



Université de Sherbrooke

Stimulation corticale transcrânienne et réponse inhibitrice à la douleur

Par
Andrea Fontoura Motta
Programmes de sciences cliniques

Thèse 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

Sherbrooke, Québec, Canada
Aout 2015

Membres du jury d'évaluation

Pr Michel Tousignant, Ph.D., président du jury programmes
de sciences cliniques

Pr Serge Marchand, Ph.D., directeur de doctorat, programmes
de sciences cliniques

Pre Catherine Mercier Ph.D., évaluatrice externe à l'Université de Sherbrooke,
Département de réadaptation, Faculté de Médecine, Université Laval

Pr Mathieu Piché Ph.D., évaluateur externe à l'Université de Sherbrooke
Département de chiropratique, Université du Québec à Trois-Rivières

© Andrea F. Motta, 2015

Stimulation corticale transcrânienne et réponse inhibitrice à la douleur

Par
Andrea Fontoura Motta
Programmes de sciences cliniques

Thèse 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.
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Québec,
Canada, J1H 5N4

La stimulation transcrânienne par courant continu (STCC) est une technique de stimulation corticale non invasive actuellement utilisée dans des études cliniques visant à contribuer aux traitements des douleurs chroniques. Une possible influence de la STCC sur les mécanismes d'inhibition descendante de la douleur est considérée pour justifier de tels effets analgésiques. Dans le but de mieux comprendre l'influence de cette technique de stimulation corticale transcrânienne (STCC) sur des douleurs expérimentales et sur l'activation de l'un des mécanismes inhibiteurs (le CIDN), cette thèse a été organisée en deux étapes. La première étape se consacre à vérifier et documenter la stabilité d'un paradigme expérimental (thermode/cold pressor test/thermode) d'évaluation des CIDN (contrôle inhibiteur diffus nociceptif). Ce paradigme a été utilisé lors de l'étude 2. Pour sa part, la deuxième étape vise à évaluer l'influence d'une séance de STCC sur les douleurs expérimentales (thermique et mécanique) et sur la réponse inhibitrice associée au paradigme expérimental proposé. La première étude a permis d'observer la stabilité de la réponse inhibitrice aux différents temps (1 min, 8 min, 15 min) de mesure et intervalles de réévaluation (de 1 jour, 1 semaine, 20 jours et 1 mois). Le profil d'activation et la stabilité du CIDN étaient caractérisés non seulement par une amplitude analgésique, mais aussi par une durée de la réponse inhibitrice. L'ensemble de ces facteurs n'a pas été pris en compte jusqu'à présent dans différents paradigmes d'évaluation du CIDN. Pour la deuxième étude, l'effet inhibiteur de la STCC sur les douleurs thermiques et mécaniques n'était pas significativement différent entre les 3 procédures de stimulation. Les données individuelles, démontrent que les différentes polarités de STCC ont produit des effets différents, soit de l'inhibition ou de la facilitation de la douleur. Nous avons observé une croissance plus importante de l'activation du CIDN après une période de STCC anodique chez les sujets dont le mécanisme d'inhibition était inefficace lors de la séance de STCC placebo. Inversement, chez les sujets dont le mécanisme était efficace lors de la séance placebo, il y a eu une tendance à la réduction de la réponse inhibitrice quand le paradigme expérimental du CIDN a été réalisé après la stimulation cathodique. Ces résultats suggèrent la nécessité d'explorer si le niveau d'efficacité des CIDN pourrait prédire l'efficacité analgésique des procédures de stimulation corticale chez les sujets atteints de douleur chronique.

Mots clés : modulation de la douleur, stabilité, stimulation transcrânienne par courant continu (STCC), variabilité, contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN).

A la memoire de mon Père :
- Vous étiez toujours présent.

