypical TN (ATN), are reported and probably have different aetiologies. The aim of the present study was to evaluate the functional integrity of the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in (1) a group of patients with classical trigeminal neuralgia (CTN), (2) a group of patients with atypical trigeminal neuralgia (ATN), and (3) a group of healthy controls in order to determine if a descending pain modulation deficit could participate in the pathophysiology of TN pain. DNIC responses of 14 CTN patients, 14 ATN patients and 14 healthy controls were obtained by comparing thermode-induced facial heat pain scores before and after activating DNIC. DNIC was triggered using a standard counter-irritation paradigm (i.e., immersion of the arm in painfully cold water). General sensitivity to pain was also evaluated by measuring mechanical pain thresholds over 18 points located outside the trigeminal territory. Healthy participants and CTN patients showed a 21% and 16% reduction in thermode-induced pain following the immersion, respectively (all p-values <.01), whereas ATN patients experienced no change (p=.57). ATN patients also had more tender points (mechanical pain thresholds < 4.0 kg) than CTN and healthy controls (all p-values < .05). Taken together, these results suggest that the underlying physiopathology differs between CTN and ATN and that a deficit in descending inhibition may further contribute to the pain experienced by patients with ATN.

## Introduction

Trigeminal neuralgia (TN) is a rare neuropathic facial pain disorder affecting the fifth cranial nerve. Two forms of TN, classical TN (CTN) and atypical TN (ATN), are reported [55]. Patients with CTN experience sharp, paroxysmal pain lasting from a few seconds to two minutes, whereas ATN patients report (in addition to these pain paroxysms) a more constant and diffuse type of pain which is, clinically, often more difficult to treat [55;56]. It should be noted that differentiation between CTN and ATN is based on symptom constellation (i.e. presence or not of constant pain between pain paroxysms). This categorization should be distinguished from the other commonly proposed classification which divides cases into idiopathic or symptomatic TN based on aetiology [8;16].

Even though TN was first described centuries ago, its underlying pathophysiology remains poorly understood [7;39]. Microvascular compression of the trigeminal nerve continues to be the most proposed cause of TN [31]. However, the latter cannot entirely explain TN as neuroimaging and post-mortem evidence demonstrate that: (1) microvascular compression is absent in many patients with TN [3;20;43], and (2) many people with a microvascular compression do not report facial pain [2;18;23].

Some authors have suggested that a deficit in the functional integrity of endogenous pain modulating responses could contribute to the pain experienced by TN patients [42]. Such a premise comes, for the most part, from the work of Fromm and colleagues [13] who showed, using animal models, that the anticonvulsant drugs that effectively treat TN (carbamazepine, baclofen, phenytoin) increased endogenous pain modulating responses, whereas anticonvulsants that were ineffective in treating TN

(phenobarbital) did not affect endogenous pain modulating responses. These observations gave rise to the hypothesis that a failure of inhibitory mechanisms may play an important role in the pathogenesis of TN, a hypothesis that has never been formerly tested.

Endogenous pain modulating deficits as a possible cause of chronic pain is not specific to TN and has in fact been postulated and validated in a variety of other painful disorders including fibromyalgia (FM), tension-type headache (TTH), migraine, and temporomandibular disorders (TMD) [21;25;30;40]. More specifically, these studies revealed that FM, TTH, migraine and TMD patients all showed a deficit of the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), a descending pain modulating mechanism originating in the brainstem and exerting a powerful and diffuse analgesic effect [27]. These findings clearly remind the clinician and the researcher that painful conditions should not only be seen as the end result of increased nociception but also, in some situations, as the product of impaired inhibitory processes [11].

The primary objective of this study was to evaluate the functional integrity of the DNIC system in a group of healthy controls, a group of CTN patients and a group of ATN patients. A second objective was to compare the strength of DNIC in the three groups. Finally, a third and last objective was to determine if CTN and ATN patients display evidence of increased tenderness in body regions not innervated by the fifth cranial nerve, thus testing the possibility that an eventual DNIC deficit would influence pain sensitivity beyond the trigeminal territory.

## Methods

### *Participants*

Thirty patients diagnosed with TN (15 CTN and 15 ATN) and 15 healthy controls participated in the study (all participants  $\geq 40$  years old). All TN patients were recruited among patients referred to the Gamma-knife surgery (GKS) clinic of the Sherbrooke University Hospital. Diagnosis of idiopathic TN was confirmed by a neurosurgeon (DM, JB or BK) using the International Classification of Headache Disorders criteria [19]. Patients with atypical facial pain (a distinct condition which collects patients with unexplained facial pain who do not have paroxysmal attacks [12;19]) were excluded from the present study. Patients with symptomatic TN (e.g. TN secondary to multiple sclerosis or with symptoms suggesting post-herpetic or deafferentation pain syndromes) were also excluded. No patients showed evidence of tactile, thermal or pricking hypoesthesia. There was no sign of dysesthesia, hyperesthesia or allodynia. In addition to the conventional neurologic examination, every participant was examined with a magnetic resonance imaging (MRI) to rule out neuronal damage.

Differentiation between CTN and ATN was made by the experimenter (GL) and by the neurosurgeons (DM, JB and BK) before psychophysical testing using the criteria proposed by Zakrzewska [55]. Specifically, patients with painful paroxysms but who were pain free between the attacks were classified as CTN patients. In contrast, patients who reported painful paroxysms with the presence of a dull, burning continuous background pain in between the attacks were classified as ATN patients. These differentiation criteria have been used previously both for clinical and experimental purposes [36;55;56].

Healthy controls were recruited through local ads and were all community-dwelling individuals. They all had good general health and none suffered from any painful conditions with the exception of three participants who reported minor osteoarthritic pain. An attempt was made to age and sex match healthy controls with patients. Every participant was asked to refrain from using short term analgesics two hours before testing and from drinking coffee and smoking cigarettes six hours before testing. TN patients were also asked to stop all pain medications for a period of 24 hours before their appointment. Patients' characteristics are listed in Table 1 and 2.

**Table 1. Patients' characteristics**

| <b>Patient number</b> | <b>Age (yrs)/gender</b> | <b>Classification</b> | <b>Affected side</b> | <b>Affected territory</b> | <b>Medications (daily doses)</b>  |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|---|
| 1                     | 85/ F                   | ATN                   | Right                | V2, V3                    | Pregabalin 150 mg BID<br>Celecoxib 100 mg BID<br>Carbamazepine 200 mg BID   |
| 2                     | 81/ F                   | ATN                   | Left                 | V2, V3                    | Oxcarbazepine 50 mg BID   |
| 6                     | 53/ F                   | ATN                   | Left                 | V1, V2, V3                | Pregabalin 75 mg BID  |
| 8                     | 62/ M                   | ATN                   | Left                 | V2, V3                    | Oxcarbazepine 300 mg QID  |
| 13                    | 39/ F                   | ATN                   | Left                 | V1                        | Tramadol/acetaminophen 75 / 650 mg QID<br>Hydromorphone (controlled release) 3 mg BID   |
| 14                    | 50/ M                   | ATN                   | Right                | V2, V3                    | Oxcarbazepine 600 mg BID<br>Amitriptyline 20 mg QD  |
| 15                    | 72/ M                   | ATN                   | Right                | V2, V3                    | Carbamazepine 200 mg TID<br>Gabapentine 100 mg QID  |
| 18                    | 71/ F                   | ATN                   | Left                 | V3                        | Gabapentine 600 mg TID  |
| 19                    | 72/ M                   | ATN                   | Right                | V3                        | Pregabalin 75 mg BID  |
| 20                    | 72/ M                   | ATN                   | Right                | V1, V2, V3                | Prednisone 5 mg QD<br>Carbamazepine CR 200 mg TID<br>Acetylsalicylic acid 160 mg QD<br>Acetaminophen 500 mg QID<br>Oxycodone 5 mg QID PRN |
| 21                    | 53/ M                   | ATN                   | Left                 | V2                        | Gabapentine 300 mg TID  |
| 22                    | 53/ M                   | ATN                   | Left                 | V1, V2                    | Topiramate 100 mg BID<br>Baclofen 20 mg TID<br>Methadone 5 mg QID<br>Duloxetine 60 mg QD<br>Quetiapine 200 mg QD                          |
| 26                    | 76/ M                   | ATN                   | Left                 | V3                        | Oxcarbazepine 600 mg BID<br>Acetylsalicylic acid 325 mg QD<br>Phenytoin 100 mg TID  |

| <b>Patient number</b> | <b>Age (yrs)/gender</b> | <b>Classification</b> | <b>Affected side</b> | <b>Affected territory</b> | <b>Medications (daily doses)</b>  |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|---|
| 27                    | 76/ M                   | ATN                   | Left                 | V1, V2, V3                | Carbamazepine 600 mg BID  |
| 3                     | 67/ M                   | CTN                   | Left                 | V2                        | Gabapentine 1200 mg BID<br>Pregabalin 300 mg BID<br>Naproxen 500 mg PRN     |
| 4                     | 69/ M                   | CTN                   | Right                | V2, V3                    | Pregabalin 150 mg BID   |
| 5                     | 64/ M                   | CTN                   | Left                 | V1                        | Gabapentine 400 mg TID<br>Baclofen 10 mg QID<br>Pramipexole 0.25 mg QD      |
| 7                     | 78/ M                   | CTN                   | Left                 | V2                        | Oxcarbazepine 150 mg BID  |
| 9                     | 57/ F                   | CTN                   | Right                | V2, V3                    | Carbamazepine 200 mg BID  |
| 10                    | 66/ M                   | CTN                   | Left                 | V2, V3                    | Gabapentine 300 mg QID<br>Carbamazepine 200 mg TID<br>Topiramate 100 mg TID |
| 11                    | 70/ F                   | CTN                   | Right                | V1, V2                    | Oxcarbazepine 300 mg BID  |
| 12                    | 59/ M                   | CTN                   | Right                | V2                        | Carbamazepine 1200 mg TID<br>Acetylsalicylic acid 325 mg QD                 |
| 16                    | 80/ F                   | CTN                   | Right                | V3                        | Carbamazepine 300 mg TID<br>Gabapentine 400 mg QD                           |
| 17                    | 58/ M                   | CTN                   | Right                | V2                        | Carbamazepine 400 mg QID  |
| 23                    | 65/ M                   | CTN                   | Left                 | V1                        | Oxcarbazepine 600 mg TID  |
| 24                    | 59/ M                   | CTN                   | Right                | V2, V3                    | Oxcarbazepine 900 mg BID<br>Baclofen 20 mg TID                              |
| 25                    | 42/ F                   | CTN                   | Left                 | V2                        | Oxcarbazepine 300 mg TID  |
| 28                    | 56/ F                   | CTN                   | Right                | V1, V2                    | Carbamazepine 500 mg BID<br>Amitriptyline 20 mg QD                          |

**Table 2. Group characteristics**

|   | <i>Healthy<br/>(n=14)</i> | <i>CTN<br/>(n=14)</i>                                  | <i>ATN<br/>(n=14)</i>  | <i>p-value</i> |
|---|---------------------------|--|--|----------------|
| <b>Gender</b>                             | 7 males                   | 9 males  | 9 males  | .67            |
| <b>Age</b>                                | 64.6 ± 9.4                | 63.6 ± 9.6   | 65.4 ± 13.6  | .78            |
| <b>Time since onset of symptoms (yrs)</b> | -                         | 6.1 ± 5.3  | 8.6 ± 7.5  | .51            |
| <b>Side affected</b>                      | -                         | 6 left   | 9 left   | .45            |
| <b>Territory affected</b>                 | -                         | V1 = 2<br>V2 = 5<br>V3 = 1<br>V1, V2 = 2<br>V2, V3 = 4 | V1 = 1<br>V2 = 1<br>V3 = 3<br>V1, V2 = 1<br>V2, V3 = 5<br>V1, V2, V3 = 3 | .19            |
| <b>Previous TN surgery</b>                | -                         | 7  | 1  | <.05           |
| <b>MPQ</b>                                | -                         | 44.2 ± 12.8  | 39.5 ± 18.3  | .51            |

*MPQ = McGill Pain Questionnaire (Pain Rating Index)[32]*

The experiment took place at the Clinical Research Centre of the Sherbrooke University Hospital (Sherbrooke, Quebec, Canada). The entire experimental session lasted about 120 minutes. The local Institutional Ethics Committee approved the study's procedures and each participant provided informed consent before participation.

### *Trigeminal thermode testing*

Participants were seated comfortably in a reclining chair. A pre-testing session was first provided where three painful thermal stimulations (46, 47 and 48 degrees Celsius) were applied for 5 seconds (preceding ramp-up time of 15 seconds, interval between stimuli of 30 seconds) on the trigeminal affected area using a 1 cm<sup>2</sup> Peltier-type thermode (Medoc, Advanced Medical Systems, Minneapolis). This pre-testing session allowed our participants to become more familiar with the experimental protocol and to reduce stress and anxiety. For patients with more than one trigeminal division affected, the thermode was placed on the most affected division. In cases where two divisions were equally affected, selection of the trigeminal branch to be tested was made randomly by flipping a coin. This resulted in 2 patients being tested on the V1 territory, 18 patients on the V2 territory and 10 patients on the V3 territory. Healthy controls were also exposed to the three thermal stimulations on regions which tried to match those of TN patients (9 healthy controls tested on the V2 territory and 6 healthy controls tested on the V3 territory).

Participants were then given a 5 minute rest period before the experimental test began. All participants were told that the stimulation used during testing would be similar to the ones experienced during pre-tests, and that they would have to evaluate the intensity of the pain using a 0 to 100 numerical rating scale (NRS) (0 = no pain, 100= intolerable pain) during the interval between stimuli. Testing then began using the same protocol (trigeminal distribution, temperatures, ramp-up time, interval between stimuli) employed during the pre-test. At all time during the pre-testing and testing sessions, great care was taken to avoid stimulation over trigger zones of TN patients.

### *Arm Cold Pressor Test (DNIC activation)*

Participants were then asked to immerse their right arm for 5 minutes in a bath of circulating cold water maintained at 10 degrees Celsius. This procedure, commonly known as the cold pressor test (CPT), was used to trigger descending inhibitory responses, with previous studies showing that it is a reliable and effective way of triggering such responses [45]. Every 30 seconds, patients rated their immersion-induced pain using the same numerical scale that was used during thermode testing (0= no pain; 100 = intolerable pain). Subjects were instructed to remove their arm if the stimulation became too painful or uncomfortable. Participants who were unable to tolerate the stimulation for more than 2 minutes were excluded from all analyses. This occurred in only three participants (1 CTN, 1 ATN and 1 healthy control; n after exclusions = 42). Imposing a minimum of 2 minutes of immersion time ensured that the CPT was sufficiently painful to trigger inhibitory responses [45]. Most of the remaining participants tolerated the CPT for the entire 5 minutes (long immersion group) however 9 of them (3 CTN, 5 ATN and 1 healthy) removed their arm between 2 and 5 minutes of immersion time (short immersion group). A preliminary Kruskal-Wallis analysis conducted to ensure that long and short immersions produced similar DNIC effects showed that immersion time did not influence DNIC effects ( $p=.21$ ), at least for situations where immersions lasted more than 2 minutes.

Immediately after the CPT, subjects were asked to remove their arm from the cold water and the thermode test was repeated one last time over the same region as the one previously tested. The percentage difference in thermode pain scores obtained prior to

and following the immersion procedure constitutes the metric of the inhibitory response.

### *Mechanical pain thresholds*

In order to evaluate pain sensitivity outside the territory of the trigeminal nerve, mechanical pain thresholds were determined using a standard pressure algometer (FGE-100X, Shimpo Instruments, Illinois). To ensure standardisation, and because we wanted to measure pain sensitivity over both upper and lower quadrants of the body, measures were taken over the 18 tender points used to diagnose FM according to the American College of Rheumatology [51]. Mechanical pain thresholds less than 4.0 kg were considered “positive” (abnormally sensitive), and the total number of positive points were summed for each participant. Importantly, mechanical pain thresholds were obtained before thermode testing began, at the onset of the experiment, so that none of our experimental tests affected pressure values.

### *Statistical analysis*

Because of the relatively small number of subjects included in this study and because visual inspection of the histograms did not allow us to assume that the data were normally distributed, non-parametric tests were used. Specifically, the Wilcoxon Signed-Rank Test (within-subject analysis) was used to compare thermode pain scores before and after CPT. This allowed us to evaluate the functional integrity of the DNIC system for each group (Objective 1). Alternately, between-subject analyses (Mann-Whitney Test and Kruskal-Wallis Test) were used to compare (i) the percentage change in pain scores before and after the CPT, and (ii) the number of tender points between the three different

groups. This allowed us to meet our second and third objectives which were to determine (i) if there was a difference in the strength of DNIC between the three groups of participants, and (ii) if CTN and ATN patients showed evidence of increased tenderness in body regions not innervated by the fifth cranial nerve when compared with healthy participants. Differences were considered to be significant if  $p < 0.05$  was obtained.

## **Results**

### *Baseline thermode measures*

Facial pain scores obtained prior to CPT for the different temperatures (46, 47 and 48° C) are reported in Table 3. As it can be seen from the table, higher thermode temperatures were rated as more painful than lower thermode temperatures in the three groups of participants. Table 3 also shows that the three groups of participants had comparable levels of pain, although there was a slight tendency for both CTN and ATN patients to report higher scores than healthy controls. However, between group differences reached statistical significance for the 47° C stimulation only.

**Table 3. Baseline facial pain scores**

|                | <i>Temperature</i> |                |                | <i>p-value</i>  |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                | <i>46 °C</i>       | <i>47 °C</i>   | <i>48 °C</i>   |                 |
| <b>CTN</b>     | <b>47 ± 29</b>     | <b>62 ± 25</b> | <b>66 ± 25</b> | <b>&lt;.001</b> |
| <b>ATN</b>     | <b>46 ± 25</b>     | <b>56 ± 28</b> | <b>63 ± 28</b> | <b>&lt;.001</b> |
| <b>Healthy</b> | <b>34 ± 21</b>     | <b>38 ± 24</b> | <b>48 ± 25</b> | <b>&lt;.01</b>  |
| <i>p-value</i> | <b>.26</b>         | <b>.03</b>     | <b>.11</b>     |                 |

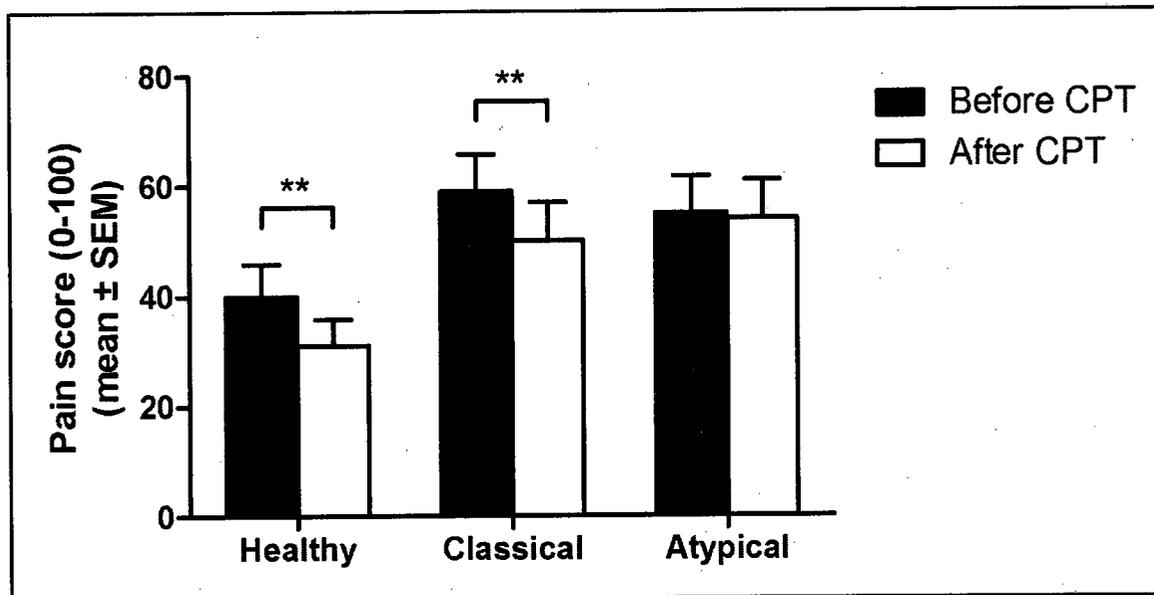
*Immersion-induced pain*

Every participant experienced the CPT as painful (all NRS  $\geq$  20). Kruskal-Wallis Test conducted to test for group differences in average CPT pain revealed a group effect ( $p=.02$ ), with Mann-Whitney post-hoc tests showing that both CTN and ATN patients had higher pain scores than healthy controls (CTN =  $73 \pm 25$ , ATN =  $69 \pm 27$ , healthy controls =  $47 \pm 25$ ; all  $p$ -values  $< .05$ ). There was no difference between the CTN and ATN group ( $p=.66$ ).

*Functional integrity of the DNIC system*

In order to simplify data presentation and because statistical analyses showed no effect of temperature on the pattern of DNIC results, facial pain ratings of the three stimulations (46, 47 and 48 degrees Celsius) were averaged and the average was used in the subsequent analyses. Average thermode pain scores obtained before and after CPT showed that DNIC efficacy varied among the three groups. Specifically, Wilcoxon

Signed-Rank tests revealed that both healthy controls and CTN patients experienced a reduction in thermal pain following immersion in cold water (all p-values <.01), whereas there was no change for patients with ATN (p=.57) (see Figure 1).

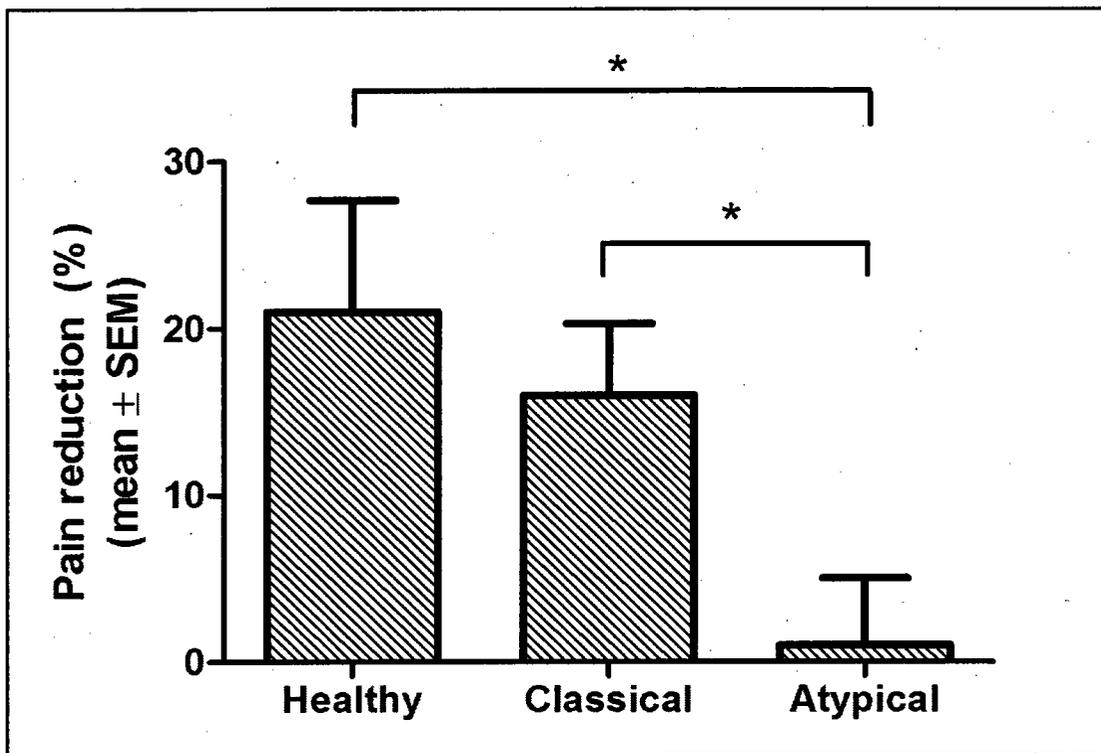


**Figure 1. Comparisons of pain measures to thermal stimulation (mean of three stimulations) obtained before and after CPT. Unlike ATN patients, healthy participants and CTN patients showed a reduction in pain after the CPT (\*\* p<.01).**

#### *Strength of the DNIC effect*

In order to directly test for group differences in DNIC efficacy, percentages of pain reductions were calculated for each group [pain reduction = (pain before CPT – pain after CPT)/ pain before CPT \* 100] and compared using a Kruskal-Wallis Test. Healthy controls, CTN patients and ATN patients experienced a 21%, 16% and 1% reduction in pain following CPT, respectively, with the Kruskal-Wallis test showing a significant difference between the three groups. Mann-Whitney post-hoc tests revealed that there

was a difference in terms of percentage of pain reduction between the ATN and CTN group ( $p=.02$ ) and between the ATN and healthy control group ( $p=.03$ ) but not between the CTN and healthy control group ( $p=.38$ ). Differences between each group in terms of percentages of pain reductions are illustrated in Figure 2.