*« Il semble que la Terre tourne, alors qu'elle ne
fait que suivre »*

Rudolf Steiner

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	ii
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xi
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE.....	12
CHAPITRE 2 - RECENSION DES ÉCRITS.....	17
2.1 Système de conduction de la douleur.....	17
2.2 Modulation de la douleur	22
2.2.1 Mécanismes facilitateurs de modulation.....	23
2.2.2 Mécanismes inhibiteurs de modulation.....	24
2.2.3 Modulation corticale.....	28
2.2.4 Rôle du cortex moteur.....	31
2.3 Stimulation transcrânienne.....	33
2.3.1 Stimulation transcrânienne par courant continu (STCC)	36
2.3.2 Considérations sur les paramètres de stimulation.....	39
2.3.3 Effet analgésique de la stimulation transcrânienne.....	41
2.4 Paradigme expérimental des CIDN.....	44
CHAPITRE 3 - OBJECTIFS DE LA THÈSE.....	49
3.1 Objectif général.....	49
3.2 Objectifs spécifiques.....	49
3.3 Hypothèses de recherche.....	49

CHAPITRE 4 - MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	51
4.1 Devis de recherche.....	51
4.1.1 Devis de recherche de l'étude 1.....	51
4.1.2 Devis de recherche de l'étude 2.....	51
4.2 Variables et instruments de mesure.....	51
4.2.1 Variables indépendantes.....	51
4.2.2 Variables dépendantes.....	52
4.2.3 Variables attributs.....	54
4.3 Procédures expérimentales.....	57
4.3.1 Test de douleur thermique.....	57
4.3.2 Test de douleur mécanique.....	58
4.3.3 Paradigme des CIDN.....	59
4.3.4 Stimulation transcrânienne à courant continu.....	60
4.4 Recrutement des participants et critères d'inclusion.....	61
4.5 Déroulement des études.....	61
4.5.1 Déroulement de l'étude 1.....	61
4.5.2 Déroulement de l'étude 2.....	63
4.6 Analyses statistiques.....	65
 CHAPITRE 5 - RÉSULTATS.....	 67
5.1 Étude 1.....	67
5.1.1 Description des sujets.....	67
5.1.2 Mesures de base.....	68
5.1.3 Efficacité du CIDN.....	70
5.1.4 Stabilité du CIDN.....	71
5.2 Étude 2.....	75
5.2.1 Description des sujets de l'étude 2.....	75
5.2.2 Mesures de base.....	76

5.2.3 Impact de la STCC sur le seuil de douleur mécanique.....	79
5.2.4 Impact de la STCC et du CPT sur la douleur thermique induite par la thermode.....	80
5.2.5 Variabilité de l'effet de la STCC sur la douleur thermique.....	82
5.2.6 Analyses exploratoires.....	83
5.2.6.1 Impact de l'intervention placebo sur l'efficacité du CIDN.....	83
5.2.7 Division des sujets selon l'efficacité du CIDN.....	85
5.2.8 Possible impact de la STCC sur la stabilité du CIDN.....	90
CHAPITRE 6 - DISCUSSION.....	92
6.1 Étude 1.....	92
6.2 Étude 2.....	96
6.2.1 Effet de la STCC sur le seuil de douleur mécanique (algomètre).....	96
6.2.2 Effet de la STCC sur la douleur thermique (thermode).....	98
6.2.2.1 Variabilité de l'effet STCC sur le seuil de douleur thermique.....	100
6.2.2.2 Facteurs influençant la variabilité de l'effet de la stimulation.....	101
6.2.2.3 Effet placebo de la STCC.....	102
6.2.3 Influence de la STCC sur l'activation du CIDN par le CPT.....	104
6.3 Forces et limites des études.....	114
CONCLUSION.....	117
REMERCIEMENTS.....	119
LISTE DE RÉFÉRENCES.....	120
ANNEXES.....	141

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 -	Caractéristiques psychologiques des participants (n=15) évaluées avant la première séance (BECK, PCS_CF, IASTA_B) et avant les quatre séances (IASTA_A, ANXIÉTÉ).....	67
Tableau 2 -	Températures, identifiées comme étant le seuil de douleur thermique (moyennes et É.T) lors du test du VAS 50 et températures capables d'induire une douleur équivalente au VAS 50 à chaque séance.....	68
Tableau 3 -	Moyenne de l' intensité de la douleur (n=15) mesurée sur une ÉVA pendant le CPT (2min). $p > 0.05$ lorsqu'on compare les valeurs entre les jours 1, 2, 3, et 4 (ANOVA à mesures répétées).....	70
Tableau 4 -	Moyenne de l'aspect désagréable de la douleur (n=15) mesurée sur une ÉVA pendant le CPT (2 minutes). $p > 0.05$ lorsque l'on compare les valeurs entre les jours 1, 2, 3, et 4 (ANOVA à mesures répétées).	70
Tableau 5-	Différences (deltas VAS) entre l'intensité de la douleur (moyenne et É.T.) d'avant et après le CPT, évaluées pendant les 2 minutes des tests de la thermode, montrant l'effet inhibiteur (CIDN) à différents temps de mesures et de jours d'évaluation. (n=15)	71
Tableau 6 -	Stabilité du CIDN (inhibition en VAS) entre différents intervalles aux différents temps d'évaluation exprimés en CCI (95% IC).....	73
Tableau 7 -	Stabilité du CIDN (inhibition en %) entre différents intervalles aux différents temps d'évaluation exprimés en CCI (95% IC).....	74
Tableau 8 -	Caractéristiques psychologiques des participants à l'étude 2.....	76
Tableau 9 -	Mesures de base (température du VAS 50, douleur thermique et seuil de douleur mécanique) à chaque séance avant l'intervention (STCC) lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode (ANOVA). $p > 0.05$	77
Tableau 10 -	Moyenne d'intensité et d'aspect désagréable (n=23) de la sensation tactile (VAS) pendant la STCC lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode (ANOVA). $p > 0,05$...	78
Tableau 11 -	Moyenne d'intensité et d'aspect désagréable de la douleur (VAS) pendant le CPT (n=23) lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode. $p > 0,05$	79
Tableau 12 -	Seuil de douleur mécanique (lb) avant et après l'intervention (moyenne, É.T pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23))	79

Tableau 13 -	Moyennes de douleur (É.T, SEM) avant et après l'intervention pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23).	81
Tableau 14 -	Changements moyens de la douleur (VAS et pourcentage) lors du test de la thermode pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23).	82
Tableau 15 -	Direction du changement de la douleur thermique en fonction du paramètre de stimulation chez les 23 sujets soumis aux procédures de STCC.....	83
Tableau 16 -	Données de base, effet de la stimulation (sur le seuil de douleur mécanique et sur la douleur thermique) et efficacité du CIDN lors de la séance placebo caractérisant la différence entre les deux groupes.	86
Tableau 17 -	Intensité et aspect désagréable de la douleur ressentie pendant le CPT. Comparaison entre les deux groupes au cours des jours de STCC placebo, cathodique et anodique.....	87
Tableau 18 -	Caractéristiques psychométriques des participants selon le groupe d'efficacité du CIDN.	88
Tableau 19 -	Caractéristiques psychométriques des participants selon le groupe d'efficacité du CIDN (classification par paramètres de STCC).....	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1 -	Schéma expérimental d'une séance. Les 4 séances ont été réalisées à la même période de la journée, avec un intervalle d'un jour, une semaine, 20 jours et 30 jours entre les séances.....	63
Figure 2 -	Schéma expérimental d'une séance (placebo, cathode ou anode). L'expérimentation a été réalisée à la même période de la journée, avec un intervalle d'une semaine entre les séances. Une des 3 procédures de STCC a été attribuée par randomisation chaque jour d'expérimentation aux 23 sujets.....	65
Figure 3 -	Les moyennes de douleur avant le CPT pour chacune des 4 séances. (n=15).....	69
Figure 4 -	Représentation du CIDN (n = 23) en VAS et en pourcentage. Il est possible de voir les sujets dont le CIDN n'a pas été activé lors de la séance placebo.....	84
Figure 5 -	Distribution des sujets selon le niveau d'inhibition (CIDN > 10 et CIDN < 10) post STCC.....	85