**Figure 2.** Percentage changes between thermal pain measures obtained before and after CPT. Healthy participants and CTN patients had a 21% and 16% reduction in thermal pain following CPT, respectively, whereas there was virtually no change for patients with ATN (1% decrease) (\*  $p<.05$ ).

Additional analyses were performed to determine if the side on which the thermode stimulations were applied (which was for some patients ipsilateral to the CPT stimulation and for others contralateral to the CPT stimulation) affected the magnitude of

the DNIC response. Mann Whitney Tests for all groups showed that there was no difference in terms of DNIC effect between participants who were tested on their right and left hemiface (all p-values >.22).

### *Mechanical pain thresholds*

Because of time constraints, measures of mechanical pain thresholds could not be obtained from two participants (one CTN and one ATN patient). Results obtained from the remaining 40 participants revealed that there was a difference between the three groups for the number of tender points (healthy controls =  $4 \pm 3$ , CTN patients =  $6 \pm 3$ , ATN patients =  $10 \pm 4$ ;  $p < .01$ ). Post-hoc analysis using Mann-Whitney Tests revealed that ATN ( $p < .001$ ), but not CTN patients ( $p = .09$ ) had more tender points than healthy controls. Comparison between ATN and CTN patients was also significant, with ATN patients exhibiting a higher number of tender points ( $p < .05$ ). Interestingly, when considering the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) for a positive diagnosis of FM (i.e. tenderness at 11 or more sites [51]) 38% of the ATN patients would have met the criteria for FM compared with 15% for CTN patients and 0% for healthy participants.

### *Previous TN surgery*

Because some of the patients tested had previous TN surgery, we performed exploratory analyses to determine whether there were any differences between patients with and without previous neurosurgical intervention. Mann-Whitney Tests for both CTN and ATN patients showed that there was no difference between patients with and

without previous TN surgery for all variables of interest (baseline facial pain ratings, DNIC strength, number of tender points, McGill Pain Questionnaire score; all p-values >.14).

## **Discussion**

### *Main findings*

In the present report, we sought to determine if TN could be associated with a deficit of the DNIC system. Our results showed that ATN, but not CTN patients, had a reduced DNIC effect compared to healthy controls. Healthy participants and CTN patients showed a 21% and 16% reduction in pain following CPT, respectively, whereas ATN patients experienced only a 1% change. These results suggest that, as opposed to CTN patients and healthy participants, ATN patients have an ineffective pain modulating system which could explain, at least in part, the constant and diffuse pain they experience.

The idea that a deficit of the endogenous modulating system could contribute to the pain experienced by TN patients is not new and as been suggested by various authors [13;42]. Until today, however, this hypothesis was never formally tested, and so remained purely hypothetical. The present study provides, to our knowledge, the first evidence of a deficit of the endogenous pain modulating system in TN patients. Our results show that this deficit is present only in ATN patients, with CTN patients showing a well preserved DNIC response.

Traditionally, evaluation of the DNIC system has been made by comparing a first set of nociceptive measures obtained at baseline with a second set of nociceptive

measures obtained *during* a conditioning stimulus (test and conditioning stimuli applied concomitantly) [26;35]. Alternatively, other studies have employed experimental paradigms in which DNIC evaluation was made by comparing nociceptive measures obtained before with nociceptive measures obtained *after* the conditioning stimulus (conditioning and test stimuli applied successively) [24;45]. Testing DNIC by applying the conditioning and test stimuli successively is possible because DNIC's analgesic effect generally persists after the time of application of the conditioning stimulus [5;15;37;47;50]. Although simultaneous application of the test and conditioning stimuli probably yields higher DNIC effects than sequential paradigms (notably because DNIC effects fade out with time) [37], the latter have the advantage of diminishing the potential confounding effect of distraction induced by the conditioning stimulus.

### *Mechanical pain thresholds*

Since DNIC effects are diffuse by nature, one could expect that the consequences of a DNIC deficit would not solely be restricted to the region of the face. The fact that ATN patients showed increased tenderness in body regions not innervated by the trigeminal nerve supports the hypothesis of a general and diffuse inhibitory deficit. It remains unclear, however, why ATN patients predominantly report clinical symptoms that are circumscribed to the trigeminal territory. A possible explanation might be that DNIC deficit will evolve through time to eventually produce pain across various regions of the body. In this manner, ATN patients, if assessed longitudinally, may eventually report painful symptoms not circumscribed to the face. It is also important to note that we did not explicitly (and comprehensively) assess pain complaints beyond the trigeminal

territory. Further research is needed to illuminate the possibility that diffuse pain may be - or eventually be - present in ATN patients.

This association between facial pain and widespread pain has been shown in previous studies [17;44;46]. For instance, Hagberg et al. [17] reported that the prevalence of musculoskeletal pain in various parts of the body was higher in women suffering from craniomandibular disorders than in women sampled from the general population. Similarly, Sipilä et al. [44] showed that, compared with control subjects, subjects with TMD and other undiagnosed facial pain disorders had significantly more pain outside the facial area and significantly more painful fibromyalgia points. Although we did not evaluate pain complaints outside the trigeminal territory, our findings of increased tender points in ATN patients are coherent with the results of Hagberg et al. [17] and Sipilä et al. [44]. Our study also adds to the body of knowledge in showing that this increase in pain sensitivity outside the trigeminal territory is present in some but not all facial pain conditions.

Interestingly, the large number of positive tender points found in ATN patients suggests that a parallel can be drawn between ATN and FM. In fact, our results indicate that up to 38% of ATN patients would have met the ACR defined criteria for FM (compared with 15% for CTN patients and 0% for healthy participants). These observations are coherent with the results of other studies who have suggested some important overlap between facial pain conditions and FM [1;4;9;38]. They are also especially compelling if we consider that FM (like ATN) has been associated with a descending inhibitory deficit [21;25].

Perhaps another resemblance between ATN and FM is the limited success that

appears to be obtained following conventional therapeutic interventions. For instance, several authors have shown that the efficacy of microvascular decompression (MVD) and GKS was decreased in ATN patients when compared with CTN patients [6;14;28;29;48]. This resistance to treatment can probably be explained by the fact that surgical interventions will have little to no effect on the functional integrity of descending inhibitory circuits. Additional therapeutic interventions aimed at rekindling inhibitory responses may yield more promising results than surgical management alone. This may include administering serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; key drugs in the promotion of descending inhibitory responses [33;34;49].

A recent study by Obermann et al. [36] found that ATN patients had larger pain-related evoked potentials (PREP) amplitudes following electrical stimulation of the trigeminal nerve than CTN patients. Because there was no difference between CTN and ATN patients for the nociceptive blink reflex, Obermann et al. [36] concluded that the increased PREP amplitudes probably reflected global supraspinal adaptation mechanisms associated with the development of chronic constant pain in the group of ATN patients. These adaptations could include increased activity of the excitatory mechanisms (e.g. sensitization) and/ or decreased activity of the inhibitory mechanisms [34]. Without excluding the first alternative, the present study tends to suggest that the increased PREP amplitudes observed by Obermann et al. could be related (at least partly) to a deficient inhibitory endogenous pain modulating system.

#### *Previous TN surgery*

Our results also showed that, when compared with ATN patients, there were a

greater proportion of CTN patients who had previous TN surgery (see Table 2). This phenomenon is probably attributable to the fact that the efficacy of neurosurgical interventions is lower in ATN patients when compared with CTN patients [6;14;28;29;48]. For all our variables of interests, (baseline facial pain ratings, DNIC strength, number of tender points, McGill Pain Questionnaire score), the analyses showed that there was no difference between patients with and without previous TN surgery.

#### *Cause or consequence*

At this point, it is difficult to know if the reduced DNIC observed in the ATN group represents a cause or a consequence of non-paroxysmal pain episodes. Traditionally, it is assumed that deficient descending inhibitory circuits predate the development of chronic pain. Supporting this hypothesis are recent results from Yarnitsky and colleagues [53] who show that inter-individual variations in DNIC strength predict inter-individual differences in the development of chronic post-operative pain. Hence it is tempting to suggest that DNIC deficits may play a causal role in non-paroxysmal pain episodes. However, it is also possible that long-lasting noxious insults deplete endogenous inhibitory resources. As a result, DNIC deficits may evolve from prolonged pain [22]. Clearly, future research is essential to better understand the link that exists between chronic pain conditions and the functional integrity of pain modulating systems.

#### *Increased CPT pain scores*

A finding somewhat more unexpected was that CTN and ATN patients had higher

pain scores during CPT than healthy controls. It is uncertain whether these differences are due to physiological (e.g. decreased inhibitory responses, increased sensitization) or psychological factors (e.g. increased anxiety and hypervigilance). For example, increased CPT pain for ATN patients could be attributable to reduced descending inhibition, consistent with the results obtained when comparing DNIC strength among groups. This explanation however falls short for the CTN group, in which a DNIC deficit was not observed. Future studies are necessary to examine this issue. Importantly however, these group differences in CPT pain scores do not jeopardize the conclusions regarding DNIC differences, since all participants experienced pain during the CPT (a prerequisite for the activation of DNIC). Because the CPT was painful for all participants, the DNIC deficit observed in ATN patients cannot be explained by an insufficiently painful CPT.

In conclusion, our results show that ATN patients, but not CTN patients, have a reduced DNIC when compared to healthy controls. These differences suggest that the underlying pathophysiology likely differs between CTN and ATN and that a deficit of the DNIC system may further contribute to the constant and diffuse pain experienced by patients with ATN. The fact that ATN patients also showed the greatest degree of sensitivity in body regions not innervated by the trigeminal nerve further supports the hypothesis of a global pain inhibitory deficit in this subgroup of patients.

### *Limitations*

An important limitation of the present study concerns the relatively small number of participants. This limitation has however to be put into context by remembering that

TN is a rare condition, with an incidence rate of approximately 4 cases per 100 000 [41;54]. Small sample sizes remain nevertheless problematic since they tend to decrease statistical power and to increase the chances of committing a type-II error. In the present study, main analyses had appreciable statistical power ( $1 - \beta = 69\%$ ) and reached statistical significance despite the relatively small number of participants, a situation that can be attributable to the large effect size observed ( $\eta^2 = .17$ ).

An additional limitation concerns the external validity of the present study. Indeed, and because participants were recruited among patients referred to the GKS clinic, one could question if the results obtained from this group of patients would also have been found in a more general TN population. Although we cannot completely rule out this possibility, the hypothesis of a sub-population effect appears less likely since our sample included not only patients who were refractory to medications (the general indication for GKS [54]) but also others who had good analgesia from medications but who wished to decrease its side effects.

Finally, the absence of blinding of the examiner is another important shortcoming. For instance, and even though enormous care was taken to prevent any influence of the examiner on the participants (identical methodology, standardized instructions and recording), one cannot completely exclude that the examiner (based on his a priori hypotheses) did not modulate participants' pain scores. Experimenter's blinding is often neglected in experiments investigating whether physiological and/ or psychophysical measures vary between two different populations [10;21;35;52], a situation which is probably attributable to the false impression that measures obtained during these kind of experiments are less likely to be affected by the experimenter than measures obtained

during a controlled trial aimed at evaluating the effect of a given treatment. Clearly, having an experimenter that is blinded to the participants' group (or affected side) would be preferable.

**Acknowledgments** Part of this work served as a partial fulfillment of Ph.D. degree by Guillaume Léonard. Guillaume Léonard received postgraduate scholarships from FRSQ (Fonds de recherche en santé du Québec) and IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité au travail). Serge Marchand is supported by CIHR (Canada) and FRSQ (Québec) and is a member of the Centre de recherche clinique Étienne-Le-Bel (CRCELB) of the CHUS. We have no conflict of interests.

## References

- [1] Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000 Jan 24;160(2):221-7.
- [2] Adams CB. Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg* 1989 Jan;70(1):1-12.
- [3] Baechli H, Gratzl O. Microvascular decompression in trigeminal neuralgia with no vascular compression. *Eur Surg Res* 2007;39(1):51-7.
- [4] Balasubramaniam R, de LR, Zhu H, Nickerson RB, Okeson JP, Carlson CR. Prevalence of temporomandibular disorders in fibromyalgia and failed back syndrome patients: a blinded prospective comparison study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Aug;104(2):204-16.
- [5] Bouhassira D, Bing Z, Le BD. Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls: the mesencephalon. *J Neurophysiol* 1990 Dec;64(6):1712-23.
- [6] Brisman R. Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2004 May;100(5):848-54.
- [7] Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus* 2005;18(5):E4.
- [8] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008 Oct;15(10):1013-28.
- [9] Dao TT, Reynolds WJ, Tenenbaum HC. Comorbidity between myofascial pain of the masticatory muscles and fibromyalgia. *J Orofac Pain* 1997;11(3):232-41.
- [10] Ferreira PH, Ferreira ML, Hodges PW. Changes in recruitment of the abdominal muscles in people with low back pain: ultrasound measurement of muscle activity. *Spine* 2004 Nov 15;29(22):2560-6.
- [11] Fields H, Basbaum A, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. China: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 125-42.
- [12] Forssell H, Tenovuo O, Silvoniemi P, Jaaskelainen SK. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology* 2007 Oct 2;69(14):1451-9.
- [13] Fromm GH, Chattha AS, Terrence CF, Glass JD. Role of inhibitory mechanisms

in trigeminal neuralgia. *Neurology* 1981 Jun;31(6):683-7.

- [14] Gorgulho A, De Salles AA, McArthur D, Agazaryan N, Medin P, Solberg T, Mattozo C, Ford J, Lee S, Selch MT. Brainstem and trigeminal nerve changes after radiosurgery for trigeminal pain. *Surg Neurol* 2006 Aug;66(2):127-35.
- [15] Graven-Nielsen T, Babenko V, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Res* 1998 Mar 23;787(2):203-10.
- [16] Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008 Oct 7;71(15):1183-90.
- [17] Hagberg C, Hagberg M, Kopp S. Musculoskeletal symptoms and psychosocial factors among patients with craniomandibular disorders. *Acta Odontol Scand* 1994 Jun;52(3):170-7.
- [18] Hardy DG, Rhoton AL, Jr. Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and the trigeminal nerve. *J Neurosurg* 1978 Nov;49(5):669-78.
- [19] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
- [20] Ishikawa M, Nishi S, Aoki T, Takase T, Wada E, Ohwaki H, Katsuki T, Fukuda H. Operative findings in cases of trigeminal neuralgia without vascular compression: proposal of a different mechanism. *J Clin Neurosci* 2002 Mar;9(2):200-4.
- [21] 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.
- [22] Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000 Oct;88(1):69-78.
- [23] Kress B, Schindler M, Rasche D, Hahnel S, Tronnier V, Sartor K. [Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers]. *Rofo* 2006 Mar;178(3):313-5.
- [24] 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.

- [25] Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997 Sep;13(3):189-96.
- [26] Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain* 2002;6(5):365-74.
- [27] Le Bars 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.
- [28] Li ST, Pan Q, Liu N, Shen F, Liu Z, Guan Y. Trigeminal neuralgia: what are the important factors for good operative outcomes with microvascular decompression. *Surg Neurol* 2004 Nov;62(5):400-4.
- [29] Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, Pirris S, Kondziolka D, Lunsford LD. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1):14-20.
- [30] Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995 Dec;63(3):341-51.
- [31] McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 1999 Jan;90(1):1-8.
- [32] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975 Sep;1(3):277-99.
- [33] Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006 Jul;27(7):348-54.
- [34] Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002 Apr;66(6):355-474.
- [35] Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, Lautenbacher S, Moller JC. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Jan;80(1):24-8.
- [36] Obermann M, Yoon MS, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007 Aug 28;69(9):835-41.
- [37] Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced

- diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 2009 Apr 7.
- [38] Rhodus NL, Fricton J, Carlson P, Messner R. Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2003 Aug;30(8):1841-5.
- [39] Rose FC. Trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1999 Sep;56(9):1163-4.
- [40] Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2006 Jul;26(7):782-9.
- [41] Scrivani SJ, Mathews ES, Maciewicz RJ. Trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Nov;100(5):527-38.
- [42] Shaya M, Jawahar A, Caldito G, Sin A, Willis BK, Nanda A. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a study of predictors of success, efficacy, safety, and outcome at LSUHSC. *Surg Neurol* 2004 Jun;61(6):529-34.
- [43] Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Jan;144(1):1-12.
- [44] Sipila K, Zitting P, Siira P, Niinimaa A, Raustia AM. Generalized pain and pain sensitivity in community subjects with facial pain: a case-control study. *J Orofac Pain* 2005;19(2):127-32.
- [45] Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 2008 Jul 9.
- [46] Turp JC, Kowalski CJ, O'Leary N, Stohler CS. Pain maps from facial pain patients indicate a broad pain geography. *J Dent Res* 1998 Jun;77(6):1465-72.
- [47] Tuveson B, Leffler AS, Hansson P. Time dependent differences in pain sensitivity during unilateral ischemic pain provocation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2006 Apr;10(3):225-32.
- [48] Tyler-Kabara EC, Kassam AB, Horowitz MH, Urgo L, Hadjipanayis C, Levy EI, Chang YF. Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg* 2002 Mar;96(3):527-31.
- [49] Uceyler N, Hauser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008

Sep 15;59(9):1279-98.

- [50] Willer JC, Bouhassira D, Le BD. [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol Clin* 1999 Oct;29(5):379-400.
- [51] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, . The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 Feb;33(2):160-72.
- [52] Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, Bushnell MC, Chizh BA. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci* 2007 Jun;25(12):3576-82.
- [53] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008 Aug 15;138(1):22-8.
- [54] Zakrzewska JM. Trigeminal neuralgia. *Prim Dent Care* 1997 Jan;4(1):17-9.
- [55] Zakrzewska JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002 Jan;18(1):14-21.
- [56] Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman JS. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *Pain* 1999 Jan;79(1):51-8.

## **CHAPITRE VII : DISCUSSION**

Les objectifs généraux des présents travaux étaient de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'analgésie du TENS et de déterminer si un déficit des MECD pourrait être impliqué dans la NT. Les hypothèses émises se sont appuyées sur des résultats antérieurs obtenus chez l'animal. Concernant le TENS, des publications du groupe de recherche de Sluka et collaborateurs avaient par exemple permis de montrer que l'effet analgésique du TENS de haute fréquence était lié au relâchement d'opioïdes endogènes se liant aux récepteurs  $\delta$  (Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001) et que l'effet analgésique du TENS de basse fréquence était diminué chez les rats qu'on avait rendus tolérants à la morphine (Sluka et al., 2000). Dans un autre ordre d'idées, les travaux de Fromm et collaborateurs (1981) réalisés chez le chat avaient permis d'avancer l'idée selon laquelle la NT pourrait être liée à un déficit des MECD.

Les résultats de ces études ont des implications théoriques et cliniques importantes. D'abord, pour le TENS, les travaux de Sluka et collaborateurs permettent de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'effet analgésique de cette modalité (Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001). En illustrant le phénomène de tolérance croisée existant entre le TENS et les opioïdes, les travaux de ce groupe de chercheurs permettent également de guider les cliniciens afin de mieux coordonner les différentes approches analgésiques (pharmacologiques et non pharmacologiques) utilisées chez le patient souffrant de douleur. Enfin, les observations de Fromm et collaborateurs (1981) lancent de nouvelles pistes d'hypothèses sur la NT afin de tenter de mieux

comprendre la physiopathologie de ce syndrome douloureux.

Reste cependant qu'il existe des différences anatomo-physiologiques importantes entre l'animal (rongeurs et félins) et l'humain. De telles différences exhortent les scientifiques à poursuivre leurs études afin de vérifier si les résultats obtenus par Sluka et collaborateurs et par Fromm et collaborateurs sont également observables chez l'humain. C'est ce que nous avons fait dans le présent programme de recherche. Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir si l'analgésie induite par le TENS conventionnel pouvait être renversée par de grandes doses de naloxone. Nos résultats ont permis de corroborer les observations de Sluka et collaborateurs (1999) en montrant que l'analgésie induite par le TENS conventionnel chez l'humain pouvait bel et bien être renversée par de grandes doses de naloxone. De façon similaire, notre deuxième projet a validé les résultats de Sluka et collaborateurs (2000) en montrant que les patients qui prennent des opioïdes sur une base régulière depuis plusieurs mois répondent moins bien au TENS acupuncture que les patients qui ne prennent pas d'opioïdes. Enfin, les résultats de notre troisième projet ont permis de constater que les personnes souffrant de la NT atypique présentent un déficit des MECD, confirmant d'une certaine façon l'hypothèse émise par Fromm et collaborateurs (1981).

## 7.1 Rôles des récepteurs opioïdes dans l'analgésie TENS

### 7.1.1 TENS et relâchement d'opioïdes endogènes

Les résultats provenant de l'article intitulé « Deciphering the role of endogenous opioids in high frequency TENS using low and high doses of naloxone » ont permis de révéler que l'analgésie induite par le TENS conventionnel (haute fréquence, basse intensité) était liée au relâchement d'opioïdes endogènes. De telles observations contrastent avec les résultats des études réalisées chez l'humain au cours des années 1970 et 1980 qui suggéraient au contraire que le TENS conventionnel était non-opioïde (Sjolund & Eriksson, 1979; Abram et al., 1981; Willer et al., 1982; Freeman et al., 1983; Lundeberg et al., 1985; Hansson et al., 1986; Honig et al., 1987).

Ces divergences s'expliquent vraisemblablement par les doses de naloxone utilisées. Ainsi, dans notre étude, nous avons observé que seule la grande dose de naloxone (0,14 mg/kg) parvenait à renverser l'analgésie du TENS conventionnel. Au contraire, lorsque nous avons utilisé des doses de naloxone comparables à ce qui avait été donné par les chercheurs de l'époque (0,02 mg/kg), nous avons été incapables de renverser l'analgésie du TENS conventionnel. Ensemble, ces résultats suggèrent que la naloxone peut renverser l'analgésie du TENS conventionnel mais que cela requière des doses plus élevées que ce qui est requis pour renverser l'analgésie du TENS acupuncture (Chapman & Benedetti, 1977; Sjolund et al., 1977; Willer et al., 1982; Lundeberg et al., 1985).

De façon similaire, Sluka et collaborateurs (1999) ont montré, à l'aide d'un modèle de

douleur arthritique chez des rongeurs, que de petites doses de naloxone prévenaient les effets antihyperalgésiques du TENS de basse fréquence et que des doses plus élevées prévenaient ceux du TENS de haute fréquence. Un tel phénomène serait attribuable au fait que le TENS conventionnel (haute fréquence) et acupuncture (basse fréquence) agissent sur des récepteurs opioïdes différents. De fait, nous savons aujourd'hui qu'il existe des différences importantes pour ce qui est de l'affinité de la naloxone pour les différents récepteurs opioïdes, avec les récepteurs  $\mu$  montrant la plus grande affinité, suivi des récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  (voir Tableau 1). La nécessité d'utiliser de plus grandes doses de naloxone pour renverser l'analgésie du TENS conventionnel pourrait ainsi s'expliquer par le fait que le TENS conventionnel implique le relâchement d'opioïdes endogènes se liant aux récepteurs  $\delta$  ou  $\kappa$ .

**Tableau 1. Affinité des agonistes et antagonistes opioïdes pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  (un chiffre plus petit indique une affinité plus grande; tiré de Gourlay 2005).**

| Opiate        | Affinity ( $K_i$ , $10^{-9}$ M) in the guinea pig |          |          |
|---------------|---|----------|----------|
|               | $\mu$   | $\delta$ | $\kappa$ |
| Morphine      | 1.8   | 90       | 317      |
| Normorphine   | 4.0   | 310      | 149      |
| Levorphanol   | 0.6   | 5.6      | 9.6      |
| Codeine       | 2,700   | >10,000  | ND       |
| Methadone     | 4.2   | 15.1     | 1,628    |
| Fentanyl      | 7.0   | 151      | 470      |
| Pethidine     | 385   | 4,345    | 5,140    |
| Pentazocine   | 7.0   | 106      | 22.2     |
| Buprenorphine | 0.6   | 1.3      | 2.0      |
| Naloxone      | 1.8   | 27       | 17.2     |

Confirmant cette hypothèse, Sluka et collaborateurs (1999) observèrent que le naltrindole (un antagoniste des récepteurs  $\delta$ ) prévenait les effets antihyperalgésiques du TENS de haute fréquence. Au contraire, la norbinaltorphimine (un antagoniste des récepteurs  $\kappa$ ) n'eut aucun effet sur l'analgésie TENS. Ces résultats amenèrent Sluka et collaborateurs (1999) à proposer que le TENS de basse et de haute fréquence produisaient une analgésie via les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ , respectivement. Bien que nous n'ayons pas testé spécifiquement l'effet d'antagonistes sélectifs comme le naltrindole et la norbinaltorphimine sur l'analgésie induite par le TENS conventionnel chez nos participants (l'utilisation d'antagonistes sélectifs n'est pas autorisée chez l'humain), nos

résultats permettent de supporter indirectement une telle idée.