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCA : Cortex cingulaire antérieur
 CIDN : Contrôle inhibiteurs diffus nociceptif
 CPM : *Conditioned pain modulation*
 CPT : Cold pressor test
 CCI : Coefficients de corrélations intra-classe
 CoVAS : *Computerized visual analog scale*
 DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral
 EEG : Électroencéphalographie
 ÉVA : Échelles visuelles analogiques
 GABA: Acide γ -aminobutyrique
 Hz : Hertz
 IASP : *International Association for the Study of Pain*
 IC : Intervalle de confiance
 IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
 Lb : Livres
 LTP : Potentialisation à long terme
 LTD : Dépression à long terme
 mA : Milliampère
 M1 : Cortex moteur
 MCS : Stimulation corticale motrice
 NMDA : N-méthyl-D-aspartate
 MEP : Potentiel évoqué moteur
 PES : Potentiel évoqué somesthésique
 SC : Stimulus conditionnant
 ST : Stimulus test
 SNC : Système Nerveux Central
 STCC : Stimulation Transcrânienne à Courant Continu
 SGPA : Substance Grise PériAqueducal
 S1 : Cortex somatosensoriel primaire
 S2 : Cortex somatosensoriel secondaire
 TMS : Stimulation magnétique transcrânienne
 VAS 50 : Température qui correspond à une douleur d'intensité 50
 VPL : Noyaux ventro-postéro latéraux du thalamus
 VPM : Noyaux ventro-postéro médians du thalamus
 rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

CHAPITRE 1

INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE

La douleur correspond initialement à un signal d'alarme indiquant un danger qui prévient des lésions futures. Elle indique également l'existence d'une altération structurelle dans l'organisme, de dommages tissulaires ou nerveux, qui peuvent résulter de diverses pathologies sous-jacentes. La définition proposée par l'*International Association for the Study of Pain – IASP* est celle d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite en des termes évoquant de telles lésions (Merskey, 1986). Par contre, il est difficile d'établir un lien entre le processus neurophysiologique (composante sensori-discriminative), la souffrance (composante affective-émotionnelle) et l'expérience douloureuse (composante cognitive-comportementale). La douleur est considérée comme étant un phénomène complexe de nature multidimensionnelle (Melzack, 1999), dont le ressenti et l'interprétation sont propres à chacun. Son traitement demande souvent des approches complémentaires et pharmacologiques.

La douleur peut durer longtemps, même après la guérison de la cause principale originelle ou sans aucun signe réel de lésion, affectant la personnalité de l'individu souffrant et son mode de vie. On parlera dans ces cas de douleur chronique. Identifiée comme étant un problème de santé publique, la douleur chronique est une des affections les plus invalidantes et coûteuses en Amérique du Nord, en Europe et en Australie (Harstall et Ospina, 2003). La douleur chronique, qui dure au-delà de 3 à 6 mois, affecte près de 20% de la population (Breivik *et al.*, 2006; Reid *et al.*, 2011). Au Canada, elle toucherait entre 18 et 29% de la population. On estime que cette prévalence augmente avec le vieillissement (Veillette *et al.*, 2005).

La perception de la douleur implique plusieurs structures du système nerveux, du niveau périphérique au niveau central, et ne peut pas être associée au dysfonctionnement d'une seule région spécifique du cerveau. Il est maintenant devenu évident que sa perception est un équilibre dynamique entre différents mécanismes qui modulent le message nociceptif provenant de la périphérie (Le Bars, 2002; Ossipov, 2012). Parmi les mécanismes neurophysiologiques de modulation de la douleur, nous

avons notamment les mécanismes facilitateurs et inhibiteurs du signal nociceptif, qui ont lieu à plusieurs niveaux du SNC : spinal, supraspinal et cortical. À titre pédagogique, nous décrivons ces mécanismes de façon indépendante (voir chapitre Recension des écrits). Cependant, leur interaction est bien décrite dans la littérature (Le Bars et Willer, 2008).

Les afférences nociceptives en provenance du SNC (moelle épinière, tronc cérébral et thalamus) établissent des liens, directs et indirects, avec des régions cérébrales comme le système limbique et le cortex frontal. L'activité de ces régions, associées étroitement à la mémoire et aux émotions, peut affecter les mécanismes de contrôle et ainsi faciliter ou inhiber la douleur. Une étude de notre laboratoire, menée par Goffaux *et al.* (2007), montre, par exemple, l'influence qu'ont les attentes d'hyperalgésie/d'analgésie (niveau cortical) sur l'activation des mécanismes (d'excitation/d'inhibition) de la douleur au niveau spinal (réflexes nociceptifs - RIII) et supraspinal (potentiels évoqués somesthésiques - PES). Entre autres, les facteurs sous-jacents d'ordres psychologique (Flor et Hermann, 2004) et cognitif (Rudy *et al.*, 1988) comme l'anxiété, les attentes négatives, les suggestions, la pensée catastrophique, la dépression et l'effet nocebo, peuvent augmenter la perception de la douleur.