### **7.1.2 Interaction entre les récepteurs purinergiques et opioïdes**

Bien qu'utilisé depuis plus de 40 ans (Wall & Sweet, 1967; Gildenberg, 2006), les mécanismes d'action du TENS restaient jusqu'à ce jour mal compris. De fait, outre la théorie du portillon proposée par Melzack et Wall (1965), peu de travaux avaient permis d'expliquer comment, d'un point de vue neurophysiologique, l'application du TENS conventionnel pouvait permettre de réduire la douleur. Une exception notable reste sans aucun doute les travaux de Marchand et collaborateurs (1995) qui montrèrent que l'administration de caféine (un antagoniste des récepteurs purinergiques) permettait de renverser l'analgésie du TENS conventionnel. Ces résultats avaient fait dire à Marchand et collaborateurs que l'analgésie du TENS conventionnel était liée au relâchement d'adénosine se liant aux récepteurs purinergiques.

Peu avant les travaux de Marchand et collaborateurs, Salter & Henry (1987) avaient observé que l'effet inhibiteur de la vibration – mesuré au niveau des neurones nociceptifs des segments lombaires du chat – était diminué suivant l'administration de caféine. De telles observations confortent l'idée selon laquelle l'analgésie du TENS conventionnel serait liée au relâchement d'adénosine se liant aux récepteurs purinergiques. De fait, la vibration, tout comme le TENS conventionnel, active les grosses fibres myélinisées (Marchand, 1998b; Hayes, 2000). À la différence du TENS conventionnel (qui stimule directement les fibres A $\beta$ ), la vibration recrute les mécanorécepteurs qui transmettent par

la suite l'information via les fibres A $\beta$  (Roll et al., 1989; Toma & Nakajima, 1995; Lundy-Ekman, 1998; Blumenfeld, 2002).

L'implication concomitante des récepteurs opioïdes et de l'adénosine peut sembler étrange à première vue. Pourtant, un nombre croissant d'études révèlent qu'il existe une forte interaction entre l'adénosine et les opioïdes endogènes (Peart & Gross, 2005).

D'abord, ces deux molécules posséderaient des propriétés similaires, à la fois au niveau du myocarde (où elles auraient un effet cyto-protecteur contre l'hypoxie et l'ischémie; voir notamment Headrick, 1996; Bolling et al., 1997; Wang et al., 1998; Gross, 2003; Peart et al., 2003; Zhang et al., 2004) et au niveau du système nerveux central (où elles auraient un effet inhibiteur important, notamment au niveau de la transmission de l'influx nociceptif; voir Sawynok & Liu, 2003; Peart & Gross, 2005; Fields et al., 2006). Au niveau cellulaire, il appert que le relâchement d'adénosine est inextricablement lié au relâchement d'opioïdes (Peart & Gross, 2005). Ainsi, Kaplan et collaborateurs ont observé que l'administration répétée de morphine menait à une augmentation de l'expression des récepteurs adénoenergiques au niveau du cortex (Kaplan et al., 1994) et à une augmentation du transport des sites de liaisons de l'adénosine au niveau du striatum et de l'hypothalamus (Kaplan & Leite-Morris, 1997).

Cette interaction entre les opioïdes exogènes et l'adénosine est également confirmée par les travaux de Sandner-Kiesling et collaborateurs (2001) qui montrèrent que la morphine augmentait de manière dose-dépendante le relâchement d'adénosine. Bien que les mécanismes sous-tendant un tel phénomène restent mal compris, deux hypothèses ont été

avancées. D'abord, certains travaux permettent de croire que l'augmentation d'adénosine suivant l'administration d'opioïdes serait liée à l'inhibition des mécanismes de capture de l'adénosine par les cellules avoisinantes (Halimi et al., 2000). De façon alternative, l'augmentation d'adénosine pourrait être attribuable à une série de cascades cellulaires, impliquant notamment l'activation de la protéine kinase C (Cahill et al., 1995; Peart & Gross, 2005).

Ces interactions se traduisent inévitablement par des effets au niveau de la nociception. Ainsi, De Lander & Keil (1994) rapportent que l'administration concomitante d'analogues adénosinergiques et d'opioïdes produit un effet additif pour les agonistes opioïdes  $\mu$  et un effet synergique pour les agonistes opioïde  $\delta$  et  $\kappa$ . Bailey et collaborateurs (2002) observent pour leur part que la délétion chez les souris du gène codant pour le récepteur de l'adénosine  $A_2$  entraîne une diminution de la liaison des opioïdes  $\delta$  et une augmentation de la liaison des opioïdes  $\kappa$  au niveau de la moelle épinière, changements se traduisant au niveau comportemental par une diminution de l'effet antinociceptif des agonistes  $\delta$  et une augmentation de l'effet antinociceptif des agonistes  $\kappa$ . Enfin, Ho et collaborateurs ont montré au milieu des années soixante-dix que la théophylline (un antagoniste de l'adénosine) diminuait l'effet antinociceptif de la morphine (Ho et al., 1973; cité dans Peart & Gross, 2005). De telles observations ne sont pas sans rappeler les résultats des travaux de Marchand et collaborateurs (1995) montrant que l'effet analgésique du TENS conventionnel (une modalité reposant sur le relâchement d'opioïdes endogènes) peut être renversé par l'administration d'un antagoniste adénosinergique.

### **7.1.3 Effet de l'ordre de présentation**

Un résultat inattendu reste sans aucun doute l'effet qu'a eu l'ordre de présentation sur l'analgésie mesurée durant la condition salin. Plus spécifiquement, nous avons observé que les participants ayant été exposés à la naloxone lors des premières visites voyaient l'efficacité analgésique du TENS (mesuré durant la condition salin) diminuer de façon considérable comparativement aux participants ayant été exposés à la condition salin dès la première visite. Un tel phénomène avait déjà été observé par Charron et collaborateurs (2006) pour ce qui est de l'effet placebo. De façon spécifique, ces auteurs avaient observé que l'efficacité analgésique d'un traitement placebo était plus grande chez les sujets qui avaient d'abord été soumis à la condition placebo que chez les sujets qui avaient d'abord été soumis à la condition contrôle. Les résultats du présent projet permettent de confirmer et d'étendre les résultats de Charron et collaborateurs (2006) en montrant que l'ordre de présentation peut non seulement affecter l'efficacité analgésique de traitements placebo mais également l'efficacité analgésique de véritables traitements comme le TENS.

On conçoit aujourd'hui que l'effet thérapeutique de la majorité des interventions est lié à la fois à la composante active du traitement et à une composante placebo (Rainville et al., 2005; Goffaux et al., 2010). Il est donc faux de croire que l'effet placebo survient uniquement lors de l'administration de substances inertes. Au contraire, l'effet placebo est un phénomène psychobiologique qui se rattache au contexte thérapeutique et qui

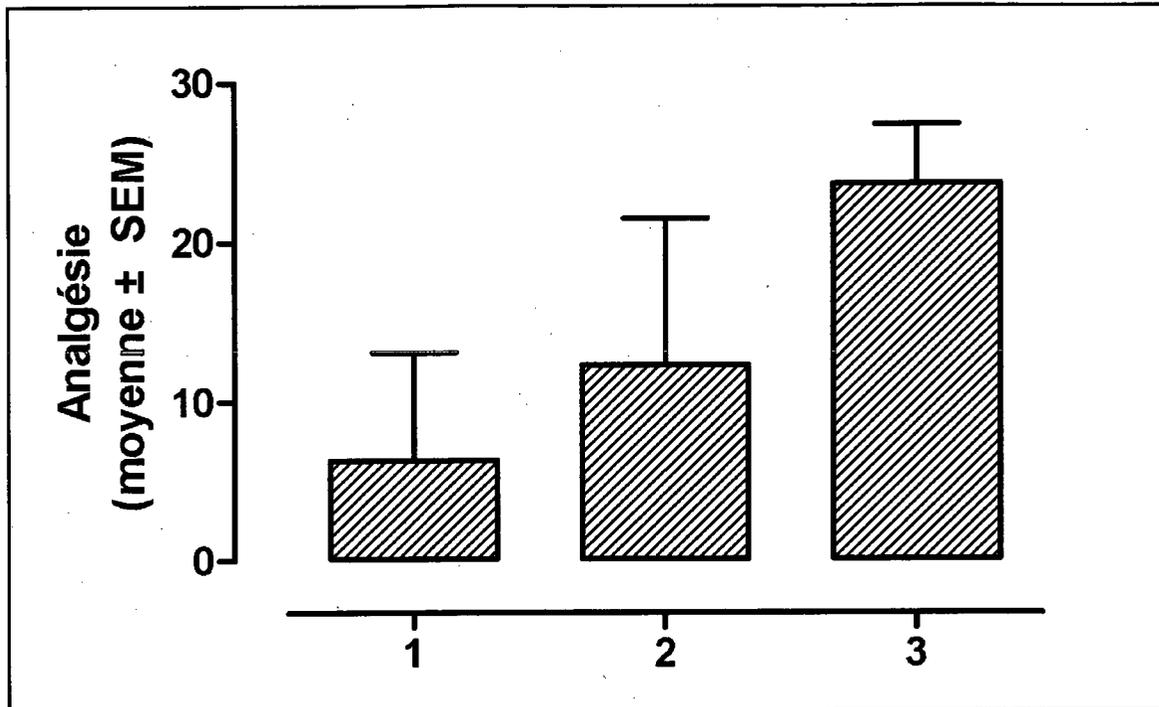
façonne la réponse physiologique normalement induite par le traitement (Kirsch, 1997; Amanzio et al., 2001; Goffaux et al., 2009). Dans un même ordre d'idées, on peut penser que l'administration d'un traitement dans un contexte sous-optimal peut non seulement diminuer la réponse placebo (et donc l'efficacité thérapeutique totale de l'intervention) mais également engendrer une réponse nocebo susceptible de renverser – en tout ou en partie – l'effet thérapeutique de l'intervention (Benedetti et al., 2007). Dans le cadre du présent projet, il est probable que l'exposition à des stimulations TENS inefficaces a diminué l'effet placebo y étant rattaché et a même engendrer une réponse nocebo renversant l'effet analgésique de la stimulation.

D'un point de vue clinique, ces résultats suggèrent que l'exposition à des traitements inefficaces peut sérieusement compromettre l'efficacité analgésique de traitements subséquents. Pour le clinicien travaillant avec le TENS, il devient ainsi impératif de maximiser les chances que son premier traitement soit efficace, par exemple en s'assurant : (1) que les électrodes sont bien positionnées, (2) que les paramètres de stimulation (intensité, fréquence, largeur d'onde) sont optimaux et (3) que le patient n'a pas pris de caféine au cours des dernières heures (Marchand et al., 1995; Sluka & Walsh, 2003). De la même façon, on peut penser que le médecin cherchant à soulager son patient au moyen d'analgésiques pharmacologiques aurait tout intérêt à soulager ce dernier le plus rapidement possible. De toute évidence, la stratégie couramment utilisée, consistant à administrer un nouvel analgésique en commençant par de très petites doses pour augmenter graduellement cette dose jusqu'à atteindre la dose minimale efficace, pourrait jouer de très vilains tours.

Si les présentes observations peuvent suggérer une telle interprétation, nous devons cependant rester prudents avant de conclure hors de tout doute que la diminution de l'effet analgésique mesuré durant la condition salin est attribuable à l'exposition préalable de traitement TENS inefficace. De fait, il est possible que d'autres facteurs puissent expliquer un tel patron de résultats. Par exemple, il est possible que la diminution de l'effet analgésique observée lors de la troisième visite chez les patients ayant été exposés à la naloxone lors des deux premières visites soit attribuable au fait que le TENS voit son efficacité analgésique diminuer avec le temps. Une telle interprétation est d'ailleurs renforcée par les observations de Chandran et Sluka (2003) révélant que l'application répétée de TENS chez le rat entraîne une diminution de son efficacité analgésique.

Bien qu'il soit impossible d'écarter complètement cette dernière interprétation, deux arguments militent en sa défaveur. D'abord, le développement d'une tolérance au TENS semble survenir de façon beaucoup plus tardive chez l'humain. À titre de preuve sont les résultats provenant de l'article de Marchand et collaborateurs (1993) montrant que l'application répétée de TENS conventionnel chez les patients souffrant de lombalgie entraînait une *augmentation* de son efficacité analgésique (effet additif). Dans l'étude de Marchand et collaborateurs, les stimulations TENS étaient appliquées pendant dix semaines, à raison de deux fois par semaine. Il semble donc peu probable que nos participants (ayant reçu une stimulation TENS par semaine pendant trois semaines) aient développé une tolérance aux stimulations TENS.

Dans un deuxième temps, des analyses plus poussées de nos résultats ont permis de révéler que l'effet d'ordre de présentation ne s'exerçait pas dans une seule direction. Ainsi, non seulement l'exposition à des traitements inefficaces peut-il compromettre l'efficacité des traitements subséquents mais l'inverse est aussi vrai, c'est-à-dire que l'exposition à des traitements efficaces peut contribuer à entretenir l'effet analgésique d'interventions futures. Bien que nos analyses n'aient pas atteint le seuil de signification (probablement en raison de la petite taille de l'échantillon de cette sous-analyse comprenant uniquement 12 participants), l'analyse visuelle des résultats laisse effectivement croire que les participants ayant reçu le salin lors de la première séance avaient tendance à voir l'effet analgésique du TENS perdurer à la deuxième visite malgré l'administration de grandes doses de naloxone (voir Figure 5). Dans ce cas, il semble que l'exposition à des stimulations TENS efficaces lors de la première séance ait eu tendance à diminuer l'effet antagoniste de la naloxone et à entretenir l'effet analgésique du TENS lors de la deuxième visite.



**Figure 5. Analgésie rapportée lors de l'administration de la grande dose de naloxone par les patients ayant reçu (1) la grande dose de naloxone lors de la première visite (n=6), (2) la petite dose de naloxone à la première visite et la grande dose de naloxone à la deuxième visite (n=4) et (3) le salin à la première visite et la grande dose de naloxone à la deuxième visite (n=3). L'analgésie représente la différence entre le niveau de douleur mesuré avant l'application TENS et le niveau de douleur mesuré pendant l'application TENS.**

Sont également représentés au Tableau 2 ci-dessous les valeurs individuelles d'analgésie de tous les participants mesurées lors de l'administration de la grande dose de naloxone ainsi que l'ordre de présentation auquel ils ont été attribués (les conditions représentées à la Figure 5 étant placées en surbrillance grise). En plus de pouvoir prendre connaissance des valeurs individuelles d'analgésie pour tous les participants, ce tableau permet de faire deux constats. D'abord, il permet de voir que, malgré les tendances observées, ce ne sont pas tous les participants qui répondent de la même façon. Par exemple, si la majorité des participants ayant reçu la grande dose de naloxone lors de la première visite ont montré

peu d'analgésie TENS, on peut tout de même constater qu'un participant a rapporté une analgésie TENS notable (analgésie = 20 points; voir Farrar et al., 2001) malgré l'injection d'une grande dose de naloxone. Il semble donc que même une grande dose de naloxone ne parvienne pas à bloquer l'analgésie induite par le TENS conventionnel chez tous les participants, même lorsque cette grande dose est donnée à la première séance. La variabilité des réponses semble être moins grande pour les participants ayant reçu la grande dose de naloxone après l'injection de salin. Pour cette condition, c'est effectivement l'ensemble des participants qui ont rapporté une analgésie TENS supérieure à 20 points et ce, malgré l'injection d'une grande dose de naloxone. Il semble donc que le fait d'exposer les participants à un premier traitement TENS efficace réussisse à bloquer systématiquement l'effet antagoniste de la naloxone.

**Tableau 2. Analgésie pendant l'administration de la grande dose de naloxone chez les participants selon l'ordre de présentation**

| <b>Ordre de présentation</b> | <b>Analgésie pendant GD</b> | <b>Moyenne</b> | <b>Pourcentage de participants avec analgésie <math>\geq 20</math></b> |
|------------------------------|-----------------------------|----------------|--|
| Salin, PD, <u>GD</u>         | 28                          | 12             | 50 %   |
| Salin, PD, <u>GD</u>         | -17                         |                |  |
| Salin, PD, <u>GD</u>         | 24                          |                |  |
| Salin, PD, <u>GD</u>         | 11                          |                |  |
| Salin, <u>GD</u> , PD        | 20                          | 24             | 100 %  |
| Salin, <u>GD</u> , PD        | 21                          |                |  |
| Salin, <u>GD</u> , PD        | 31                          |                |  |
| PD, salin, <u>GD</u>         | 8                           | 7              | 0 %  |
| PD, salin, <u>GD</u>         | 4                           |                |  |
| PD, salin, <u>GD</u>         | 5                           |                |  |
| PD, salin, <u>GD</u>         | 11                          |                |  |
| PD, <u>GD</u> , salin        | 17                          | 14             | 50 %   |
| PD, <u>GD</u> , salin        | -6                          |                |  |
| PD, <u>GD</u> , salin        | 21                          |                |  |
| PD, <u>GD</u> , salin        | 22                          |                |  |
| <u>GD</u> , salin, PD        | -6                          | 6              | 17 %   |
| <u>GD</u> , salin, PD        | 10                          |                |  |
| <u>GD</u> , salin, PD        | 31                          |                |  |
| <u>GD</u> , PD, salin        | 16                          |                |  |
| <u>GD</u> , PD, salin        | -16                         |                |  |
| <u>GD</u> , PD, salin        | 3                           |                |  |

*PD = petite dose de naloxone; GD = grande dose de naloxone*

Un deuxième constat découlant de ce tableau vient de l'examen des résultats des participants ayant reçu la grande dose de naloxone lors de la troisième et dernière séance. Les résultats de ces participants, précisons-le, ne sont pas illustrés à la Figure 5. En analysant les résultats de ces participants, on en arrive à la conclusion que c'est la première séance d'expérimentation qui s'avère déterminante. Ainsi, chez les participants ayant reçu dans l'ordre le salin, la petite dose de naloxone et la grande dose de naloxone, on observe qu'un participant sur deux a montré une analgésie TENS appréciable lors de l'administration d'une grande dose de naloxone. Au contraire, chez les participants ayant reçu dans l'ordre la petite dose de naloxone, le salin et la grande dose de naloxone, on observe qu'aucun participant n'a montré une analgésie TENS appréciable.

## **7.2 Considérations thérapeutiques**

### **7.2.1 Efficacité du TENS acupuncture chez les patients prenant des opioïdes**

La démonstration de l'implication des récepteurs opioïdes dans l'analgésie du TENS reste en soi intéressante pour les raisons que nous venons d'évoquer. Au-delà de ces répercussions de nature plus théorique s'ajoutent cependant des considérations cliniques potentielles. De fait, et si on accepte l'idée selon laquelle l'effet analgésique du TENS repose sur la libération de molécules endogènes se liant aux récepteurs opioïdes, on pourrait se questionner sur l'existence possible d'une interaction entre le TENS et l'administration d'opioïdes exogènes. L'existence d'une interaction entre le TENS et les

opioïdes a été étudiée par Chandran & Sluka (2003) qui ont montré que les rats devenus tolérants au TENS voyaient l'efficacité des agonistes opioïdes diminuer. Fait important, ce phénomène de tolérance croisée entre le TENS et les agonistes opioïdes était récepteur-spécifique puisque les rats tolérants au TENS acupuncture étaient tolérants à la morphine (un agoniste opioïde  $\mu$ ) mais pas au SNC-80 (un agoniste opioïde  $\delta$ ). Inversement, les rats tolérants aux TENS conventionnel étaient tolérants au SNC-80 mais pas à la morphine.

Sluka et collaborateurs (2000) ont montré que cette tolérance croisée entre le TENS et les opioïdes exogènes existait aussi dans la direction opposée, à savoir que les rats tolérants à la morphine étaient aussi tolérants au TENS acupuncture. De son côté, le TENS conventionnel (agissant rappelons-le via les récepteurs  $\delta$ ) voyait son efficacité analgésique préservée chez les rats tolérants à la morphine. Pour le physiothérapeute, ces observations se révèlent particulièrement utiles. De fait, et puisque la majorité des opioïdes utilisés à ce jour en clinique ciblent les récepteurs opioïdes  $\mu$  (Gutstein & Akil, 2001), les résultats de Sluka et collaborateurs (2000) suggèrent que le TENS conventionnel devrait être préféré au TENS acupuncture chez les patients prenant régulièrement des opioïdes.

Les résultats provenant de l'article « Reduced analgesic effect of acupuncture-like TENS but not conventional TENS in opioid treated patients » permettent de confirmer chez l'humain les résultats obtenus par Sluka et collaborateurs (2000) chez l'animal. Dans

cette étude, nous avons montré que les patients prenant des opioïdes sur une base régulière depuis plus de quatre mois voyaient l'efficacité du TENS acupuncture diminuer considérablement. En fait, comparativement au TENS conventionnel qui induisait une diminution de douleur de l'ordre de 61 %, l'application de TENS acupuncture entraînait une diminution de douleur inférieure à 7 % chez ce groupe de patients. À titre comparatif, l'application de TENS conventionnel et acupuncture chez les patients n'ayant pris aucun opioïde au cours des six derniers mois entraînait une diminution de douleur de 57 et 75 %, respectivement.

De tels résultats permettent de croire que le TENS acupuncture est relativement inefficace chez les patients prenant régulièrement des opioïdes. Cependant, il ne faut pas pour autant conclure que le TENS acupuncture est inefficace chez tous les patients prenant des opioïdes. De fait, parmi les onze patients prenant des opioïdes, deux ont montré une d'analgésie comparable pour le TENS conventionnel et acupuncture, indiquant que l'efficacité analgésique du TENS acupuncture n'est pas diminuée chez tous les patients prenant des opioïdes. Ces deux exceptions restent difficilement explicables puisque l'analyse approfondie des données permet de constater que les caractéristiques de ces deux participants (un homme et une femme) étaient similaires aux autres participants, à la fois pour l'âge, la condition, le type d'opioïde consommé, la dose et le temps depuis la prise d'opioïdes. Soulignons cependant que la portée de telles sous-analyses est limitée étant donné la petite taille de l'échantillon (n=11). De façon similaire, il est possible que plusieurs facteurs non mesurés lors de la présente étude (notamment des facteurs d'origine génétique; voir par exemple Samer et al., 2005 pour le rôle des

polymorphismes dans la réponse aux analgésiques) puissent permettre d'expliquer de telles différences. Des études ultérieures avec un nombre plus élevé de participants pourraient peut-être permettre d'identifier avec plus de précision la fréquence d'un tel phénomène ainsi que les facteurs (génétiques, cliniques et environnementaux) nous permettant de prédire sa survenue.

Il semble donc que ce ne soit pas systématiquement tous les patients prenant des opioïdes sur une base régulière qui verront l'efficacité du TENS acupuncture diminuer.

Cependant, et étant donné la tendance générale observée, le clinicien utilisant le TENS a indubitablement avantage à employer le TENS conventionnel chez les patients prenant régulièrement des opioïdes. Parmi le groupe de patients prenant des opioïdes, c'est effectivement 9 patients sur 11 (soit plus de 80 % des patients) qui ont montré un effet analgésique supérieur pour le TENS conventionnel comparativement au TENS acupuncture (les deux autres patients montrant, rappelons-le, une efficacité analgésique *comparable* pour le TENS conventionnel et acupuncture). À la lumière de ces résultats, le clinicien serait certainement mal avisé de privilégier le TENS acupuncture chez les patients prenant des opioïdes, du moins initialement. Une telle mise en garde est renforcée par les observations du premier projet suggérant que des stimulations TENS initiales inefficaces peuvent sérieusement compromettre l'efficacité analgésique de stimulations ultérieures.

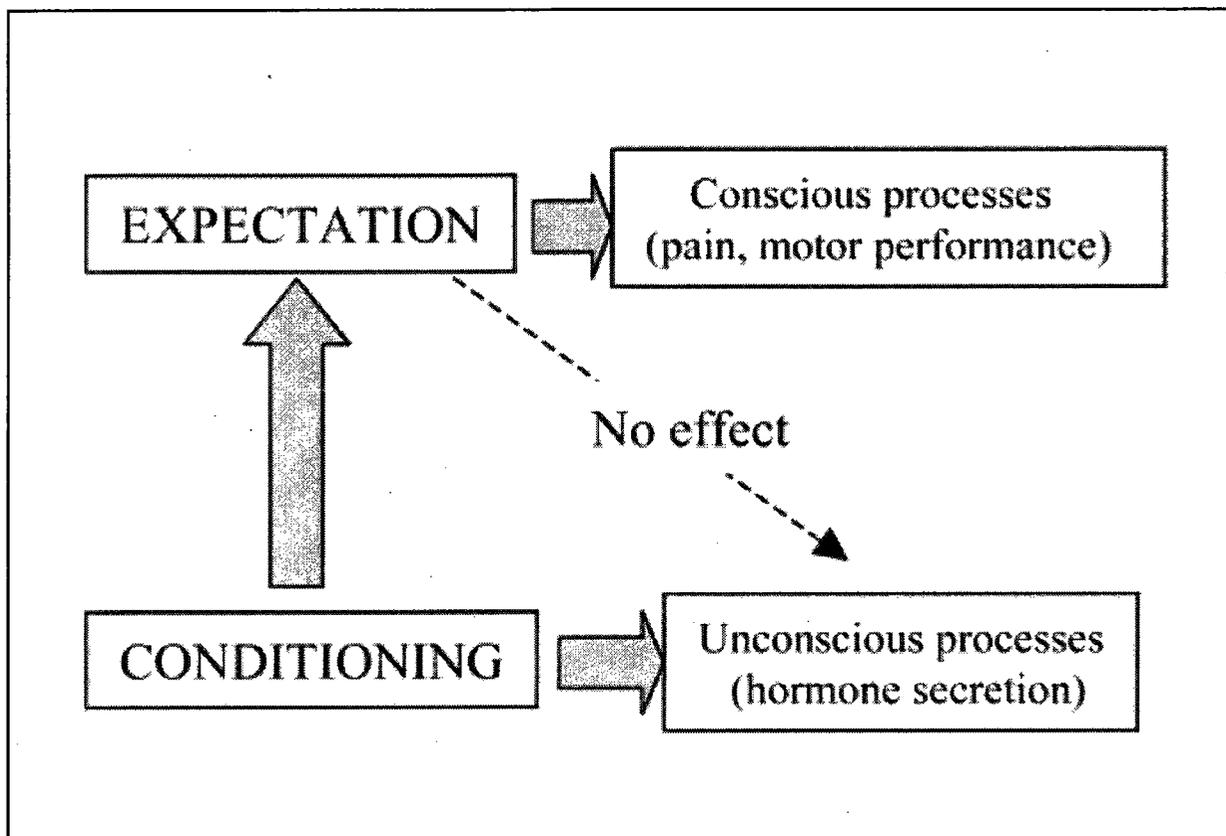
### 7.2.2 Effet de l'ordre de présentation

Diminuant substantiellement les craintes de voir un tel phénomène se produire sont les données montrant qu'il n'existe pas d'effet d'ordre de présentation chez les patients du groupe opioïde. Basé sur les observations du premier projet, nous avons effectivement voulu savoir si le fait d'exposer les patients du groupe opioïde à des stimulations TENS inefficaces (i.e. stimulations du TENS acupuncture) lors de la première visite pouvait venir compromettre l'efficacité analgésique des stimulations du TENS conventionnel données lors de la deuxième visite. Cette fois-ci, les analyses n'ont révélé aucun effet d'ordre de présentation, c'est-à-dire que les patients ayant reçu le TENS conventionnel après le TENS acupuncture répondaient aussi bien que ceux qui avaient reçu le TENS conventionnel dès la première visite (analgésie pendant TENS conventionnel = 63 % vs 56 % de diminution de douleur, respectivement).

Bien qu'il demeure incertain pourquoi l'effet d'ordre de présentation n'ait pas été observé cette fois-ci, quelques pistes d'explications peuvent s'offrir. D'abord, contrairement au premier projet où les participants recevaient le même type de stimulation TENS à toutes les visites (i.e. stimulation confortables du TENS conventionnel), le présent projet prévoyait l'application de deux types de stimulations TENS entièrement différentes (i.e. stimulations confortables du TENS conventionnel et stimulations douloureuses du TENS acupuncture). Ces différences, que le participant expérimentait directement au moment des séances en laboratoire, lui permettaient probablement d'entretenir des attentes différentes par rapport à chaque type de stimulation. La possibilité d'entretenir des

attentes différentes était par ailleurs renforcée par le discours de l'expérimentateur qui laissait sous-entendre au participant qu'il était possible qu'un type de stimulation TENS soit plus efficace qu'un autre.

Comme ont permis de le montrer de nombreuses études, les attentes jouent un rôle central dans la survenue de l'effet placebo et nocebo, au point où celles-ci seraient en fait le facteur déterminant (du moins en douleur) permettant de déclencher une telle réponse (Montgomery & Kirsch, 1997; Price et al., 1999; Benedetti et al., 2003; Finniss & Benedetti, 2005; Benedetti et al., 2007). Cette prémisse est notamment supportée par les travaux de Benedetti et collaborateurs (2003) qui montrèrent : (1) que des suggestions verbales d'analgésie étaient capables de renverser complètement l'hyperalgésie nocebo induite par conditionnement et (2) que des suggestions verbales d'hyperalgésie étaient capables de renverser complètement l'analgésie placebo induite par conditionnement. De telles observations ont mené Benedetti et collaborateurs à proposer l'idée selon laquelle le déclenchement de l'analgésie placebo ou de l'hyperalgésie nocebo par conditionnement se ferait via la création d'attentes (de diminution ou d'augmentation de douleur) lors de la phase de conditionnement, au moment même où le patient fait l'expérience de procédures diminuant ou augmentant sa douleur (voir Figure 6).



**Figure 6. Représentation schématique du rôle des attentes et du conditionnement dans l'effet placebo (tiré de Benedetti et al. 2003).**

Dans le présent projet, les participants étaient soumis à deux traitements TENS. Ces deux traitements (bien que différents au niveau perceptuel) avaient lieu dans le même environnement et étaient appliqués de la même façon par le même expérimentateur et avec le même appareil TENS. Selon le modèle du conditionnement, l'expérience concomitante d'un stimulus inconditionnel (dans le cas présent les stimulations TENS) et de stimuli neutres (salle de laboratoire, expérimentateur, appareil TENS) viendra conditionner le participant et faire en sorte que celui-ci présente éventuellement une réponse inconditionnelle (présence ou absence d'analgésie) sans la présence du stimulus

inconditionnel (Voudouris et al., 1985; Rainville et al., 2005). Dans le présent cas, un tel modèle aurait prédit que les participants ne rapportant aucune analgésie lors de la première séance expérimentale auraient également vécu un échec thérapeutique lors de la deuxième séance, ce qui ne s'est pas produit. Il semble donc que le modèle des attentes puisse expliquer de façon plus satisfaisante les présents résultats que le modèle du conditionnement. Une telle interprétation s'inscrit en accord avec les propos de Benedetti et collaborateurs (2003). Malheureusement, nous n'avons pas mesuré les attentes de soulagement de nos participants, ce qui nous empêche de tirer des conclusions définitives à cet égard.

Soulignons enfin que même si l'environnement et les procédures étaient similaires pour les deux séances expérimentales (même laboratoire, même appareil TENS, même expérimentateur), les différences au niveau perceptuel entre le TENS conventionnel et acupuncture font en sorte que ces deux séances n'étaient pas tout à fait identiques. Ces dissemblances pourraient-elles empêcher l'effet de conditionnement de s'opérer de façon optimale? C'est une autre explication plausible qu'il nous est impossible d'exclure.

### **7.2.3 Implication sélective des récepteurs opioïdes**

Les résultats du présent projet permettent également de confirmer – de manière indirecte – l'implication sélective des récepteurs opioïdes  $\mu$  dans l'analgésie du TENS acupuncture. Dans une étude réalisée au cours des années 1990, Kalso et collaborateurs avaient montré que l'administration intrathécale de morphine chez le rat rendait l'animal

tolérant à la morphine mais pas aux agonistes opioïdes  $\delta$  (Kalso et al., 1993). De tels résultats permettent de croire qu'il n'existe pas de tolérance croisée entre les agonistes opioïdes  $\mu$  et les agonistes opioïdes  $\delta$ , du moins au niveau de la moelle épinière du rat. Ainsi donc, et parce que les opioïdes utilisés aujourd'hui en clinique agissent principalement via les récepteurs opioïdes  $\mu$  (Gutstein & Akil, 2001), les résultats du présent projet (montrant que les patients prenant des opioïdes sur une base régulière voient l'efficacité analgésique du TENS acupuncture mais pas du TENS conventionnel diminuer) permettent de soutenir l'idée selon laquelle le TENS acupuncture agirait via les récepteurs opioïdes  $\mu$  alors que le TENS conventionnel agirait via d'autres récepteurs.

#### **7.2.4 Diminution de l'efficacité analgésique des CIDN**

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'effet analgésique du TENS acupuncture repose sur l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants via la production de douleur localisée (Willer et al., 1999; Marchand, 2009). De façon complémentaire, on peut donc dire (1) que le TENS acupuncture exerce son effet analgésique par l'entremise des CIDN et (2) que le degré d'analgésie du TENS acupuncture constitue en quelque sorte une mesure de l'efficacité analgésique des CIDN. Le fait de voir l'effet du TENS acupuncture comme étant une mesure traduisant l'efficacité analgésique des CIDN nous amène à considérer les présents résultats d'une façon quelque peu différente.

Spécifiquement, la diminution de l'effet analgésique du TENS acupuncture chez les patients prenant des opioïdes suggère que la prise régulière d'opioïdes pourrait diminuer l'efficacité des MECD descendants. Une telle interprétation s'inscrit d'ailleurs en ligne

avec l'interprétation proposée par Ram et collaborateurs (2008), qui voyaient dans la diminution de l'analgésie induite par bain d'eau froide une preuve permettant de soutenir l'idée selon laquelle l'efficacité des CIDN serait diminuée chez les patients prenant des opioïdes sur une base régulière. Toujours selon Ram et collaborateurs (2008), cette diminution de l'efficacité des CIDN pourrait possiblement expliquer l'hyperalgésie induite par les opioïdes, cet étrange phénomène au cours duquel certains patients prenant des opioïdes voient leur sensibilité à la douleur augmenter (Simonnet & Laboureyras, 2009; Marvizon et al., 2010).

#### **7.2.5 Différences de caractéristiques entre les groupes**

Les différences observées entre les deux groupes concernant les caractéristiques des participants (e.g. sexe, statut émotionnel) constituent sans aucun doute une des principales limites de ce projet de recherche. Comme nous l'avons exposé au chapitre V, la préservation de l'effet analgésique du TENS conventionnel chez les participants du groupe opioïde et les résultats de l'analyse de régression permettent de relativiser cette limite en laissant croire que c'est véritablement la prise d'opioïdes (et non les différences de caractéristiques entre les deux groupes) qui est responsable de la diminution de l'effet analgésique du TENS acupuncture chez les participants du groupe opioïde. Sans vouloir minimiser l'impact que peuvent avoir ces différences, nous exposons ici quelques arguments supplémentaires visant à démontrer que ces différences ne sont probablement pas responsables du patron de résultats obtenus.

Dans un premier temps, des données récentes provenant de notre laboratoire ont permis de montrer que l'effet analgésique d'une procédure de contre-irritation basée sur l'immersion d'un bras dans un bain d'eau froide était préservé chez les patients souffrant de dépression majeure (Potvin et al., sous presse). En se rappelant (1) que les patients du groupe opioïde montraient des indices *légers* de dépression (moyenne et écart-type du BDI =  $12 \pm 6.7$ ) et (2) que l'analgésie induite par un bain d'eau froide implique les mêmes bases neurophysiologiques que le TENS acupuncture (Willer et al., 1999; Marchand, 1998b), il semble peu probable que les différences observées entre les deux groupes pour le statut émotionnel soient responsables des différences d'analgésie pour le TENS acupuncture.

À l'inverse, plusieurs études ont montré que l'effet analgésique de procédures de contre-irritation variait en fonction du sexe des participants (Ge et al., 2004; Serrao et al., 2004; Granot et al., 2008). Même si d'autres auteurs n'ont pas été en mesure de reproduire les mêmes résultats (France & Suchowiecki, 1999; Pud et al., 2005; Lautenbacher et al., 2008), la plus grande proportion de femmes dans le groupe non-opioïde pourrait jeter des doutes sur les résultats de notre étude. Mentionnons cependant que les études de Ge et collaborateurs (2004), Serrao et collaborateurs (2004) et Granot et collaborateurs (2008) ont toutes trouvé une diminution de l'effet analgésique des procédures de contre-irritation chez les femmes comparativement aux hommes. Dans notre étude, nous avons observé une réduction de l'effet analgésique du TENS acupuncture chez les participants du groupe opioïde malgré le fait que ce groupe comptait *moins* de femmes. Clairement, les différences entre les deux groupes pour ce qui est du sexe des participants ne peuvent pas

expliquer la diminution de l'effet analgésique du TENS acupuncture chez les patients du groupe opioïde.

Enfin, mentionnons qu'une étude d'Eriksen et collaborateurs (2006) réalisée auprès de 10 066 patients souffrant de douleur chronique d'origine non-cancéreuse a permis de montrer que l'utilisation d'opioïdes était associée à des niveaux plus élevés de douleur et à une moins bonne qualité de vie. De telles observations suggèrent que les différences de caractéristiques observées dans la présente étude (même si potentiellement problématique d'un point de vue de la validité interne) tendent à refléter la réalité clinique. Recruter des participants prenant des opioïdes ayant les mêmes caractéristiques que les patients ne prenant pas d'opioïdes semblent donc non seulement difficile mais également injustifié, du moins en ce qui concerne la validité externe.

### **7.3 Mécanismes de contrôle de la douleur et névralgie du trijumeau**

#### **7.3.1 Douleurs constantes, névralgie atypique et déficits des CIDN**

Les deux premiers projets de recherche se sont intéressés à la physiologie des MECD par l'entremise du TENS. Le troisième projet de recherche s'est plutôt intéressé à la physiopathologie des MECD. Dans ce projet de recherche, nous avons voulu savoir si un déficit des MECD pourrait être associé à la NT.

L'hypothèse qu'un déficit des MECD puisse être associé à la NT découle de deux

constats. D'abord, il existe un nombre croissant de données permettant de suggérer qu'un dérèglement des MECD pourrait contribuer aux états hyperalgésiques rencontrés dans plusieurs conditions douloureuses (voir par exemple Julien et al., 2005; Sandrini et al., 2006; Fields et al., 2006; Piche et al., 2010). Dans un second lieu, des données provenant d'études réalisées chez le chat au cours des années 1980 ont permis de montrer que les anticonvulsivants utilisés avec succès chez les gens souffrant de NT (e.g. carbamazépine, phénytoïne) permettent d'augmenter l'effet analgésique des MECD (Fromm et al., 1981).

Les résultats provenant de l'article intitulé « Evidence of Descending Inhibition Deficits in Atypical but not Classical Trigeminal Neuralgia » permettent de soutenir, jusqu'à un certain niveau, une telle hypothèse. Dans cette étude, nous avons montré : (1) que l'efficacité analgésique des CIDN était diminuée chez les gens souffrant de NT atypique mais pas chez ceux souffrant de NT classique et (2) que le nombre de points sensibles au niveau du rachis et des membres (points avec un seuil de douleur inférieur à 4 k) était plus grand chez les patients souffrant de NT atypique mais pas chez ceux souffrant de NT classique.

La présence de CIDN fonctionnel et l'absence d'augmentation de la sensibilité générale à la douleur (i.e. nombre de points sensibles) chez les patients souffrant de NT classique nous amènent à penser que les mécanismes inhibiteurs descendants ne seraient pas responsables des douleurs paroxystiques associées à la NT, auquel cas nous aurions observé un déficit des CIDN chez les patients souffrant de NT atypique *et* chez ceux souffrant de NT classique. De façon alternative, la présence d'un déficit des CIDN chez

les patients souffrant de NT atypique nous porte à croire qu'un déficit des mécanismes inhibiteurs descendant pourrait être lié aux douleurs constantes et diffuses associées à la NT atypique. De fait, seuls les patients souffrant de NT atypique rapportent la présence de douleurs constantes et diffuses.

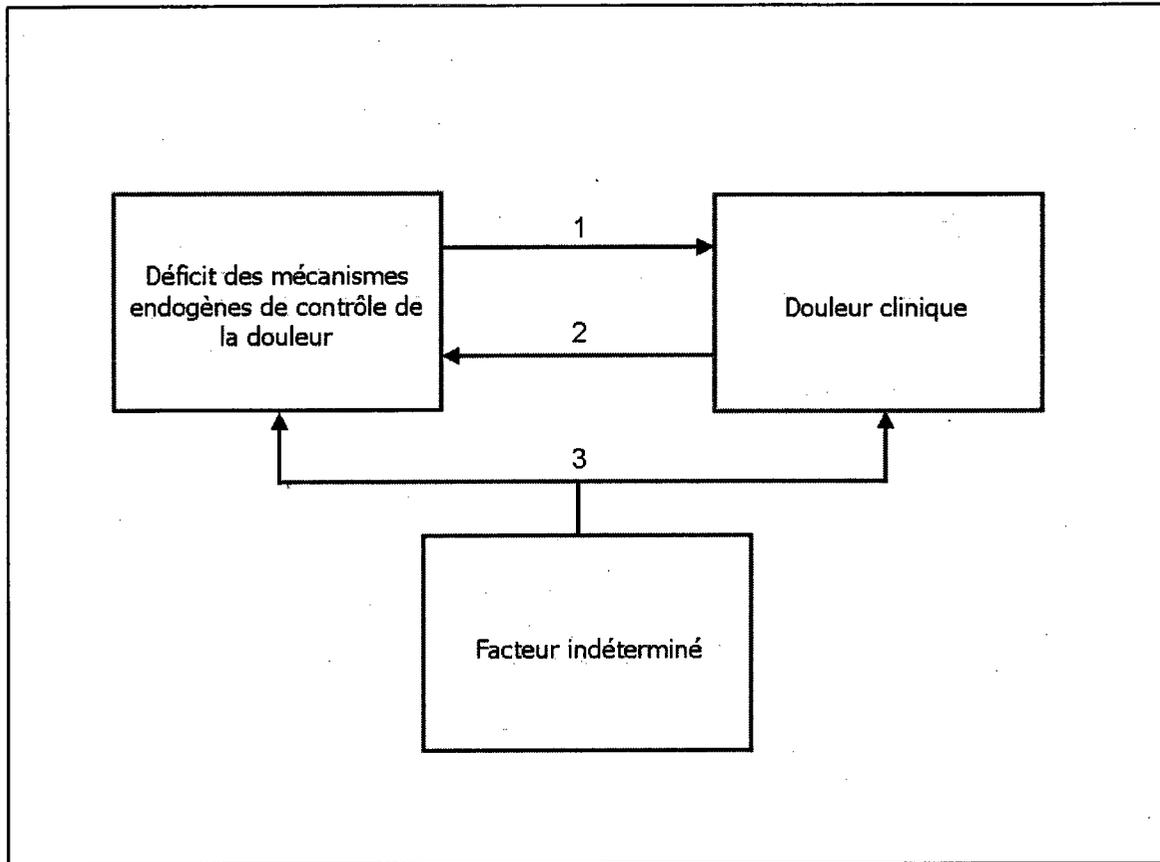
### **7.3.2 Cause, conséquence ou association?**

La cooccurrence d'un déficit des CIDN et des douleurs constantes et diffuses chez les patients souffrant de NT atypique pourrait nous amener à penser que le premier est la cause des secondes. Il nous faut cependant faire preuve de plus de prudence et éviter d'arriver à de telles conclusions puisque le présent projet de recherche ne permet pas d'établir de relations de causalité entre les douleurs constantes et diffuses de la NT atypique et les déficits des CIDN observés chez cette population. Est-ce que les douleurs constantes et diffuses sont causées par un déficit des mécanismes inhibiteurs descendants? Ou est-ce que ces douleurs constantes et diffuses ne pourraient pas, au contraire, entraîner chez le patient un déficit des mécanismes inhibiteurs descendants?

L'idée selon laquelle les déficits des MECD pourraient jouer un rôle causal dans le développement et le maintien de diverses conditions douloureuses constitue une idée très répandue parmi les cliniciens et les chercheurs (Woda & Pionchon, 2000; Marchand, 2005; Julien et al., 2005; Sandrini et al., 2006; Yarnitsky et al., 2008). Cette idée est notamment renforcée par les observations de Yarnitsky et collaborateurs (2008) qui montrèrent que l'évaluation des CIDN avant une chirurgie permettait de prédire les

risques de développer des douleurs postopératoires persistantes (i.e. des CIDN moins efficaces augmentaient le risque des patients de développer des douleurs postopératoires persistantes). De façon alternative, il est possible que la diminution de l'efficacité analgésique des MECD soit attribuable au fait que les douleurs persistantes finissent par épuiser les MECD (e.g. épuisement des neurotransmetteurs; voir par exemple Millan, 2002). Conformément à cette hypothèse, Kosek et collaborateurs (2000) ont étudié une population de patients souffrant d'arthrose de la hanche et ont montré que ce groupe de patients (qui avaient originalement un déficit des CIDN comparativement à un groupe de participants sains) voyaient leur déficit des CIDN s'estomper suite à la chirurgie, au moment où ceux-ci ne souffraient plus de douleurs arthritiques.

Enfin, une troisième possibilité est qu'il n'existe pas de lien *direct* entre les douleurs cliniques et les déficits des MECD. Une telle possibilité pourrait par exemple se produire si la relation de causalité s'exerçait entre les deux facteurs discutés (i.e. douleurs constantes et déficit des MECD) et un troisième facteur encore non-identifié. En ce sens, il faut se rappeler qu'une association ne prouve pas une causalité (Myers, 1995). Les trois possibilités de relation de cause à effet sont illustrées à la Figure 7 ci-dessous.



**Figure 7. Relations de cause à effet possibles (inspiré de Myers, 1995).**

### **7.3.3 Déficiences des mécanismes segmentaires vs descendants**

Nous l'avons souligné précédemment, l'hypothèse selon laquelle la NT pourrait être associée à un déficit des MECD découle principalement des observations de Fromm et collaborateurs (1981) qui montrèrent que les anticonvulsivants utilisés avec succès chez les gens souffrant de NT (e.g. carbamazépine, phénytoïne) permettaient d'augmenter l'inhibition segmentaire induite par un stimulus conditionnant. Ces observations avaient conduit ces chercheurs à proposer qu'un déficit des MECD – et plus particulièrement des mécanismes segmentaires – pourrait jouer un rôle important dans la NT. Dans le présent

projet, nous avons évalué l'efficacité des mécanismes de contrôle de la douleur descendants par l'entremise des CIDN. Comme permet de l'illustrer le Tableau 3, il existe des différences importantes entre MECD segmentaires et les MECD descendants.

**Tableau 3. Mécanismes de contrôle de la douleur segmentaire et diffus (informations tirées de Marchand 1998).**

|  | <i>Mécanismes segmentaires</i>  | <i>Mécanismes descendants</i>  |
|--|---|--|
| Type de stimulations permettant d'activer les mécanismes | Stimulations non-douloureuses (fibres A $\beta$ )   | Stimulations douloureuses (fibres A $\delta$ et C)   |
| Mécanismes physiologiques                                | Recrutement d'un interneurone inhibiteur situé au niveau de la substantia gelatinosa (moelle épinière) par l'entremise des fibres A $\beta$ | Activation des neurones du bulbe rostro-ventral qui inhibent l'activité des neurones nociceptifs des cornes dorsales de la moelle épinière par l'entremise de projections descendantes |
| Étendue de l'analgésie                                   | Analgésie localisée circonscrite à la région stimulée   | Analgésie diffuse couvrant tout le corps   |

Ainsi donc, et bien que le présent projet se soit inspiré des travaux de Fromm et collaborateurs (1981), la méthodologie utilisée (visant à évaluer l'efficacité des mécanismes *descendants* de contrôle de la douleur) ne permet pas de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse avancée par Fromm et collaborateurs concernant le rôle présumé

des mécanismes *segmentaires* de contrôle de la douleur dans la NT. À la lumière des résultats obtenus (montrant que les déficits des CIDN ne permettent pas d'expliquer les douleurs paroxystiques de la NT), une telle hypothèse mériterait certainement d'être explorée davantage.

## **7.4 Validité interne et externe de l'étude**

### **7.4.1 Validité interne**

Deux des trois projets de recherche (projets 1 et 3) ont utilisé des paradigmes de douleurs expérimentales basés sur l'application de stimulations nociceptives à l'aide d'une thermode. L'utilisation de paradigmes de douleurs expérimentales permet de renforcer la validité interne d'une étude, notamment en raison du contrôle qu'exerce l'expérimentateur sur les stimulations nociceptives. De fait, contrairement aux douleurs cliniques, l'utilisation de paradigmes de douleurs expérimentales permet de standardiser les niveaux de douleur entre les participants et de garder ces niveaux de douleur constants tout au long de la séance expérimentale. Cette façon de faire permet aussi de contrôler plus efficacement les variables confondantes, contribuant ainsi à augmenter la capacité du chercheur de se prononcer sur la relation causale existant entre les variables étudiées.

Les avantages des paradigmes de douleurs expérimentales deviennent évidents lorsque nous considérons les résultats du deuxième projet de recherche. Dans ce projet de recherche, nous avons utilisé un paradigme de douleurs cliniques. Malgré la qualité du

protocole et les différents contrôles mis en place, nous avons pu constater qu'il existait des différences notables entre les deux groupes de participants, notamment pour ce qui est du sexe des participants et de leur statut émotionnel. De telles différences nous empêchent de déterminer avec certitude si les différences observées entre les deux groupes pour ce qui est de l'efficacité analgésique du TENS acupuncture sont véritablement attribuables à notre variable indépendante (i.e. prise d'opioïdes ou non).

#### **7.4.2 Validité externe**

Si l'utilisation de paradigmes de douleurs cliniques peut se révéler problématique du point de vue de la validité interne de l'étude, ceux-ci possèdent néanmoins des avantages notables pour ce qui est de la validité externe et de la généralisation des résultats. Pour le deuxième projet, l'interaction entre le TENS acupuncture et les opioïdes a été notée pour des doses d'opioïdes utilisés en clinique et ce, chez des patients présentant des conditions douloureuses véritables (e.g. lombalgie, cervicalgie, arthrose). Ces facteurs permettent de croire que les résultats obtenus lors de ce projet de recherche sont facilement généralisables en clinique.

Au contraire, le paradigme de douleur expérimentale utilisé dans le premier projet peut laisser planer un certain doute concernant la généralisation des résultats. Est-ce que le renversement de l'effet analgésique du TENS conventionnel avec la naloxone observé chez des sujets sains en utilisant un paradigme de douleur expérimental aurait aussi été observé chez une population de patients souffrant de douleur clinique? Même s'il

n'existe aucune raison de croire que les résultats auraient été différents chez une population de patients souffrant de douleurs cliniques, il faut se rappeler que la généralisation des résultats d'un projet de recherche ne peut se faire que pour la population étudiée. Soulignons toutefois que l'administration de naloxone à une population de patients souffrant de douleur aurait été scientifiquement et éthiquement discutable puisque des recherches antérieures ont révélé que l'administration de naloxone à une population de patients souffrant de douleur était associée à une exacerbation des symptômes douloureux (Levine et al., 1978b; Gracely et al., 1983).

Concernant le troisième projet de recherche, l'utilisation d'un paradigme de douleur expérimentale reste moins problématique, notamment parce que le but de l'étude n'était pas de déterminer l'effet d'un traitement mais plutôt d'étudier l'efficacité analgésique des MECD. Dans un tel cas, l'utilisation d'un paradigme basé sur des douleurs cliniques n'est pas davantage généralisable qu'un protocole basé sur des douleurs expérimentales. Qui plus est, l'utilisation d'un protocole basé sur les douleurs cliniques dans une telle situation aurait posé de sérieuses limites concernant la validité interne de l'étude.

## **7.5 Taille d'échantillon et puissance statistique**

### **7.5.1 Calcul de la taille d'échantillon**

Le calcul de la taille d'échantillon demeure un élément important à considérer pour le chercheur afin d'assurer une puissance statistique convenable et minimiser les chances de

commettre une erreur de type II. Puisque le calcul de la taille d'échantillon n'a pas été abordé directement dans les articles composant cette thèse, nous nous permettons de revenir sur ce sujet dans la présente discussion.

La taille d'échantillon des trois projets de recherche a été calculée en utilisant le logiciel nQuery Advisor ® version 4.0 afin d'avoir une puissance statistique de 80 % et en acceptant une probabilité d'erreur de type I de 0,05 (unilatéral). Les autres valeurs servant au calcul de la taille de l'échantillon, ainsi que la taille d'échantillon estimée à partir de ces valeurs, apparaissent au Tableau 4 ci-dessous :

**Tableau 4. Valeurs ayant servi aux calculs des tailles d'échantillon**

|  | <b>Projet 1</b><br>(TENS-naloxone) | <b>Projet 2</b><br>(TENS-opioïdes) | <b>Projet 3</b><br>(NT) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Écart-type ( $\sigma$ )                        | 15                                 | 15                                 | 10                      |
| Plus petite différence détectable ( $\delta$ ) | 20                                 | 20                                 | 10                      |
| Nombre de participants par groupe estimé (n)   | 8                                  | 8                                  | 14                      |

Pour les deux premiers projets portant sur le TENS, la valeur de l'écart-type a été déterminée en se basant sur les études antérieures réalisées sur le TENS utilisant une échelle numérique de 0-100 (voir notamment Marchand et al., 1993), et a été confirmée par les analyses statistiques préliminaires des cinq premiers participants de nos

échantillons. Pour sa part, la valeur de l'écart-type servant au calcul de la taille d'échantillon du troisième projet a été estimée à partir des données obtenues des projets de recherches antérieures réalisées dans nos laboratoires et portant sur l'efficacité des CIDN dans diverses populations cliniques. Enfin, la plus petite différence détectable des trois projets a été choisie afin d'offrir suffisamment de sensibilité pour détecter des changements que nous jugions importants sans pour autant gonfler inutilement la taille de l'échantillon. Pour les deux premiers projets portant sur le TENS, nous avons établi cette différence à 20 points (sur une échelle de 0-100). De fait, même si des plus petites différences auraient possiblement pu être intéressantes à documenter, il reste que la pertinence clinique de tels changements auraient été largement discutable (Farrar et al., 2000; Farrar et al., 2001; Choinière & Taillefer, 2005). Pour le dernier projet portant sur la NT, nous avons établi cette différence à 10 points de pourcentage, pourcentage en deçà duquel il ne nous semblait pas pertinent ni utile de vouloir identifier une différence entre deux groupes.

### **7.5.2 Estimation de la puissance à posteriori**

Afin de vérifier si nos analyses statistiques avaient une puissance appropriée, nous avons estimé la puissance statistique de nos différentes analyses en utilisant l'équivalent paramétrique des tests non-paramétriques utilisés. Pour le premier projet de recherche portant sur l'effet de la naloxone sur le TENS, les calculs ont permis de révéler : (1) que la puissance statistique des analyses comparant la grande dose de naloxone au salin avait une puissance statistique de 89 %; (2) que la puissance statistique des analyses comparant

la petite dose de naloxone à la grande dose de naloxone avait une puissance statistique de 41 %; et (3) que la puissance statistique des analyses comparant la petite dose de naloxone au salin avait une puissance statistique de 38 %.

De tels résultats nous indiquent que l'analyse statistique principale (comparant la grande dose de naloxone au salin) avait une très bonne puissance statistique. À l'inverse cependant, les autres analyses avaient une puissance statistique beaucoup plus faible, augmentant par le fait même les chances de commettre une erreur de type II. Il importe donc de souligner que l'absence de différences statistiquement significatives pour ces analyses ne peut être vue comme une démonstration valide qu'il n'existe aucune différence entre la condition « petite dose de naloxone » et les autres conditions. Au contraire, nos observations suggèrent qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante entre la naloxone et le renversement de l'analgésie TENS, hypothèse qui est cohérente avec le fait que la naloxone (un antagoniste opioïde non spécifique) puisse bloquer une partie des récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\kappa$  même lorsque donné à petites doses (Gourlay, 2005).

L'estimation de la puissance statistique pour le deuxième projet a pour sa part révélé que les analyses comparant le groupe opioïde au groupe non-opioïde pour le TENS acupuncture avaient une puissance statistique qui variait entre 78 et 96 %. À l'inverse, les analyses comparant les deux groupes pour le TENS conventionnel avaient une puissance statistique qui oscillait entre 5 et 25 %. L'analyse des résultats pour la condition « TENS conventionnel » a permis de montrer (1) que la variance des mesures compilées pour le groupe opioïde était plus importante que prévue ( $\sigma = 30$  plutôt que 15)

et (2) que l'écart enregistré entre les patients du groupe opioïde et les patients du groupe non-opioïde était plus petit que ce que l'on souhaitait pouvoir détectée ( $\delta = 5$  plutôt que 20). À partir de ces nouvelles valeurs, un calcul de taille d'échantillon permet d'entrevoir qu'il nous aurait fallu près de 446 participants par groupe (soit 892 participants au total) pour pouvoir être en mesure d'avoir une puissance statistique de 80 % pour les analyses comparant les deux groupes pour le TENS conventionnel. Un tel nombre apparaît de toute évidence disproportionné compte tenu du temps requis pour compléter le protocole expérimental et du peu de signification clinique qu'entraîne une différence de 5 points sur une échelle allant de 0 à 100 (Farrar et al., 2000; Farrar et al., 2001; Choinière & Taillefer, 2005).

Enfin, les calculs effectués pour le troisième projet portant sur l'intégrité des MECD dans la NT ont permis de révéler que notre analyse principale (analyse comparant l'efficacité analgésique des CIDN entre les trois groupes de participants) avait une puissance statistique de 69 %. Si cette analyse possède une puissance statistique convenable, reste que les analyses post-hoc comparant chacun des groupes deux niveaux à la fois avaient une puissance statistique beaucoup plus variable. Ainsi, l'analyse comparant le groupe de participants avec NT atypique au groupe de participants sains et l'analyse comparant le groupe de participants avec NT atypique au groupe de participants avec NT classique avaient une puissance statistique de 69 et 67 %, respectivement. À l'inverse, l'analyse comparant le groupe de participants avec NT classique au groupe de participants sains avait une puissance statistique qui oscillait autour de 10 %. À la lumière de ces résultats, il semble donc que la probabilité de commettre une erreur de type II est relativement

élevée pour cette dernière analyse. Cependant, il importe de souligner que la différence observée entre le groupe de participants sains et le groupe de participants avec NT classique équivaut à une différence de 5 points de pourcentage. Encore une fois, on peut questionner la pertinence de vouloir identifier une telle différence, surtout lorsque l'on considère qu'il aurait fallu recruter plus de 50 participants par groupe (soit 150 participants au total) afin d'avoir une puissance statistique de 80 %.

## **CHAPITRE VIII : CONCLUSION**

Les MECD revêtent un intérêt particulier pour les scientifiques et les cliniciens, d'une part parce que plusieurs approches analgésiques non-pharmacologiques reposent sur l'activation de ces mécanismes et, d'autre part, parce qu'il est possible qu'un dérèglement des MECD soit la source de certaines douleurs chroniques. Dans le présent programme de recherche, nous nous sommes intéressés aux MECD sous ces deux perspectives.

D'abord, nous avons voulu mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques du TENS, notamment en ce qui a trait au rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie du TENS conventionnel et à l'interaction entre le TENS et les opioïdes exogènes. Dans un second temps, nous avons étudié l'intégrité des MECD chez une population de patients souffrant de la NT afin de déterminer si un déficit des MECD pourrait être impliqué dans cette condition douloureuse.

Nos premiers projets de recherche portant sur le TENS ont permis de montrer : (1) que l'effet analgésique du TENS conventionnel repose sur l'activation de MECD impliquant le relâchement de molécules se liant aux récepteurs opioïdes et (2) qu'il existe une interaction entre le TENS acupuncture et les opioïdes exogènes. De telles observations bousculent l'ancienne croyance voulant que le TENS conventionnel n'implique pas les récepteurs opioïdes et permettent de guider les cliniciens afin que ceux-ci puissent mieux coordonner les différentes approches analgésiques utilisées auprès des personnes souffrant de douleur. Finalement, le troisième projet de recherche portant sur l'intégrité des MECD dans la NT a permis de révéler qu'il existe un déficit des mécanismes

inhibiteurs descendants chez les personnes souffrant de NT atypique, contribuant ainsi à mieux comprendre la physiopathologie de cette condition.

En plus des répercussions immédiates, les résultats du présent programme de recherche ouvrent la porte à plusieurs perspectives d'avenir intéressantes. Par exemple, la démonstration de l'implication des récepteurs opioïdes dans l'analgésie induite par le TENS pourrait laisser croire qu'il serait peut-être possible d'augmenter l'effet analgésique du TENS et même de retarder l'apparition du phénomène de tolérance en utilisant certains agents pharmacologiques. De façon similaire, et comme nous l'avons brièvement abordé dans la discussion, il pourrait être intéressant de déterminer si l'interaction notée entre le TENS et les opioïdes exogènes est la même pour tous les opioïdes ou si, au contraire, certains opioïdes affectent de façon moindre l'analgésie du TENS. De telles informations seraient, on s'en doute, très utiles pour le médecin désirant prescrire des opioïdes à un patient susceptible d'utiliser le TENS. Enfin, les déficits des MECD descendants notés chez les patients souffrant de NT atypique permettent de lancer de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses pour ces patients. L'implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans les MECD descendants ouvrent entre autres la porte à des essais cliniques où pourrait être évaluée l'efficacité de coanalgésiques de la famille des antidépresseurs, connus pour leur capacité à bloquer la recapture de sérotonine ou de noradrénaline.

En somme, les résultats du présent programme de recherche permettent de mieux comprendre la physiologie et la physiopathologie des MECD et contribuent à faire

ressortir l'importance que jouent ces mécanismes de modulation. Clairement, il est aujourd'hui impossible, à la fois pour les scientifiques oeuvrant en douleur et les cliniciens travaillant avec des problématiques douloureuses, de se cantonner dans une vision purement linéaire de la douleur.

## **REMERCIEMENTS**

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le Pr Serge Marchand, pour son appui et sa confiance à mon égard. Votre ardeur au travail, votre grande générosité et vos qualités humaines m'ont servi d'exemple au cours des quatre dernières années et continuerons à m'inspirer pour le reste de ma carrière professionnelle. Je tiens également à remercier les membres de mon comité de thèse, la Pre Gina Bravo, le Pr Pierre Beaulieu et la Pre Elaine Chapman, pour leurs suggestions et le temps qu'ils ont consacré à lire et à évaluer le présent document.

J'aimerais également remercier l'Université de Sherbrooke et le Programme de sciences cliniques pour la qualité de leur programme de formation ainsi que les Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) et l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail (IRSST) pour leur soutien financier. Merci aussi à Marie-Ève Mauger pour son aide précieuse lors de la collecte de données ainsi qu'aux participants qui ont accepté de prendre part à nos projets de recherche.

Enfin, j'aimerais exprimer toute ma gratitude envers les membres de ma famille qui m'ont soutenu tout au long de mes études. Un merci tout spécial à mon épouse Lucie et à ma mère Sylvie. Merci pour votre amour et pour votre support au cours de ces années. Merci aussi à mes deux filles, Myriam et Jeanne qui, par leur seule présence, ont constitué une source intarissable de motivation et d'inspiration.

## RÉFÉRENCES

- Abram, S. E., Reynolds, A. C., & Cusick, J. F. (1981). Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patients with chronic pain. *Anesth.Analg.*, 60, 81-84.
- Adams, C. B. (1989). Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg.*, 70, 1-12.
- Adams, C. B., Kaye, A. H., & Teddy, P. J. (1982). The treatment of trigeminal neuralgia by posterior fossa microsurgery. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 45, 1020-1026.
- Adams, F. (1856). *The Extant Work of Aretaeus, the Cappadocian*. London: Sydenham Society.
- Akil, H., Owens, C., Gutstein, H., Taylor, L., Curran, E., & Watson, S. (1998). Endogenous opioids: overview and current issues. *Drug Alcohol Depend.*, 51, 127-140.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90, 205-215.
- Ameli, N. O. (1965). Avicenna and trigeminal neuralgia. *J Neurol.Sci*, 2, 105-107.
- Amir, R. & Devor, M. (1996). Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci.*, 16, 4733-4741.
- Amir, R. & Devor, M. (1997). Spike-evoked suppression and burst patterning in dorsal root ganglion neurons of the rat. *J Physiol*, 501 ( Pt 1), 183-196.
- Amir, R., Michaelis, M., & Devor, M. (1999). Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci.*, 19, 8589-8596.
- André, N. A. (1756). *Observations du Collège et de l'Académie Royale de Chirurgie*. Paris: Delaguette.
- Apfelbaum, R. I. (1983). Surgery for tic douloureux. *Clin Neurosurg.*, 31, 351-368.
- Arvidsson, U., Riedl, M., Chakrabarti, S., Lee, J. H., Nakano, A. H., Dado, R. J. et al. (1995). Distribution and targeting of a mu-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. *J Neurosci.*, 15, 3328-3341.
- Baechli, H. & Gratzl, O. (2007). Microvascular decompression in trigeminal neuralgia

- with no vascular compression. *Eur.Surg.Res.*, 39, 51-57.
- Bailey, A., Ledent, C., Kelly, M., Hourani, S. M., & Kitchen, I. (2002). Changes in spinal delta and kappa opioid systems in mice deficient in the A2A receptor gene. *J Neurosci.*, 22, 9210-9220.
- Bailey, P. L., Egan, T. D., & Stanley, T. H. (2000). Intravenous opioid anesthetics. In R. Miller (Ed.), *Anesthesia* (5th ed., pp. 273-376). New York: Churchill Livingstone.
- Barlas, P. & Lundeberg, T. (2006). Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture. In S.B. McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed., pp. 583-590). China: Elsevier Churchill Livingstone.
- Basbaum, A. I. & Jessell, T. M. (2000). The perception of pain. In E. Kandel, J. Schwartz, & T. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (4 ed., pp. 472-491). Montreal: McGraw-Hill.
- Beck, A. T. (1978). *Depression inventory*. Philadelphia: Center for cognitive therapy.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystikinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64, 535-543.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Cavallo, A., Cianci, R., Giobbe, R. et al. (1997). Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. *Ann.Thorac.Surg.*, 63, 773-776.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147, 260-271.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci.*, 23, 4315-4323.
- Besson, J. M. (1999). Merci, Professeur P.D. Wall. *Pain, Supplement 6*, S3-S4.
- Blumenfeld, H. (2002). *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland: Sinauer Associates.
- Bolling, S. F., Tramontini, N. L., Kilgore, K. S., Su, T. P., Oeltgen, P. R., & Harlow, H. H. (1997). Use of "natural" hibernation induction triggers for myocardial protection. *Ann.Thorac.Surg.*, 64, 623-627.
- Borsarello, J. F. (2005). *Traité d'acupuncture*. Paris: Masson.
- Bourque, P. & Beaudette, D. (1982). Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires

- francophones. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*, 14, 211-218.
- Bowsher, D., Miles, J. B., Haggett, C. E., & Eldridge, P. R. (1997). Trigeminal neuralgia: a quantitative sensory perception threshold study in patients who had not undergone previous invasive procedures. *J Neurosurg.*, 86, 190-192.
- Braga, F. M., Bonatelli, A. P., Suriano, I., & Canteras, M. (1986). Familial trigeminal neuralgia. *Surg.Neurol.*, 26, 405-408.
- Brill, M. M. & Whiffen, J. R. (1985). Application of 24-hour burst TENS in a back school. *Phys.Ther.*, 65, 1355-1357.
- Brisman, R. (2004). Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.*, 100, 848-854.
- Brosseau, L., Milne, S., Robinson, V., Marchand, S., Shea, B., Wells, G. et al. (2002). Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *Spine*, 27, 596-603.
- Burchiel, K. J. (1993). Trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 58, 145-149.
- Cahill, C. M., White, T. D., & Sawynok, J. (1995). Spinal opioid receptors and adenosine release: neurochemical and behavioral characterization of opioid subtypes. *J Pharmacol Exp.Ther.*, 275, 84-93.
- Cambier, J., Masson, M., & Dehen, H. (1998). *Neurologie*. (9 ed.) Paris: Masson.
- Cantwell, K., Dietze, P., & Flander, L. (2005). The relationship between naloxone dose and key patient variables in the treatment of non-fatal heroin overdose in the prehospital setting. *Resuscitation*, 65, 315-319.
- Carroll, D., Tramer, M., McQuay, H., Nye, B., & Moore, A. (1996). Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth.*, 77, 798-803.
- Chabal, C., Fishbain, D. A., Weaver, M., & Heine, L. W. (1998). Long-term transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) use: impact on medication utilization and physical therapy costs. *Clin.J Pain*, 14, 66-73.
- Chandran, P. & Sluka, K. A. (2003). Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain*, 102, 195-201.
- Chapman, C. R. & Benedetti, C. (1977). Analgesia following transcutaneous electrical stimulation and its partial reversal by a narcotic antagonist. *Life Sci.*, 21, 1645-1648.

- Charron, J., Rainville, P., & Marchand, S. (2006). Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin.J Pain*, 22, 204-211.
- Chauvin, M. & Beaulieu, P. (2005). Pharmacologie des opioïdes. In P.Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 39-77). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Choinière, M. & Taillefer, M. (2005). Évaluation de la douleur. In P.Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 325-352). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Clement-Jones, V., McLoughlin, L., Tomlin, S., Besser, G. M., Rees, L. H., & Wen, H. L. (1980). Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet*, 2, 946-949.
- Cole, C. D., Liu, J. K., & Apfelbaum, R. I. (2005). Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg.Focus.*, 18, E4.
- Connor, M. & Christie, M. D. (1999). Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 26, 493-499.
- Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K. et al. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur.J Neurol.*, 15, 1013-1028.
- Daly, J. W., Padgett, W., Shamim, M. T., Butts-Lamb, P., & Waters, J. (1985). 1,3-Dialkyl-8-(p-sulfophenyl)xanthines: potent water-soluble antagonists for A1- and A2-adenosine receptors. *J Med.Chem.*, 28, 487-492.
- Dandy, W. E. (1945). Surgery of the Brain. In D.Lewis (Ed.), *Practice of Surgery* (pp. 177-200). Hagerstown: WF Prior.
- Dauphinee, S. W., Gauthier, L., Gandek, B., Magnan, L., & Pierre, U. (1997). Readying a US measure of health status, the SF-36, for use in Canada. *Clin.Invest Med.*, 20, 224-238.
- De Lander, G. E. & Keil, G. J. (1994). Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opioid receptor agonists in mice. *J Pharmacol Exp.Ther.*, 268, 943-951.
- Devor, M., Amir, R., & Rappaport, Z. H. (2002). Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*, 18, 4-13.
- Deyo, R. A., Walsh, N. E., Martin, D. C., Schoenfeld, L. S., & Ramamurthy, S. (1990). A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N.Engl.J Med.*, 322, 1627-1634.

- Dhople, A., Kwok, Y., Chin, L., Shepard, D., Slawson, R., Amin, P. et al. (2007). Efficacy and quality of life outcomes in patients with atypical trigeminal neuralgia treated with gamma-knife radiosurgery. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 69, 397-403.
- Dickenson, A. H. & Kieffer, B. (2006). Opiates: basic mechanisms. In S.B.McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed., pp. 427-442). China: Elsevier Churchill Livingstone.
- Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E., Ekholm, O., & Rasmussen, N. K. (2006). Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain*, 125, 172-9.
- Facchinetti, F., Sandrini, G., Petraglia, F., Alfonsi, E., Nappi, G., & Genazzani, A. R. (1984). Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain*, 19, 295-303.
- Farrar, J. T., Portenoy, R. K., Berlin, J. A., Kinman, J. L., & Strom, B. L. (2000). Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*, 88, 287-294.
- Farrar, J. T., Young, J. P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94, 149-158.
- Ferguson, G. G., Brett, D. C., Peerless, S. J., Barr, H. W., & Girvin, J. P. (1981). Trigeminal neuralgia: a comparison of the results of percutaneous rhizotomy and microvascular decompression. *Can.J Neurol.Sci*, 8, 207-214.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat.Rev.Neurosci.*, 5, 565-575.
- Fields, H., Basbaum, A., & Heinricher, M. M. (2006). Central nervous system mechanisms of pain modulation. In S.B.McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed., pp. 125-142). China: Elsevier Churchill Livingstone.
- Finniss, D. G. & Benedetti, F. (2005). Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain*, 114, 3-6.
- Fishbain, D. A., Chabal, C., Abbott, A., Heine, L. W., & Cutler, R. (1996). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) treatment outcome in long-term users. *Clin.J Pain*, 12, 201-214.
- Fleetwood, I. G., Innes, A. M., Hansen, S. R., & Steinberg, G. K. (2001). Familial trigeminal neuralgia. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.*, 95, 513-517.

- Foley, R. A. (2000). Transcutaneous electrical nerve stimulation. In K.W.Hayes (Ed.), *Manual for Physical Agents* (5th ed., pp. 121-147). New Jersey: Prentice Hall Health.
- Forsell, H., Tenovuo, O., Silvoniemi, P., & Jaaskelainen, S. K. (2007). Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology*, *69*, 1451-1459.
- France, C.R. & Suchowiecki, S. (1999). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, *81*, 77-84.
- Freeman, T. B., Campbell, J. N., & Long, D. M. (1983). Naloxone does not affect pain relief induced by electrical stimulation in man. *Pain*, *17*, 189-195.
- French, D. J., Noel, M., Vigneau, F., French, J. A., Cyr, C. P., & R.T.Evans (2005). L'échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF - Adaptation canadienne en langue française de l'échelle Pain Catastrophizing Scale. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*, *37*, 181-192.
- Fromm, G. H., Chattha, A. S., Terrence, C. F., & Glass, J. D. (1981). Role of inhibitory mechanisms in trigeminal neuralgia. *Neurology*, *31*, 683-687.
- Fromm, G. H., Terrence, C. F., Chattha, A. S., & Glass, J. D. (1980). Baclofen in trigeminal neuralgia: its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study. *Arch.Neurol.*, *37*, 768-771.
- Gardner, W. J. & Miklos, M. V. (1959). Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med.Assoc.*, *170*, 1773-1776.
- Gaumond, I., Spooner, M. F., & Marchand, S. (2007). Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. *Neuroscience*, *146*, 366-374.
- 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*, 72-8.
- Gemignani, G., Olivieri, I., Ruju, G., & Pasero, G. (1991). Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum*, *34*, 788-789.
- Gildenberg, P. L. (2006). History of electrical neuromodulation for chronic pain. *Pain Med.*, *7 Suppl 1*, S7-S13.
- Goffaux, P., Leonard, G., & Marchand, S. (2009). Neuroanatomie fonctionnelle de l'effet placebo. In D.Bouhassira & B. Calvino (Eds.), *Douleurs : physiologie*,

*physiopathologie et pharmacologie* (pp. 317-331). Paris: Arnette.

- Goffaux, P., Leonard, G., Marchand, S., & Rainville, P. (2010). Placebo Analgesia. In P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, & A. H. Dickenson (Eds.), *Pharmacology of Pain* (pp. 451-473). Seattle: IASP Press.
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain*, *130*, 137-143.
- Gorgulho, A., De Salles, A. A., McArthur, D., Agazaryan, N., Medin, P., Solberg, T. et al. (2006). Brainstem and trigeminal nerve changes after radiosurgery for trigeminal pain. *Surg. Neurol.*, *66*, 127-135.
- Gourlay, G. K. (2005). Advances in opioid pharmacology. *Support. Care Cancer*, *13*, 153-159.
- Gracely, R. H., Dubner, R., Wolskee, P. J., & Deeter, W. R. (1983). Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*, *306*, 264-265.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (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*, 142-9.
- Gronseth, G., Cruccu, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K. et al. (2008). Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*, *71*, 1183-1190.
- Gross, G. J. (2003). Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J Mol. Cell Cardiol.*, *35*, 709-718.
- Gutstein, H. & Akil, H. (2001). Opioids analgesics. In J.G. Hardman & L. E. Limbird (Eds.), *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th ed., pp. 569-619). Toronto: McGraw-Hill.
- Halimi, G., Devaux, C., Clot-Faybesse, O., Sampol, J., Legof, L., Rochat, H. et al. (2000). Modulation of adenosine concentration by opioid receptor agonists in rat striatum. *Eur. J Pharmacol.*, *398*, 217-224.
- Hamilton, G. R. & Baskett, T. F. (2000). In the arms of Morpheus: The development of morphine for postoperative pain relief. *Can. J Anaesth.*, *47*, 367-374.
- Han, J. S. (2004). Acupuncture and endorphins. *Neurosci. Lett.*, *361*, 258-261.

- Han, J. S., Chen, X. H., Sun, S. L., Xu, X. J., Yuan, Y., Yan, S. C. et al. (1991). Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain*, 47, 295-298.
- Hansson, P., Ekblom, A., Thomsson, M., & Fjellner, B. (1986). Influence of naloxone on relief of acute oro-facial pain by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) or vibration. *Pain*, 24, 323-329.
- Hardy, D. G. & Rhoton, A. L., Jr. (1978). Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and the trigeminal nerve. *J Neurosurg.*, 49, 669-678.
- Hayes, K. W. (2000). *Manual for physical agents*. (5th ed.) New Jersey: Prentice Hall Health.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24 Suppl 1, 9-160.
- Headrick, J. P. (1996). Ischemic preconditioning: bioenergetic and metabolic changes and the role of endogenous adenosine. *J Mol. Cell Cardiol.*, 28, 1227-1240.
- Ho, I. K., Loh, H. H., & Way, E. L. (1973). Cyclic adenosine monophosphate antagonism of morphine analgesia. *J Pharmacol Exp. Ther.*, 185, 336-346.
- Honig, S., Zeale, P., Mason, A., Fitzgerald, D., Millet, I., & Echemendia, E. (1987). High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation: Lack of correlation with serum beta-endorphin levels and failure of analgesia reversal with naloxone. *Clinical Journal of Pain*, 2, 215-217.
- Ishikawa, M., Nishi, S., Aoki, T., Takase, T., Wada, E., Ohwaki, H. et al. (2002). Operative findings in cases of trigeminal neuralgia without vascular compression: proposal of a different mechanism. *J Clin. Neurosci.*, 9, 200-204.
- Jan, L. Y. & Jan, Y. N. (1997). Receptor-regulated ion channels. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 9, 155-160.
- Jannetta, P. J. (1967). Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.*, 26, Suppl-62.
- Jannetta, P. J. (1976). Microsurgical approach to the trigeminal nerve for tic douloureux. *Prog. Neurol. Surg.*, 7, 180-200.
- Jannetta, P. J. (1977). Treatment of trigeminal neuralgia by suboccipital and transtentorial cranial operations. *Clin Neurosurg.*, 24, 538-549.
- Jannetta, P. J. (1980). Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann. Surg.*, 192, 518-525.

- Jardem, P., Harvey, E. J., & Arcaro, N. (1997). Transcutaneous electrical nerve stimulation for non-acute low back pain: a randomized double-blind study of conventional, nu-waveform, acupuncture-type and sham therapies. In *Annual Meeting, American Academy of Orthopaedic Surgeons*.
- Jensen, J. E., Conn, R. R., Hazelrigg, G., & Hewett, J. E. (1985). The use of transcutaneous neural stimulation and isokinetic testing in arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med.*, *13*, 27-33.
- Jensen, M. & Patterson, D. R. (2006). Hypnotic treatment of chronic pain. *J Behav.Med.*, *29*, 95-124.
- Johnson, M. & Martinson, M. (2007). Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*, *130*, 157-165.
- Jorns, T. P. & Zakrzewska, J. M. (2007). Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg.*, *21*, 253-261.
- 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.
- Julien, N. & Marchand, S. (2006). Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neurosci.Lett.*, *401*, 256-260.
- Kalra, A., Urban, M. O., & Sluka, K. A. (2001). Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol.Exp.Ther.*, *298*, 257-263.
- Kalso, E. A., Sullivan, A. F., McQuay, H. J., Dickenson, A. H., & Roques, B. P. (1993). Cross-tolerance between mu opioid and alpha-2 adrenergic receptors, but not between mu and delta opioid receptors in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp.Ther.*, *265*, 551-558.
- Kapitzke, D., Vetter, I., & Cabot, P. J. (2005). Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Ther.Clin.Risk Manag.*, *1*, 279-297.
- Kaplan, G. B. & Leite-Morris, K. A. (1997). Up-regulation of adenosine transporter-binding sites in striatum and hypothalamus of opiate tolerant mice. *Brain Res.*, *763*, 215-220.
- Kaplan, G. B., Leite-Morris, K. A., & Sears, M. T. (1994). Alterations of adenosine A1 receptors in morphine dependence. *Brain Res.*, *657*, 347-350.
- Kirsch, I. (1997). Specifying nonspecifics psychological mechanisms of placebo effects.

- In A.Harrington (Ed.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (pp. 166-186). Cambridge, M.A.: Harvard University Press.
- Kosek, E. & Ordeberg, G. (2000). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, 88, 69-78.
- Kosterlitz, H. W. & Hughes, J. (1977). Peptides with morphine-like action in the brain. *Br.J Psychiatry*, 130, 298-304.
- Kress, B., Schindler, M., Rasche, D., Hahnel, S., Tronnier, V., & Sartor, K. (2006). [Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers]. *Rofo*, 178, 313-315.
- Kugelberg, E. & Lindblom, U. (1959). The mechanism of the pain in trigeminal neuralgia. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 22, 36-43.
- Lampl, C., Kreczi, T., & Klingler, D. (1998). Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic pain: predictive factors and evaluation of the method. *Clin.J Pain*, 14, 134-142.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter? *Pain*, 140, 429-35.
- Law, P. Y., Wong, Y. H., & Loh, H. H. (2000). Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu.Rev.Pharmacol Toxicol.*, 40, 389-430.
- Le Bars 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.
- Le Bars M., Glowinski, J., & Bannwarth, B. (2000). [Tolerance and dependence on opioid analgesics: experimental and clinical aspects]. *Therapie*, 55, 343-347.
- Le Bars, 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.
- Leandri, M., Parodi, C. I., Corrieri, N., & Rigardo, S. (1990). Comparison of TENS treatments in hemiplegic shoulder pain. *Scand.J Rehabil.Med.*, 22, 69-71.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978a). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2, 654-657.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Jones, R. T., & Fields, H. L. (1978b). The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature*, 272, 826-827.

- Li, S. T., Pan, Q., Liu, N., Shen, F., Liu, Z., & Guan, Y. (2004). Trigeminal neuralgia: what are the important factors for good operative outcomes with microvascular decompression. *Surg.Neurol.*, 62, 400-404.
- Lisney, S. J. & Devor, M. (1987). Afterdischarge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in the rat. *Brain Res.*, 415, 122-136.
- Love, S. & Coakham, H. B. (2001). Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*, 124, 2347-2360.
- Lundeberg, T., Bondesson, L., & Lundstrom, V. (1985). Relief of primary dysmenorrhea by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 64, 491-497.
- Lundy-Ekman, L. (1998). Somatosensory system. In *Neuroscience : Fundamentals for Rehabilitation* (pp. 85-105). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Maesawa, S., Salame, C., Flickinger, J. C., Pirris, S., Kondziolka, D., & Lunsford, L. D. (2001). Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.*, 94, 14-20.
- Mannheimer, C. & Carlsson, C. A. (1979). The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. *Pain*, 6, 329-334.
- Mansour, A., Fox, C. A., Akil, H., & Watson, S. J. (1995). Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.*, 18, 22-29.
- Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E., Akil, H., & Watson, S. J. (1988). Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci.*, 11, 308-314.
- Marchand, S. (1998a). Théories de la douleur. In *Le phénomène de la douleur* (pp. 103-118). Montréal: Les Éditions de la Chenelière inc.
- Marchand, S. (1998b). Traitements non pharmacologiques de la douleur. In *Le phénomène de la douleur* (pp. 171-205). Montréal: Les Éditions de la Chenelière inc.
- Marchand, S. (2005). Neurophysiologie de la douleur. In P.Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 3-37). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Marchand, S. (2008). Physiopathologie de la douleur. In Y.Bergeron, L. Fortin, & R. Leclaire (Eds.), *Pathologie médicale de l'appareil locomoteur* (2e ed., pp. 980-1006). Montmagny: Maloine.

- Marchand, S. (2009). *Le phénomène de la douleur*. (2e ed.) Montréal: Les Éditions de la Chenelière inc.
- Marchand, S., Charest, J., Li, J., Chenard, J. R., Lavignolle, B., & Laurencelle, L. (1993). Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain*, *54*, 99-106.
- Marchand, S., Li, J., & Charest, J. (1995). Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N.Engl.J.Med.*, *333*, 325-326.
- Marieb, E. N. (1999). Anatomie et physiologie humaines. In *Anatomie et physiologie humaines* (2e ed., pp. 24-61). Saint-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique.
- Marvizon, J. C., Ma, Y., Charles, A. C., Walwyn, W., & Evans, C. (2010). Pharmacology of the Opioid System. In P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, & A. H. Dickenson (Eds.), *Pharmacology of Pain* (pp. 87-110). Seattle: IASP Press.
- Mayer, D. J., Price, D. D., & Rafii, A. (1977). Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.*, *121*, 368-372.
- McLaughlin, M. R., Jannetta, P. J., Clyde, B. L., Subach, B. R., Comey, C. H., & Resnick, D. K. (1999). Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J.Neurosurg.*, *90*, 1-8.
- McPartland, J. M. & Mitchell, J. A. (1997). Caffeine and chronic back pain. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *78*, 61-63.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, *1*, 277-299.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, *150*, 971-979.
- Mendoza, T., Mayne, T., Rublee, D., & Cleeland, C. (2006). Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *Eur.J.Pain*, *10*, 353-361.
- Menetrey, D., Chaouch, A., Binder, D., & Besson, J. M. (1982). The origin of the spinomesencephalic tract in the rat: an anatomical study using the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J.Comp Neurol.*, *206*, 193-207.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain*. (2nd ed.) Seattle: IASP Press.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog.Neurobiol.*, *66*, 355-474.
- Montgomery, G. H. & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect.

*Pain*, 72, 107-113.

Moore, S. R. & Shurman, J. (1997). Combined neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of chronic back pain: a double-blind, repeated measures comparison. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 78, 55-60.

Mousa, S. A., Shakibaei, M., Sitte, N., Schafer, M., & Stein, C. (2004). Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology*, 145, 1331-1341.

Myers, D. G. (1995). *Psychologie*. (4th ed.) Paris: Flammarion.

Netter, F. (2006). *Atlas of Human Anatomy*. (4th ed.) Philadelphia: Saunders.

Novak, S. & Nemeth, W. C. (2007). How clinically relevant is a meta-analysis of electrical nerve stimulation when based on heterogeneous disease states? *Pain*, 131, 228-229.

Nurmikko, T. J. (1991). Altered cutaneous sensation in trigeminal neuralgia. *Arch.Neurol.*, 48, 523-527.

Osiri, M., Welch, V., Brosseau, L., Shea, B., McGowan, J., Tugwell, P. et al. (2000). Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane.Database.Syst Rev.*, CD002823.

O'Sullivan, S.B., Schmitz, T.J. (2000). *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment*. Philadelphia: F. A. Davis Company.

Peart, J., Willems, L., & Headrick, J. P. (2003). Receptor and non-receptor-dependent mechanisms of cardioprotection with adenosine. *Am J Physiol Heart Circ.Physiol*, 284, H519-H527.

Peart, J. N. & Gross, G. J. (2005). Cross-talk between adenosine and opioid receptors. *Drug News Perspect.*, 18, 237-242.

Pertovaara, A. & Kemppainen, P. (1981). The influence of naloxone on dental pain threshold elevation produced by peripheral conditioning stimulation at high frequency. *Brain Res.*, 215, 426-429.

Pertovaara, A., Kemppainen, P., Johansson, G., & Karonen, S. L. (1982). Dental analgesia produced by non-painful low-frequency stimulation is not influenced by stress or reversed by naloxone. *Pain*, 13, 379-384.

Phillis, J. W., Edstrom, J. P., Kostopoulos, G. K., & Kirkpatrick, J. R. (1979). Effects of adenosine and adenine nucleotides on synaptic transmission in the cerebral cortex. *Can.J Physiol Pharmacol.*, 57, 1289-1312.

Piche, M., Arsenault, M., Poitras, P., Rainville, P., & Bouin, M. (2010). Widespread

hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome. *Pain*, 148, 49-58.

- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284, 1979-1981.
- Poitras, S. & Brosseau, L. (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential current, electrical muscle stimulation, ultrasound, and thermotherapy. *Spine J*, 8, 226-233.
- Porreca, F., Ossipov, M. H., & Gebhart, G. F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.*, 25, 319-325.
- Potvin, S., Normand, E., Corbin, J. F., & Marchand, S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, (sous presse).
- Price, C. I. & Pandyan, A. D. (2001). Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil.*, 15, 5-19.
- Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83, 147-156.
- Proctor, M. L., Smith, C. A., Farquhar, C. M., & Stones, R. W. (2002). Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane.Database.Syst Rev.*, CD002123.
- Pud, D., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2005). Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett*, 380, 209-13.
- Rainville, P., Charron, J., & Marchand, S. (2005). L'analgésie placebo. In P.Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 353-380). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Rainville, P. & Duncan, G. H. (2006). Functional brain imaging of placebo analgesia: methodological challenges and recommendations. *Pain*, 121, 177-180.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Ram, K. C., Eisenberg, E., Haddad, M., & Pud, D. (2008). Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain*, 139, 431-438.

- Rappaport, Z. H. & Devor, M. (1994). Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain*, *56*, 127-138.
- Rasminsky, M. (1980). Ephaptic transmission between single nerve fibres in the spinal nerve roots of dystrophic mice. *J Physiol*, *305*, 151-169.
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, *164*, 444-445.
- Ribeiro, J. A., Sebastiao, A. M., & de, M. A. (2002). Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog.Neurobiol.*, *68*, 377-392.
- Rittner, H. L., Machelska, H., & Stein, C. (2005). Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc.Biol.*, *78*, 1215-1222.
- Roll, J. P., Vedel, J. P., & Ribot, E. (1989). Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Exp.Brain Res.*, *76*, 213-222.
- Rose, F. C. (1999). Trigeminal neuralgia. *Arch.Neurol.*, *56*, 1163-1164.
- Salar, G., Job, I., Mingrino, S., Bosio, A., & Trabucchi, M. (1981). Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. *Pain*, *10*, 169-172.
- Salter, M. W. & Henry, J. L. (1987). Evidence that adenosine mediates the depression of spinal dorsal horn neurons induced by peripheral vibration in the cat. *Neuroscience*, *22*, 631-650.
- Samer, C. F., Piguët, V., Dayer, P., & Desmeules, J. A. (2005). [Genetic polymorphism and drug interactions: their importance in the treatment of pain]. *Can.J Anaesth.*, *52*, 806-821.
- Sandner-Kiesling, A., Li, X., & Eisenach, J. C. (2001). Morphine-induced spinal release of adenosine is reduced in neuropathic rats. *Anesthesiology*, *95*, 1455-1459.
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A. P., & Nappi, G. (2006). Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*, *26*, 782-789.
- Sawynok, J. & Liu, X. J. (2003). Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog.Neurobiol.*, *69*, 313-340.
- Sawynok, J. & Sweeney, M. I. (1989). The role of purines in nociception. *Neuroscience*, *32*, 557-569.
- Schug, S. & Gandham, N. (2006). Opioids: clinical use. In S.B.McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed., pp. 443-457).

China: Elsevier Churchill Livingstone.

- Scrivani, S. J., Mathews, E. S., & Maciewicz, R. J. (2005). Trigeminal neuralgia. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.*, *100*, 527-538.
- Seltzer, Z. & Devor, M. (1979). Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology*, *29*, 1061-1064.
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G., & Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, *112*, 353-60.
- Shaya, M., Jawahar, A., Caldito, G., Sin, A., Willis, B. K., & Nanda, A. (2004). Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a study of predictors of success, efficacy, safety, and outcome at LSUHSC. *Surg.Neurol.*, *61*, 529-534.
- Simonnet, G. & Laboureyras, E. (2009). Les opioïdes: de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer? *Douleur et analgésie*, *22*, 216-228.
- Sindou, M., Howeid, T., & Acevedo, G. (2002). Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir.(Wien.)*, *144*, 1-12.
- Sindrup, S. H. & Jensen, T. S. (2002). Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*, *18*, 22-27.
- Sjolund, B., Terenius, L., & Eriksson, M. (1977). Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand.*, *100*, 382-384.
- Sjolund, B. H. & Eriksson, M. B. (1979). The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res.*, *173*, 295-301.
- Sluka, K. A., Deacon, M., Stibal, A., Strissel, S., & Terpstra, A. (1999). Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, *289*, 840-846.
- Sluka, K. A., Judge, M. A., McColley, M. M., Reveiz, P. M., & Taylor, B. M. (2000). Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur.J.Pain*, *4*, 185-193.
- Sluka, K. A. & Walsh, D. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J.Pain*, *4*, 109-121.
- Smith, C. A., Collins, C. T., Cyna, A. M., & Crowther, C. A. (2006). Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane.Database.Syst*

Rev., CD003521.

- Smyth, P., Greenough, G., & Stommel, E. (2003). Familial trigeminal neuralgia: case reports and review of the literature. *Headache*, *43*, 910-915.
- Solomon, R. A., Viernstein, M. C., & Long, D. M. (1980). Reduction of postoperative pain and narcotic use by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Surgery*, *87*, 142-146.
- Stookey, B. & Ransohoff, J. (1959). *Trigeminal Neuralgia: Its History and Treatment*. Springfield (III): Charles Thomas.
- Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* *7*[4], 524-532.  
Ref Type: Journal (Full)
- Taarnhoj, P. (1961). The place of decompression of the posterior root in the treatment of trigeminal neuralgia (abstract). *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *24*, 295-296.
- Toma, S. & Nakajima, Y. (1995). Response characteristics of cutaneous mechanoreceptors to vibratory stimuli in human glabrous skin. *Neurosci.Lett.*, *195*, 61-63.
- Turp, J. C. & Gobetti, J. P. (1996). Trigeminal neuralgia versus atypical facial pain. A review of the literature and case report. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.*, *81*, 424-432.
- Tyler-Kabara, E. C., Kassam, A. B., Horowitz, M. H., Urgo, L., Hadjipanayis, C., Levy, E. I. et al. (2002). Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg.*, *96*, 527-531.
- Ulett, G. A., Han, S., & Han, J. S. (1998). Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol.Psychiatry*, *44*, 129-138.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *J Pers.Soc.Psychol*, *48*, 47-53.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J. et al. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, *303*, 1162-1167.
- Walczak, J. S. & Beaulieu, P. (2005). Nouvelles approches pharmacologiques dans le traitement de la douleur. In P.Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 233-281). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Wall, P. D. & Sweet, W. H. (1967). Temporary abolition of pain in man. *Science*, *155*,

108-109.

- Wang, T. L., Chang, H., Hung, C. R., & Tseng, Y. Z. (1998). Morphine preconditioning attenuates neutrophil activation in rat models of myocardial infarction. *Cardiovasc.Res.*, *40*, 557-563.
- Weddington, W. W., Jr. & Blazer, D. (1979). Atypical facial pain and trigeminal neuralgia: a comparison study. *Psychosomatics*, *20*, 348-6.
- Wilding, T. J., Womack, M. D., & McCleskey, E. W. (1995). Fast, local signal transduction between the mu opioid receptor and Ca<sup>2+</sup> channels. *J Neurosci.*, *15*, 4124-4132.
- Willer, J. C., Bouhassira, D., & Le, B. D. (1999). [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol.Clin*, *29*, 379-400.
- Willer, J. C., Roby, A., Boulu, P., & Boureau, F. (1982). Comparative effects of electroacupuncture and transcutaneous nerve stimulation on the human blink reflex. *Pain*, *14*, 267-278.
- Williams, J. T., Christie, M. J., & Manzoni, O. (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev.*, *81*, 299-343.
- Woda, A. & Pionchon, P. (2000). A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features. *J.Orofac.Pain*, *14*, 196-212.
- Woolf, C. J., Mitchell, D., & Barrett, G. D. (1980). Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain*, *8*, 237-252.
- Woolf, C. J., Mitchell, D., Myers, R. A., & Barrett, G. D. (1978). Failure of naloxone to reverse peripheral transcutaneous electro-analgesia in patients suffering from acute trauma. *S Afr.Med.J.*, *53*, 179-180.
- Yaksh, T. L. & Hammond, D. L. (1982). Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain*, *13*, 1-85.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E. et al. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, *138*, 22-28.
- Zakrzewska, J. M. (1997). Trigeminal neuralgia. *Prim.Dent Care*, *4*, 17-19.
- Zakrzewska, J. M. (2002). Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin.J.Pain*, *18*, 14-21.
- Zhang, Y., Irwin, M. G., & Wong, T. M. (2004). Remifentanyl preconditioning protects

against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*, 101, 918-923.

Zorman, G. & Wilson, C. B. (1984). Outcome following microsurgical vascular decompression or partial sensory rhizotomy in 125 cases of trigeminal neuralgia. *Neurology*, 34, 1362-1365.

## **ANNEXES**

## **Annexe 1**

### ***Certificats des comités d'éthique de la recherche***

## **APPROBATION ET ATTESTATION**

**Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et  
de l'Université de Sherbrooke**

APRIL Marie-Josée, Ph.D. éthicienne, Faculté de Médecine  
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, vice-président  
BEAUPRÉ, Ma Michèle, avocate, extérieur  
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS  
CHIANETTA, Jean-Marc, résident en psychiatrie, 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 publique  
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS  
LANGEVIN, Chantal, Infirmière, CII-CHUS  
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS  
LETELLIER, Marc, Ph.D., département de biochimie, CHUS  
NORMANDIN, Denyse, 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, CHUS, président

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

Approbation demandée par: Dr Serge Marchand

**Pour le projet # 07-023**

Mécanismes neurophysiologiques du TENS: rôle des récepteurs opioïdiques et considérations thérapeutiques.

**Approbation donnée en réunion plénière du comité le 03 avril 2007 pour 12 mois.**

- Protocole complet : février 2007
- Formulaire de consentement principal :
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) : Annexes 1, 2, 3, 4 et 5
- Amendement # : . Date amendement :
- Autre :

Brochure /Monographie reçue pour évaluation:

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

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

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

APRIL Marie-Josée, Ph.D. éthicienne, Faculté de Médecine  
BAILLARGEON, Jean-Patrice, M.D., service d'endocrinologie, CHUS, vice-président  
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur  
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS  
CHIANETTA, Jean-Marc, résident en psychiatrie, 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 publique  
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS  
LANGEVIN, Chantal, Infirmière, CII-CHUS  
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS  
LETELLIER, Marc, Ph.D., département de biochimie, CHUS  
NORMANDIN, Denyse, 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, CHUS, président

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

**Approbation demandée par:** Dr Serge Marchand

**Pour le projet # 07-023-M1**

Mécanismes neurophysiologiques du TENS: rôle des récepteurs opioïdiques et considérations thérapeutiques.

**Approbation donnée par la présidence le 6 septembre 2007**

- Protocole complet : août 2007
- formulaire de consentement principal : 10 août 2007 Projet 1 et projet 2 (v. françaises)
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) :
- Amendement # :                      Date amendement :
- Autre :

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

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

## **APPROBATION**

### **Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et de l'Université 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, co-président  
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur  
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS  
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS, co-présidente  
CLOUTIER, Yvan, éthicien, extérieur  
DESROSIERS, Nicole, représentante du public  
FRENETTE, Jocelyne, M.Sc., infirmière, CHUS  
FROST, Eric, Ph.D., département de microbiologie, CHUS  
GAGNÉ, Ginette, représentante du publique  
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS  
LETELLIER, Marc, Ph.D., département de biochimie, CHUS  
MORISSETTE, Me Katherine, conseillère en éthique, v-présidente, 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  
SULLIVAN, Monique, Ph.D., LL.B., Faculté de médecine  
TÉTRAULT, Jean-Pierre, anesthésiologiste, 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:** Dr Serge Marchand

**Pour le projet # 07-002**

Intégrité des mécanismes endogènes du contrôle de la douleur dans la névralgie du trijumeau.

**Approbation donnée par la vice-présidence le 24 janvier 2007 pour 12 mois.**

- Protocole complet : Septembre 2006
- Formulaire de consentement principal : 24 janvier 2007 v. française (sujets et témoins)
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) :
- Amendement # : . Date amendement :
- Autre :

## **Annexe 2**

### ***Formulaires de consentement***



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### Projet 1

**TITRE DU PROJET :** Mécanismes neurophysiologiques du TENS : rôle des récepteurs opioïdériques et considérations thérapeutiques

**CHERCHEUR :** Dr Serge Marchand, PhD, Service de neurochirurgie

**COLLABORATEURS :** Guillaume Léonard, Étudiant PhD, Sciences cliniques  
Dr Christian Cloutier, MD, Service de neurochirurgie  
Marc-André Rodrigue, infirmier

---

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

### NATURE ET OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE

Le TENS (neurostimulation périphérique) est un courant électrique que l'on applique au niveau de la peau et qui vise à stimuler les nerfs afin de diminuer la douleur. Son utilisation est très répandue particulièrement en réadaptation pour traiter différentes conditions douloureuses (maux de dos, blessures sportives, arthrose, arthrite inflammatoire, etc.). C'est une méthode simple, peu coûteuse et qui ne présente aucun effet indésirable.

Malgré son usage répandu et le nombre impressionnant d'études réalisées sur le sujet, les mécanismes d'action du TENS demeurent encore aujourd'hui mal compris. Le présent

projet cherche à mieux comprendre ces mécanismes. Plus précisément, nous cherchons à déterminer si les récepteurs opioïdiques (les récepteurs impliqués dans le contrôle de la douleur sur lesquels se lie par exemple la morphine) sont impliqués dans l'analgésie produite par le TENS. Une meilleure compréhension permettra, nous l'espérons, d'améliorer l'utilisation du TENS et de favoriser une meilleure prise en charge des personnes souffrant de douleur.

## DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Lors de cette étude, nous mesurerons la capacité du TENS à diminuer une douleur induite par une tige chauffante et un stimulus électrique. Vingt participants seront recrutés au total. Nous avons besoin de votre participation à trois séances (séance 1 = 2 heures et 15 minutes, séances 2 et 3 = 2 heures) lesquelles seront espacées d'environ une semaine (durée totale approximative de l'étude = 2 semaines). Lors de ces séances vous recevrez de façon aléatoire (au hasard) une injection par voie intraveineuse de naloxone (dose 0,02 et 0,14 mg/kg) ou de salin (concentration 0,9%). Ni vous ni le chercheur ne saurez si vous avez reçu la naloxone ou le salin (double insu).

La naloxone est un médicament qui se fixe sur les cellules du système nerveux, plus précisément sur les récepteurs opioïdiques. Les récepteurs opioïdiques sont impliqués, rappelons-le dans le contrôle de la douleur. En se fixant sur ces récepteurs, la naloxone empêche les substances se liant normalement aux récepteurs opioïdiques de s'y lier et donc d'agir. Ainsi, l'effet de la morphine est renversé par la naloxone. En clinique, la naloxone est généralement utilisée comme traitement en cas de dépendance ou d'intoxication due aux opiacées (ex : morphine). Les doses utilisées lors de cette étude sont plus importantes que celles utilisées normalement en clinique. Ceci est nécessaire afin de bloquer tous les récepteurs opioïdiques. De par sa courte durée d'action (environ 30 minutes), deux injections seront nécessaires pour chaque séance.

Les séances auront lieu au Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS). Lors de la première visite, nous effectuerons d'abord une évaluation générale de votre état de santé afin de confirmer votre admissibilité pour participer à l'étude. Nous prendrons également le temps de vous familiariser avec l'échelle d'évaluation de la douleur et les tests de douleur (tige chauffante, stimulus électrique). Puis, la visite (et chacune des visites subséquentes) se déroulera de la façon suivante :

### **I. Mesures électrophysiologiques de base (10 minutes)**

Afin d'avoir un indice indirecte de votre douleur, nous enregistrerons la transpiration au niveau de la peau de votre main et l'activité de votre cœur (électrocardiogramme). Pour ce faire, vous serez relié à un moniteur cardiaque et à un appareil mesurant la transpiration. Nous avons besoin de mesures de base afin de les comparer avec celles que nous obtiendrons lors des tests de douleur.

## 2. Mesures initiales de douleur (20 minutes)

Après avoir déterminé les paramètres qui seront utilisés pour les tests de douleur, nous effectuerons les tests de douleur pendant lesquels les mesures électrophysiologiques (transpiration, activité du cœur) seront de nouveau compilées :

- a) *Test de douleur thermique* : ce test s'effectue à l'aide d'une tige chauffante qui produit des stimulations non douloureuses (40-44°C) et douloureuses (46-50°C) sur le talon (durée de stimulation = 2 minutes). Ces températures ne peuvent pas brûler votre peau. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur de façon continue grâce à une échelle reliée à un ordinateur. Vous pourrez en tout temps retirer la tige chauffante si vous jugez la stimulation trop douloureuse.
- b) *Réflexe nociceptif* : ce test consiste à stimuler un nerf de la cheville avec un bref courant électrique et à enregistrer l'activité réflexe des muscles de la cuisse. Vous pourrez en tout temps arrêter la procédure si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

## 3. Injection de naloxone ou de salin (15 minutes)

Le naloxone ou le salin sera injecté par l'infirmière à l'aide d'un cathéter qui sera inséré dans votre avant-bras ou votre main gauche.

## 4. Mesures de douleur après injection (20 minutes)

Les tests de douleur (tige chauffante, stimulus électrique) seront répétés.

## 5. Application du TENS (35 minutes)

Le TENS sera appliqué au niveau de la cheville à l'aide de deux électrodes. Les paramètres seront ajustés afin d'obtenir des stimulations fortes et confortables. La durée de la stimulation sera de 30 minutes. Pendant la stimulation (à la 15e et 25e min.), le test de douleur thermique sera répété et une deuxième injection de naloxone ou de salin sera effectuée.

## 6. Mesures de douleur après le TENS (20 minutes)

Les tests de douleur (tige chauffante, stimulus électrique) seront répétés une dernière fois.

## RESPONSABILITÉ DU PARTICIPANT

Afin de bien évaluer votre douleur, nous vous demandons de ne pas prendre de substances psychostimulantes (café, cigarette) deux heures avant le test, ni de médicaments contre la douleur 24 heures avant le test. Si c'est le cas, veuillez en avvertir immédiatement l'expérimentateur.

## RISQUES ET INCONVÉNIENTS

- Les tests de stimulation (thermode et réflexe nociceptif) peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.
- L'injection intraveineuse de naloxone ou de salin pourrait s'avérer désagréable et causer une douleur temporaire. Ces inconconvénients sont liés à la procédure d'injection (insertion de l'aiguille) et non aux substances injectées.
- Chez les personnes souffrant de problèmes cardiovasculaires, la naloxone peut augmenter ou diminuer la tension artérielle (pression sanguine), augmenter la fréquence de battements du cœur et provoquer des troubles de conduction nerveuses au niveau du cœur.
- Chez les personnes ayant consommé des opioïdes (e.g. morphine), l'administration de naloxone peut occasionner des symptômes de dépendance physique très inconfortables incluant sueurs, tremblements, frissons, crampes abdominales, douleurs musculaires, vomissements et diarrhée.
- Chez les personnes présentant une condition douloureuse, des doses élevées de naloxone peuvent augmenter la douleur et provoquer des nausées et vomissements, augmenter la tension artérielle et augmenter la transpiration.
- Aucun effet secondaire n'a été documenté chez les personnes en santé.

## AVANTAGES

Il n'y a pas de bénéfices directs liés à votre participation à cette étude. Votre participation permettra peut-être de mieux comprendre et de mieux utiliser le TENS et ainsi d'améliorer la prise en charge des personnes souffrant de douleur.

## PARTICIPATION VOLONTAIRE ET RETRAIT DE L'ÉTUDE

Il importe de rappeler que votre participation est entièrement volontaire et que votre décision de participer ou non n'aura aucune incidence sur votre relation présente ou future avec les chercheurs. Vous restez libre de quitter l'étude en tout temps.

## INDEMNISATION

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit à la suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos recours ni ne libérez les chercheurs, ou l'établissement où se déroule cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle à votre égard.

## **COMPENSATION**

Vous recevrez 20\$ pour chacune des visites afin de couvrir les frais de stationnement et de déplacements, en compensation des pertes et inconvénients encourus.

## **CONFIDENTIALITÉ**

Lors de la compilation des données et de leur analyse, votre confidentialité sera assurée par l'utilisation d'un code numérique qui vous aura été assigné. Seul le Dr Serge Marchand et son équipe de recherche au CHUS détiendront le lien qui permettra de vous identifier. Outre ces derniers, les membres du comité d'éthique de la recherche sur l'humain du CHUS peuvent revoir vos dossiers afin de s'assurer que les règles éthiques sont suivies. Toutes ces personnes se doivent de respecter les règles de confidentialité. Advenant la publication ou la présentation des résultats, en aucun temps votre identité ne sera dévoilée.

## **DROIT DE CONSULTATION DU DOSSIER DE RECHERCHE**

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, pour faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et pour faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable de l'étude, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

## CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Je consens librement et volontairement à participer à ce projet. Je recevrai une copie signée de ce formulaire pour mes dossiers.

\_\_\_\_\_  
Nom du sujet

\_\_\_\_\_  
Signature du sujet

\_\_\_\_\_  
Date

## ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et en remettre copie signée au sujet de recherche.

\_\_\_\_\_  
Nom du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Signature du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Date

## CALENDRIER

| <i>Rencontre 1</i>  | <i>Rencontre 2</i> | <i>Rencontre 3</i> |
|---|--------------------|--------------------|
| Explication du projet et signature du formulaire de consentement                    |                    |                    |
| Évaluation générale de l'état de santé et vérification des critères d'admissibilité |                    |                    |
| Familiarisation avec l'échelle d'évaluation et les tests de douleur                 |                    |                    |
| Mesures électrophysiologiques de base   |                    |                    |
| Mesures de douleur initiales  |                    |                    |
| Injection de naloxone ou de salin   |                    |                    |
| Mesures de douleur après injection  |                    |                    |
| Application du TENS   |                    |                    |
| Mesures de douleur après le TENS  |                    |                    |



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### Projet 2

**TITRE DU PROJET :** Mécanismes neurophysiologiques du TENS : rôle des récepteurs opioïdiques et considérations thérapeutiques

**CHERCHEUR :** Dr Serge Marchand, PhD, Service de neurochirurgie

**COLLABORATEUR :** Guillaume Léonard, Étudiant PhD, Sciences cliniques  
Dr Christian Cloutier, MD, Service de neurochirurgie  
Marc-André Rodrigue, infirmier

---

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

### NATURE ET OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE

Le TENS (neurostimulation périphérique) est un courant électrique que l'on applique au niveau de la peau et qui vise à stimuler les nerfs afin de diminuer la douleur. Son utilisation est très répandue particulièrement en réadaptation pour traiter différentes conditions douloureuses (maux de dos, blessures sportives, arthrose, arthrite inflammatoire, etc.). C'est une méthode simple, peu coûteuse et qui ne présente aucun effet indésirable.

Il existe deux types de stimulation TENS, le TENS conventionnel (TC) et le TENS acupuncture (TA). Le TA utilise un courant électrique de basse fréquence et de haute intensité (stimulation forte et inconfortable) alors que le TC utilise un courant de haute fréquence et de basse intensité (stimulation moins intense et plus confortable). Des données récentes provenant d'études chez l'animal suggèrent que l'efficacité du TENS

pourrait être influencée par la prise régulière de certains médicaments. Le but du présent projet est de confirmer ces résultats chez l'humain. Ceci permettra, nous l'espérons, de déterminer s'il existe une interaction entre le TENS et certains médicaments et donc de mieux coordonner les différentes approches thérapeutiques. Cette étude s'adresse à des personnes qui souffrent de douleur chronique, comparativement à des personnes qui n'en ont pas.

## DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Lors de cette étude, nous mesurerons la capacité du TENS à diminuer votre douleur clinique et une douleur dite expérimentale induite par une tige chauffante et un stimulus électrique. Quarante participants souffrant de douleur chronique (20 utilisant régulièrement des médicaments appartenant à la famille des opioïdes et 20 n'en utilisant pas) seront recrutés afin de déterminer l'efficacité du TENS sur leur douleur. Nous avons besoin de votre participation à deux séances (séance 1 = 2 heures, séance 2 = 90 minutes) lesquelles seront espacées d'environ une semaine (durée totale approximative de l'étude = 1 semaine). Lors de la première séance, vous serez soumis à un protocole de stimulation TC ou TA. Lors de votre deuxième visite, le deuxième type de stimulation sera utilisé.

Les séances auront lieu au Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS). Lors de la première visite, nous effectuerons d'abord une évaluation générale de votre état de santé afin de confirmer votre admissibilité pour participer à l'étude. Nous prendrons également le temps de vous familiariser avec l'échelle d'évaluation de la douleur et les tests de douleur expérimentale (tige chauffante, stimulus électrique). Puis, la visite (et la visite subséquente) se déroulera de la façon suivante :

### 1. Questionnaires (séance 1 = 25 minutes, séance 2 = 5 minutes)

Nous vous demanderons de remplir cinq questionnaires afin d'évaluer (1) votre douleur clinique, (2) votre fonction physique, (3) votre qualité de vie, (4) votre statut émotionnel et (5) votre disposition à l'égard de la douleur. Les questionnaires seront remplis lors de la première rencontre uniquement, à l'exception du premier questionnaire (douleur clinique) qui sera utilisé lors des deux rencontres.

### 2. Mesures électrophysiologiques de base (10 minutes)

Afin d'avoir un indice indirect de votre douleur, nous enregistrons la transpiration au niveau de la peau de votre main et l'activité de votre cœur (électrocardiogramme). Pour ce faire, vous serez relié à un moniteur cardiaque et à un appareil mesurant la transpiration. Nous avons besoin de mesures de base afin de les comparer avec celles que nous obtiendrons lors des tests de douleur.

### 3. Mesures initiales de douleur (20 minutes)

Nous vous demanderons d'évaluer votre douleur clinique sur une échelle numérique allant de 0 à 100 (0 = aucune douleur/ aucun inconfort, 100 = pire douleur/ pire inconfort imaginable). Aussi, et après avoir déterminé les paramètres qui seront

utilisés, nous effectuerons les tests de douleur expérimentale pendant lesquels les mesures électrophysiologiques (transpiration, activité du cœur) seront de nouveau compilées :

- a) *Test de douleur thermique* : ce test s'effectue à l'aide d'une tige chauffante qui produit des stimulations non douloureuses (40-44°C) et douloureuses (46-50°C) sur le talon (durée de stimulation = 2 minutes). Ces températures ne peuvent pas brûler votre peau. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la douleur de façon continue grâce à une échelle reliée à un ordinateur. Vous pourrez en tout temps retirer la tige chauffante si vous jugez la stimulation trop douloureuse.
- b) *Réflexe nociceptif* : ce test consiste à stimuler un nerf de la cheville avec un bref courant électrique et à enregistrer l'activité réflexe des muscles de la cuisse. Vous pourrez en tout temps arrêter la procédure si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

#### 4. Application du TENS (35 minutes)

Le TENS sera appliqué à l'aide de deux électrodes au niveau (1) du site douloureux (douleur clinique) et (2) de la cheville gauche. Pour le TC, les paramètres seront ajustés afin d'obtenir des stimulations fortes et confortables. Pour le TA, les paramètres seront ajustés afin d'obtenir des stimulations fortes et légèrement inconfortables. Dans les deux cas, la durée de la stimulation sera de 30 minutes. Pendant la stimulation (à la 15e et 25e min.), le test de douleur thermique sera répété. À ce moment, nous vous demanderons également d'évaluer votre douleur clinique.

#### 5. Mesures de douleur après le TENS (20 minutes)

L'évaluation de votre douleur clinique et les tests de douleur expérimentale (tige chauffante, stimulus électrique) seront répétés une dernière fois après l'arrêt de la stimulation.

### RESPONSABILITÉ DU PARTICIPANT

Afin de bien évaluer votre douleur, nous vous demandons de ne pas prendre de substances psychostimulantes (café, cigarette) deux heures avant le test ni de médicaments contre la douleur 24 heures avant le test. Si c'est le cas, veuillez en avertir immédiatement l'expérimentateur.

### RISQUES ET INCONVÉNIENTS

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

- L'arrêt temporaire de la prise de médicaments analgésiques pourraient augmenter provisoirement votre douleur.
- Il est possible que le fait de remplir les questionnaires vous rappelle des souvenirs désagréables et fassent resurgir des émotions déplaisantes. Si c'est le cas, vous pourrez en aviser l'expérimentateur et exiger de ne pas compléter le ou les questionnaire(s) en question.

## **AVANTAGES**

Il n'y a pas de bénéfices directs liés à votre participation à cette étude. Votre participation permettra peut-être de mieux comprendre et de mieux utiliser le TENS et donc d'améliorer la prise en charge des personnes souffrant de douleur. Par ailleurs, le TENS pourrait diminuer de façon temporaire votre douleur clinique.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET RETRAIT DE L'ÉTUDE**

Il importe de rappeler que votre participation est entièrement volontaire et que votre décision de participer ou non n'aura aucune incidence sur votre relation présente ou future avec les chercheurs, votre médecin traitant ou les médecins de la clinique de la douleur. Vous restez libre de quitter l'étude en tout temps.

## **INDEMNISATION**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit à la suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos recours ni ne libérez les chercheurs, ou l'établissement où se déroule cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle à votre égard.

## **COMPENSATION**

Vous recevrez 20\$ pour chacune de vos visites afin de couvrir les frais de stationnement et de déplacements, en compensation des pertes et inconvénients encourus.

## **CONFIDENTIALITÉ**

Lors de la compilation des données et de leur analyse, votre confidentialité sera assurée par l'utilisation d'un code numérique qui vous aura été assigné. Seul le Dr Serge Marchand et son équipe de recherche au CHUS détiendront le lien qui permettra de vous identifier. Outre ces derniers, les membres du comité d'éthique de la recherche sur l'humain du CHUS peuvent revoir vos dossiers afin de s'assurer que les règles éthiques sont suivies. Toutes ces personnes se doivent de respecter les règles de confidentialité. Advenant la publication ou la présentation des résultats, en aucun temps votre identité ne sera dévoilée.

## **DROIT DE CONSULTATION DU DOSSIER DE RECHERCHE**

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, pour faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et pour faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable de l'étude, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

## CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Je consens librement et volontairement à participer à ce projet. Je recevrai une copie signée de ce formulaire pour mes dossiers.

\_\_\_\_\_  
Nom du sujet

\_\_\_\_\_  
Signature du sujet

\_\_\_\_\_  
Date

## ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et en remettre copie signée au sujet de recherche.

\_\_\_\_\_  
Nom du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Signature du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Date



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**  
(groupe sujets)

**TITRE DU PROJET :** Intégrité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur dans la névralgie du trijumeau

**CHERCHEUR :** Dr Serge Marchand, PhD, Service de neurochirurgie

**COLLABORATEURS :** Guillaume Léonard, Étudiant au doctorat en sciences cliniques  
Dr Brendan Kenny, MD, Service de neurochirurgie  
Dr David Mathieu, MD, Service de neurochirurgie

---

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

**NATURE ET OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE**

La névralgie du trijumeau est un syndrome douloureux caractérisé par des douleurs intenses au niveau du visage. Malgré les récentes avancées dans le domaine, cette condition est encore mal comprise. Ce projet de recherche vise à comprendre les mécanismes impliqués dans ce syndrome. Nous tentons aussi de déterminer si certaines informations pourraient nous permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de la chirurgie par scalpel gamma, une intervention utilisée dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

**DESCRIPTION DE L'ÉTUDE**

Cette étude comporte deux groupes : un groupe de participants sains et un groupe de patients atteints de la névralgie du trijumeau. Vous faites partie du groupe de patients atteints de la névralgie du trijumeau. Nous avons besoin de votre participation à une seule séance de 90 minutes. Il est important de préciser que la chirurgie par scalpel gamma proposée par Dr Kenny vous est offert dans le cadre de votre suivi médical et non du

présent projet de recherche et votre décision de participer à l'étude n'influencera d'aucune façon ce traitement. Nous aimerions par contre profiter de l'occasion pour prendre certaines mesures. Ces mesures permettront de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la névralgie du trijumeau et, nous l'espérons, d'établir des prédicteurs permettant d'identifier les personnes qui sont les plus susceptibles de bénéficier de cette chirurgie. La séance aura lieu au Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS).

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

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

| Ordre | Test                                  | Durée  |
|-------|---------------------------------------|--------|
| 1     | Questionnaires                        | 30 min |
| 2     | Mesures électrophysiologiques de base | 5 min  |
| 3     | Seuil de douleur mécanique            | 10 min |
| 4     | Test de stimulation thermique         | 20 min |
| 5     | Test d'immersion                      | 5 min  |
| 6     | Test de stimulation thermique         | 20 min |

## VOICI LES TESTS AUXQUELS VOUS SEREZ SOUMIS

### Tests de douleur

*Afin de bien évaluer votre douleur, nous vous demandons de ne pas prendre de médicaments contre la douleur au moins 24 heures avant le test. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur, veuillez avertir immédiatement l'expérimentateur.*

*Seuil de douleur mécanique* : à l'aide d'un appareil mesurant la pression appliquée, nous détecterons sur 18 points de votre corps la pression minimale nécessaire pour que vous ressentiez une douleur. Ce test nous permettra de comparer le seuil de douleur entre les participants.

*Le test de stimulation thermique* : ce test s'effectue à l'aide d'une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations non douloureuses (40-44°C) et douloureuses (46-50°C) sur le bras et le visage (durée de stimulation = 2 minutes). Ces températures ne peuvent pas brûler votre peau. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la douleur de façon continue grâce à un appareil électronique. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

*Le test d'immersion* : ce test consiste à immerger votre bras dans de l'eau froide (10°C). L'immersion dure 5 minutes. Pendant ce test, vous évaluerez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes à l'aide d'échelles numériques. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

## Mesures électrophysiologiques

Lors des sessions, nous enregistrerons aussi des mesures électrophysiologiques telles la mesure de la transpiration et l'activité de votre cœur (électrocardiogramme). Ces mesures seront prises avant et pendant l'immersion du bras dans l'eau. À ce moment, vous serez relié à un moniteur cardiaque qui enregistrera l'activité de votre cœur et à un appareil qui mesurera votre transpiration au niveau de la main.

## Questionnaires

Enfin, si vous souffrez de la névralgie du trijumeau, nous vous demanderons de compléter des questionnaires qui nous permettront d'évaluer votre douleur, votre statut émotionnel, vos attentes concernant la chirurgie et la dramatisation face à votre douleur (genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur).

## RISQUES ET INCONVÉNIENTS

- Les tests de stimulation thermique avec la tige chauffante peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.
- Le test d'immersion dans l'eau froide peut être désagréable et peut causer de la douleur ou de l'inconfort et un rougissement temporaire de la peau. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents. En tout temps, vous pouvez retirer votre bras de l'eau.
- Le test du seuil de douleur mécanique est sans risque mais peut s'avérer désagréable et/ou douloureux car nous cherchons à déterminer votre seuil de douleur.
- Vous pouvez quitter l'étude en tout temps sans conséquence sur vos soins ou votre suivi.

## AVANTAGES

Il n'y a pas de bénéfices directs liés à votre participation à cette étude sinon que de savoir que votre participation permettra de mieux comprendre la névralgie du trijumeau et possiblement d'améliorer le traitement des personnes qui en souffrent. Votre participation est entièrement volontaire et votre refus de participer n'aura aucune incidence sur votre relation présente ou future avec les chercheurs ni avec votre médecin traitant.

## CONFIDENTIALITÉ

Lors de la compilation des données et de leur analyse, votre confidentialité sera assurée par l'utilisation d'un code numérique qui vous aura été assigné. Seul le Dr Serge Marchand et son équipe de recherche au CHUS détiendront le lien qui permettra de vous identifier. Votre dossier médical sera revu par les membres de l'équipe, identifiés

précédemment. Outre ces derniers, les membres du comité d'éthique de la recherche sur l'humain du CHUS peuvent revoir vos dossiers afin de s'assurer que les règles éthiques sont suivies. Toutes ces personnes se doivent de respecter les règles de confidentialité. Advenant la publication ou la présentation des résultats, en aucun temps votre identité ne sera dévoilée.

### **DROIT DE CONSULTATION DU DOSSIER DE RECHERCHE**

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, de faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et de faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable de l'étude, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

### **INDEMNISATION**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit à la suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos recours ni ne libérez les chercheurs, ou l'établissement où se déroule cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle à votre égard.

### **COMPENSATION**

Vous recevrez 20\$ pour la visite afin de couvrir les frais de stationnement et de déplacements, en compensation des pertes et inconvénients encourus.

## CONSENTEMENT

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

J'autorise l'équipe de Serge Marchand à communiquer avec moi pour une autre étude sur la douleur : Oui [ ] Non [ ]

\_\_\_\_\_  
Nom du sujet

\_\_\_\_\_  
Signature du sujet

\_\_\_\_\_  
Date

## Déclaration du chercheur

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

\_\_\_\_\_  
Nom du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Signature du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Date



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**  
(groupe témoin)

**TITRE DU PROJET :** Intégrité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur dans la névralgie du trijumeau

**CHERCHEUR :** Dr Serge Marchand, PhD, Service de neurochirurgie

**COLLABORATEURS :** Guillaume Léonard, Étudiant au doctorat en sciences cliniques  
Dr Brendan Kenny, MD, Service de neurochirurgie  
Dr David Mathieu, MD, Service de neurochirurgie

---

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

**NATURE ET OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE**

La névralgie du trijumeau est un syndrome douloureux caractérisé par des douleurs intenses au niveau du visage. Malgré les récentes avancées dans le domaine, cette condition est encore mal comprise. Ce projet de recherche vise à comprendre les mécanismes impliqués dans ce syndrome. Nous tentons aussi de déterminer si certaines informations pourraient nous permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de la chirurgie par scalpel gamma, une intervention utilisée dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

**DESCRIPTION DE L'ÉTUDE**

Cette étude comporte deux groupes : un groupe de participants sains et un groupe de patients atteints de la névralgie du trijumeau. Vous faites partie du groupe de participants sains. Nous avons besoin de votre participation à une seule séance de 60 minutes. Votre participation nous permettra de recueillir des données qui nous serviront de bases

comparatives pour les patients atteints de la névralgie du trijumeau. La séance aura lieu au Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS).

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

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

| Ordre | Test                                  | Durée  |
|-------|---------------------------------------|--------|
| 1.    | Mesures électrophysiologiques de base | 5 min  |
| 2.    | Seuil de douleur mécanique            | 10 min |
| 3.    | Test de stimulation thermique         | 20 min |
| 4.    | Test d'immersion                      | 5 min  |
| 5.    | Test de stimulation thermique         | 20 min |

## VOICI LES TESTS AUXQUELS VOUS SEREZ SOUMIS

### Tests de douleur

*Afin de bien évaluer votre douleur, nous vous demandons de ne pas prendre de médicaments contre la douleur au moins 24 heures avant le test. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur, veuillez avvertir immédiatement l'expérimentateur.*

*Seuil de douleur mécanique* : à l'aide d'un appareil mesurant la pression appliquée, nous détecterons sur 18 points de votre corps la pression minimale nécessaire pour que vous ressentiez une douleur. Ce test nous permettra de comparer le seuil de douleur entre les participants.

*Le test de stimulation thermique* : ce test s'effectue à l'aide d'une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations non douloureuses (40-44°C) et douloureuses (46-50°C) sur le bras et le visage (durée de stimulation = 2 minutes). Ces températures ne peuvent pas brûler votre peau. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur de façon continue grâce à un appareil électronique. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

*Le test d'immersion* : ce test consiste à immerger votre bras dans de l'eau froide (10°C). L'immersion dure 5 minutes. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes à l'aide d'échelles numériques. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

### Mesures électrophysiologiques

Lors des sessions, nous enregistrerons aussi des mesures électrophysiologiques telles la mesure de la transpiration et l'activité de votre cœur (électrocardiogramme). Ces mesures seront prises avant et pendant l'immersion du bras dans l'eau. À ce moment, vous serez

relié à un moniteur cardiaque qui enregistrera l'activité de votre coeur et à un appareil qui mesurera votre transpiration au niveau de la main.

## RISQUES ET INCONVÉNIENTS

- Les tests de stimulation thermique avec la tige chauffante peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents ou de brûlures. En tout temps, vous pouvez demander à la personne qui effectue le test de cesser l'expérimentation.
- Le test d'immersion dans l'eau froide peut être désagréable et peut causer de la douleur ou de l'inconfort et un rougissement temporaire de la peau. Cette procédure n'entraîne pas de dommages permanents. En tout temps, vous pouvez retirer votre bras de l'eau.
- Le test du seuil de douleur mécanique est sans risque mais peut s'avérer désagréable et/ou douloureux car nous cherchons à déterminer votre seuil de douleur.
- Vous pouvez quitter l'étude en tout temps sans conséquence sur vos soins ou votre suivi.

## AVANTAGES

Il n'y a pas de bénéfices directs liés à votre participation à cette étude sinon que de savoir que votre participation permettra de mieux comprendre la névralgie du trijumeau et possiblement d'améliorer le traitement des personnes qui en souffrent. Votre participation est entièrement volontaire et votre refus de participer n'aura aucune incidence sur votre relation présente ou future avec les chercheurs ni avec votre médecin traitant.

## CONFIDENTIALITÉ

Lors de la compilation des données et de leur analyse, votre confidentialité sera assurée par l'utilisation d'un code numérique qui vous aura été assigné. Seul le Dr Serge Marchand et son équipe de recherche au CHUS détiendront le lien qui permettra de vous identifier. Outre ces derniers, les membres du comité d'éthique de la recherche sur l'humain du CHUS peuvent revoir vos dossiers afin de s'assurer que les règles éthiques sont suivies. Toutes ces personnes se doivent de respecter les règles de confidentialité. Advenant la publication ou la présentation des résultats, en aucun temps votre identité ne sera dévoilée.

## DROIT DE CONSULTATION DU DOSSIER DE RECHERCHE

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, de faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et de faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable de l'étude, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations.

Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

### **INDEMNISATION**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit à la suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos recours ni ne libérez les chercheurs, ou l'établissement où se déroule cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle à votre égard.

### **COMPENSATION**

Vous recevrez 20\$ pour la visite afin de couvrir les frais de stationnement et de déplacements, en compensation des pertes et inconvénients encourus.

## CONSENTEMENT

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

J'autorise l'équipe de Serge Marchand à communiquer avec moi pour une autre étude sur la douleur : Oui [ ] Non [ ]

\_\_\_\_\_  
Nom du sujet

\_\_\_\_\_  
Signature du sujet

\_\_\_\_\_  
Date

## Déclaration du chercheur

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

\_\_\_\_\_  
Nom du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Signature du chercheur menant la  
discussion de consentement éclairé

\_\_\_\_\_  
Date

## **Annexe 3**

### ***Autorisations d'intégration des articles écrits en collaboration***

## **Annexe 4**

### ***Formulaires de collecte de données***

## Collecte de données - Projet TENS

Nom \_\_\_\_\_

Numéro : \_\_\_\_\_

DDN \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (âge \_\_\_)

Téléphone : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Expérimentateur : \_\_\_\_\_

**Dominance :**  Droite       Gauche

**Sexe :**       Homme       Femme

**Projet :**       Projet 1 (naloxone)

Projet 2 (opiacés)

                 Diagnostic (date) : \_\_\_\_\_

                 Groupe :     Utilisateurs       Non-utilisateurs

| Médicaments | Opiacé<br>(oui/ non) | Début | Arrêt | Posologie | Dernière<br>dose |
|-------------|----------------------|-------|-------|-----------|------------------|
|             |                      |       |       |           |                  |
|             |                      |       |       |           |                  |
|             |                      |       |       |           |                  |
|             |                      |       |       |           |                  |

### Évaluation de l'état de santé

|   | Oui                      | Non                      |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>Général</b>                                    |                          |                          |
| Condition douloureuse                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Analgésiques (< 6 heures)                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cigarette/ caféine                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Opiacés   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Grossesse   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|   |                          |                          |
| <b>Système cardiovasculaire</b>                   |                          |                          |
| Stimulateur cardiaque (pacemaker, défibrillateur) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faiblesse/ fatigue                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Changement de poids                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mauvaise tolérance à l'exercice                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cyanose   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble de vision                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Difficulté respiratoire                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleur (poitrine, épaule, cou, mâchoire, bras)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Claudication                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Œdème   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## Évaluation douleur

SNA (repos) ENR.

TENS (installation)

### Thermode

Familiar main :

T° seuil \_\_\_\_\_

T° tolérance \_\_\_\_\_

Pré-test jambe 1 :

T° seuil \_\_\_\_\_

T° EVA 50 \_\_\_\_\_

T° tolérance \_\_\_\_\_

Pré-test jambe 2 :

T° seuil \_\_\_\_\_

T° EVA 50 \_\_\_\_\_

T° tolérance \_\_\_\_\_

ENR.   
(PRN)

Pré-test jambe 3 :

T° seuil \_\_\_\_\_

T° EVA 50 \_\_\_\_\_

T° tolérance \_\_\_\_\_

Stimulation : \_\_\_\_\_

|                                      | Baseline                      | Post naloxone                 | TENS                          | Post TENS                     | Post 15                       |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Heure                                |                               |                               |                               |                               |                               |
| Dir expérimentale (COVAS et SNA)     | ENR. <input type="checkbox"/> |
| Douleur clinique (intensité/ désag.) |                               |                               |                               |                               |                               |

Naloxone Dose 1 : \_\_\_\_\_ Dose 2 : \_\_\_\_\_

### Stimulation TENS

|                      | Intensité (mA) | Commentaires |
|----------------------|----------------|--------------|
| Rhéobase             |                |              |
| Stimulation initiale |                |              |
| Stimulation 10 min   |                |              |
| Stimulation 20 min   |                |              |

Montant de \_\_\_\_\_ \$ remis par \_\_\_\_\_ Initiales du sujet : \_\_\_\_\_

**Sujet**  
**Nom**

**Date**

**Caractéristiques**

Âge :

Sexe :

Côté atteint :

Territoire :

Début des symptômes :

Intensité de la douleur (présentement) :

Intensité de la douleur (dernière semaine) :

Fréquence des crises (dernière semaine) :

Médicaments :

Chirurgie antérieure :

**Attentes**

Pourcentage d'amélioration :

Intensité de la douleur après la chirurgie :

Fréquence des crises après la chirurgie :

**Commentaires**

### Thermode avant CIDN

|               | Essai | Intensité | Désagréable | Température |
|---------------|-------|-----------|-------------|-------------|
| Avt-bras      | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |
| Visage gauche | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |
| Visage droit  | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |

### Bain eau froide

| Temps | Intensité | Désagréable |
|-------|-----------|-------------|
| 00:00 |           |             |
| 00:30 |           |             |
| 01:00 |           |             |
| 01:30 |           |             |
| 02:00 |           |             |
| 02:30 |           |             |
| 03:00 |           |             |
| 03:30 |           |             |
| 04:00 |           |             |
| 04:30 |           |             |
| 05:00 |           |             |

### Thermode après CIDN

|               | Essai | Intensité | Désagréable | Température |
|---------------|-------|-----------|-------------|-------------|
| Avt-bras      | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |
| Visage gauche | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |
| Visage droit  | 1     |           |             |             |
|               | 2     |           |             |             |
|               | 3     |           |             |             |

## **Annexe 5**

### ***Questionnaire McGill-Melzack sur la douleur***

## QUESTIONNAIRE MCGILL-MELZACK SUR LA DOULEUR

# de client : \_\_\_\_\_ Âge : \_\_\_\_\_ Sexe : M( ) F( ) Date : \_\_\_\_\_

S'il vous plaît, cochez (✓) chacun des mots qui décrivent typiquement votre expérience douloureuse. Si vous avez plus d'un type de douleur, cochez le mot qui décrit la douleur qui est la plus problématique.

- 1** FRÉMISSEMENT \_\_\_\_\_  
 FRISON \_\_\_\_\_  
 PULSATION \_\_\_\_\_  
 MARTELEMENT \_\_\_\_\_

- SECOUSSE \_\_\_\_\_  
 CLIGNOTEMENT \_\_\_\_\_  
 ÉCLAIR \_\_\_\_\_

- PIQURE \_\_\_\_\_  
 VRILLE \_\_\_\_\_  
 TRANSPÉRÇANTE \_\_\_\_\_  
 POIGNARD \_\_\_\_\_

- COUPANTE \_\_\_\_\_  
 TRANCHANTE \_\_\_\_\_  
 LACÉRANTE \_\_\_\_\_

- PINCEMENT \_\_\_\_\_  
 PESANTEUR \_\_\_\_\_  
 TIRAILLEMENT \_\_\_\_\_  
 CRAMPE \_\_\_\_\_  
 BROIEMENT \_\_\_\_\_

- TIRAILLEMENT \_\_\_\_\_  
 ARRACHEMENT \_\_\_\_\_  
 TORSION \_\_\_\_\_

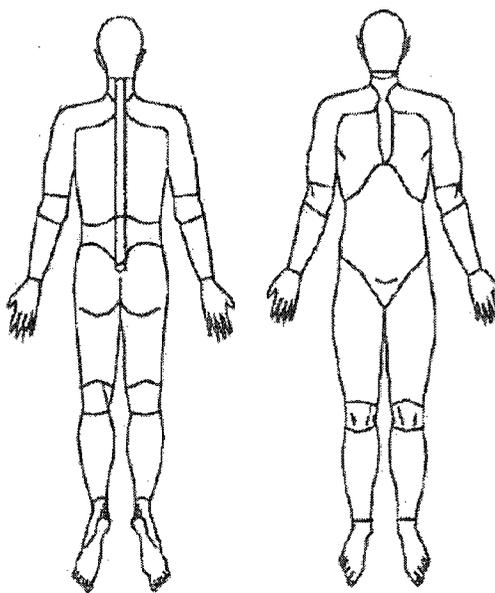
- CHAUDE \_\_\_\_\_  
 BRÛLANTE \_\_\_\_\_  
 COMME MARQUÉ \_\_\_\_\_  
 AU FER ROUGE \_\_\_\_\_

- 8** FOURMILLEMENT \_\_\_\_\_  
 DÉMANGEAISON \_\_\_\_\_  
 PICOTEMENT \_\_\_\_\_  
 PIQÛRE D'ABEILLE \_\_\_\_\_

- 9** SOURDE \_\_\_\_\_  
 DIFFUSE \_\_\_\_\_  
 DOULOUREUSE \_\_\_\_\_  
 PÉNIBLE \_\_\_\_\_  
 ÉCRASANTE \_\_\_\_\_

- 10** ENDOLORIE \_\_\_\_\_  
 CRISPÉE \_\_\_\_\_  
 ÉCORCHÉE \_\_\_\_\_  
 FENDUE \_\_\_\_\_

DANS LE DESSIN CI-DESSOUS, VEUILLEZ S'IL VOUS PLAÎT NOIRCIR LES SECTIONS QUI CORRESPONDENT AUX ENDRITS OÙ VOUS RESSENTEZ DE LA DOULEUR.



ARRIÈRE AVANT

- 11** FATIGANTE \_\_\_\_\_  
 ÉPUIANTE \_\_\_\_\_

- 12** À SOULEVER LE COEUR \_\_\_\_\_  
 SUFFOQUANTE \_\_\_\_\_

- 13** AFFREUSE \_\_\_\_\_  
 EFFROYABLE \_\_\_\_\_  
 TERRIFIANTE \_\_\_\_\_

- 14** ÉPUIANTE \_\_\_\_\_  
 ÉREINTANTE \_\_\_\_\_  
 HARASSANTE \_\_\_\_\_  
 VICIEUSE À MOURIR \_\_\_\_\_

- 15** DÉPRIMANTE \_\_\_\_\_  
 AVEUGLANTE \_\_\_\_\_

- 16** AGAÇANTE \_\_\_\_\_  
 EXASPÉRANTE \_\_\_\_\_  
 INTENSE \_\_\_\_\_  
 HORRIBLE \_\_\_\_\_  
 INTOLÉRABLE \_\_\_\_\_

- 17** ENVAHISSANTE \_\_\_\_\_  
 RAYONNANTE \_\_\_\_\_  
 PÉNÉTRANTE \_\_\_\_\_  
 TRANSPÉRÇANTE \_\_\_\_\_

- 18** RAIDE \_\_\_\_\_  
 ENGOURDIE \_\_\_\_\_  
 QUI SERRE \_\_\_\_\_  
 QUI ARRACHE \_\_\_\_\_

- 19** FRAÎCHE \_\_\_\_\_  
 FROIDE \_\_\_\_\_  
 GLACÉE \_\_\_\_\_

- 20** TENACE \_\_\_\_\_  
 NAUSÉUSE \_\_\_\_\_  
 ÉPOUVANTABLE \_\_\_\_\_  
 ATROCE \_\_\_\_\_  
 À SOUFFRIR LE MARTYRE \_\_\_\_\_

DATE DU DÉBUT DE LA DOULEUR  
 \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 JOUR MOIS ANNÉE

**PPI** ENCERCLEZ S'IL VOUS PLAÎT UN CHIFFRE POUR INDICUER L'INTENSITÉ DE LA DOULEUR QUE VOUS RESSENTEZ PRÉSENTEMENT

|                |        |               |   |       |          |   |               |   |   |    |
|----------------|--------|---------------|---|-------|----------|---|---------------|---|---|----|
| 0              | 1      | 2             | 3 | 4     | 5        | 6 | 7             | 8 | 9 | 10 |
| PAS DE DOULEUR | LÉGÈRE | INCONFORTABLE |   | FORTE | HORRIBLE |   | INSUPPORTABLE |   |   |    |

**ANALGÉSIQUE(S)**  
 • \_\_\_\_\_  
 • \_\_\_\_\_  
 • \_\_\_\_\_

## **Annexe 6**

***Brief Pain Inventory (version française)***



64045

Date:  /  /   
(mois) (jour) (année)

Nom de l'étude: \_\_\_\_\_

Numéro du protocole: \_\_\_\_\_

Initiales du patient: \_\_\_\_\_

Chercheur principal: \_\_\_\_\_

Numéro d'ordre:

Révision: 01/07/05

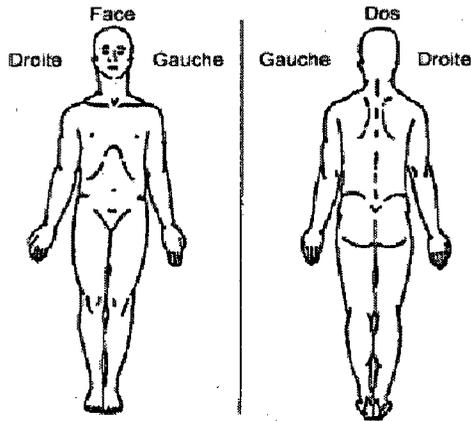
UTILISER DE  
L'ENCRE NOIRE

### Questionnaire concis sur les douleurs (Format Réduit)

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs "familières" aujourd'hui?

Oui  Non

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un "X" à l'endroit où vous ressentissez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer



**Annexe 7**

***Questionnaire abrégé de Beck***

**QUESTIONNAIRE ABRÉGÉ DE BECK**

*Traduction française : P. Pichot*

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

Sexe : ..... Âge : .....

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.

**Code du sujet :** \_\_\_\_\_

|   |  |   |
|---|--|---|
| A | Je ne me sens pas triste.  | 0 |
|   | Je me sens cafardeux ou triste.  | 1 |
|   | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas en sortir.  | 2 |
|   | Je suis si triste et si malheureux, que je ne peux pas le supporter.   | 3 |
| B | Je ne suis pas particulièrement découragé, 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 |
| 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 |
| D | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.  | 0 |
|   | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.  | 1 |
|   | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.   | 2 |
|   | Je suis mécontent de tout.   | 3 |
| E | Je ne me sens pas coupable.  | 0 |
|   | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.   | 1 |
|   | Je me sens coupable.   | 2 |
|   | Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.  | 3 |
| F | Je ne suis pas déçu par moi-même.  | 0 |
|   | Je suis déçu par moi-même.   | 1 |
|   | Je me dégoûte moi-même.  | 2 |
|   | Je me hais.  | 3 |
| G | Je ne pense pas à me faire du mal.   | 0 |
|   | Je pense que la mort me libèrerait.  | 1 |
|   | J'ai des plans précis pour me suicider.  | 2 |
|   | Si je le pouvais, je me tuerais.   | 3 |
| 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 tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux.  | 2 |
|   | J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.  | 3 |
| I | Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.   | 0 |
|   | J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.  | 1 |
|   | J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.   | 2 |
|   | Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.  | 3 |
| J | Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.  | 0 |
|   | J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.  | 1 |
|   | J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.                     | 2 |
|   | J'ai l'impression d'être laid et repoussant.   | 3 |
| 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 ce soit.   | 2 |
|   | Je suis incapable de faire le moindre travail.   | 3 |
| L | Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.  | 0 |
|   | Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.  | 1 |
|   | Faire quoi que ce soit me fatigue.   | 2 |
|   | Je suis incapable de faire le moindre travail.   | 3 |
| 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 |

## **Annexe 8**

### ***Échelle de dramatisation face à la douleur***

Code du sujet : \_\_\_\_\_

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

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

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

---

*Quand j'ai de la douleur ...*

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

---

*...Total*

## **Annexe 9**

***Patient Global Impression of Change  
(traduction française libre)***

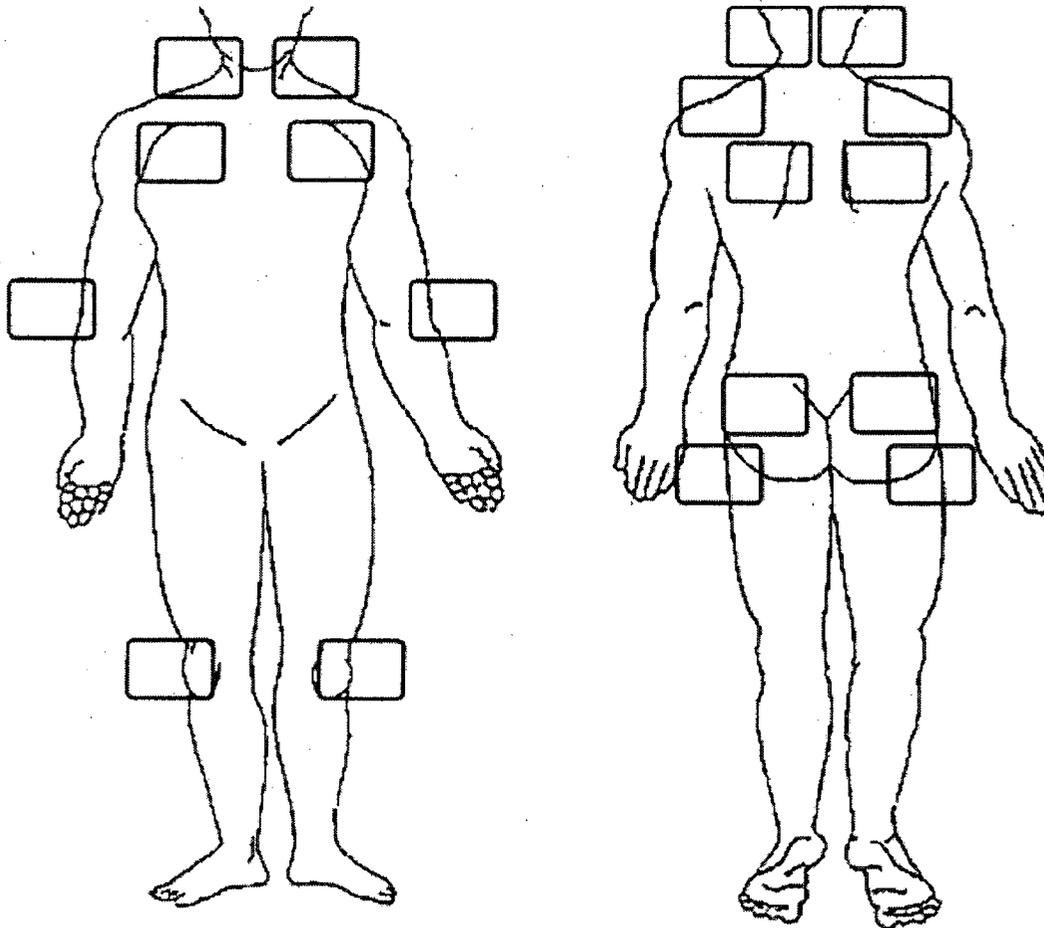
Suite à la stimulation TENS que vous venez de recevoir, évaluez le changement au niveau de votre condition générale (douleur) :

- Très bonne amélioration
- Bonne amélioration
- Peu d'amélioration
- Aucun changement
- Légère détérioration
- Détérioration substantielle
- Détérioration importante

## **Annexe 10**

### ***Feuille d'évaluation des seuils de douleur mécanique***

NOM :



Les 18 points distribués sur le corps sont : occipital (bilatéral), cervicale basse (bilatéral), trapèze (bilatéral), supra-épineur (bilatéral), deuxième côte (bilatéral), fessier (bilatéral), grand trochanter (bilatéral) et genou (bilatéral) (Wolfe et al., 1990; Rachlin & Rachlin, 2002).