Certaines études montrent que des méthodes récentes, non-pharmacologiques et non-invasives, de neuromodulation ou neurostimulation peuvent influencer le niveau d'excitabilité corticale et donc jouer un rôle sur la sensation douloureuse. Ainsi, en tant que thérapie complémentaire, différentes techniques de stimulation (Lefaucheur, 2009), dont celle du cortex moteur, sont proposées par les scientifiques. Parmi les techniques étudiées, la stimulation transcrânienne par courant continu (STCC) montre des résultats intéressants lors d'études cliniques et expérimentales sur la sensation douloureuse. En fait, différentes conditions chroniques, telles que la fibromyalgie, la douleur pelvienne et les douleurs neuropathiques (Fagerlund *et al.*, 2015; DaSilva *et al.*, 2012; Fenton *et al.*, 2009; Fregni *et al.*, 2006a) ont été soulagées par des séances de STCC anodique. Cependant, les données ne permettent pas de conclure avec certitude à son effet analgésique (Vaseghi *et al.*, 2014; O'Connell *et al.*, 2014), aussi bien dans un contexte de douleur expérimentale que clinique. Ces données, relativement nouvelles, suggèrent un potentiel thérapeutique pour traiter la douleur, mais exigent de mieux comprendre ses

mécanismes pour supporter son application dans la pratique clinique.

En effet, même les études expérimentales qui explorent différents paramètres de stimulation (par exemple l'anode ou la cathode) sur le cortex moteur présentent des résultats contradictoires sur l'effet analgésique de cette technique (Boggio *et al.*, 2008; Bockard *et al.*, 2012). Le seuil de détection (sensibilité à une stimulation non-douloureuse), le seuil de douleur et le niveau de douleur (à une stimulation supra seuil de douleur) ne sont pas influencés de façon similaire.

En fait, la plupart des études cliniques évaluent l'influence de la STCC sur l'intensité de la douleur clinique. Cependant, si la douleur est induite expérimentalement, le seuil de perception à un stimulus douloureux est la variable la plus étudiée. Selon Marchand (2009), le seuil de douleur semble être moins sensible aux approches analgésiques et davantage relié à la discrimination de l'aspect nociceptif qu'à l'aspect cognitif-comportemental. En bref, il y a encore une lacune pour décrire l'effet de la STCC sur les différents stimuli expérimentaux de façon plus concluante. Il est également important de considérer l'effet analgésique de la STCC en présence d'un stimulus nociceptif de longue durée, tel qu'un stimulus douloureux continu, soit un stimulus plus représentatif de la douleur clinique (Granot *et al.*, 2006) et pas simplement un stimulus ponctuel, comme un seuil de sensibilité ou de douleur.

En outre, les mécanismes d'actions de la STCC demeurent à ce jour mal compris. Par exemple, des mécanismes endogènes semblent exercer des contrôles physiologiques pour le maintien d'un niveau d'excitabilité acceptable, ce qui vient contribuer à une relation non linéaire entre les paramètres de stimulation (polarité, intensité, durée) et l'effet sur l'excitabilité corticale, lors des études expérimentales (Batsikadze *et al.*, 2013). Au niveau clinique, un des mécanismes sous-jacents souvent pris en compte pour expliquer l'effet analgésique de cette technique, lors de la stimulation du cortex moteur, est un possible effet indirect dû à la modulation de l'activité corticale et sous-corticale sur l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants.

Selon Lefaucheur *et al.* (2006), la stimulation corticale peut produire un recrutement de fibres nerveuses localisées au niveau du cortex moteur, qui se projettent

vers des structures éloignées, impliquées dans l'intégration et la modulation des afférences nociceptives. Le thalamus pourrait constituer une de ces régions puisque certaines études montrent que les techniques de stimulation transcrânienne étaient capables d'exercer des influences sur l'activité des noyaux thalamiques et même sous-thalamiques (Strafella *et al.*, 2004; Lang *et al.*, 2005). Selon Garcia-Larrea et collaborateurs (1997), l'activation des noyaux thalamiques pourrait influencer plusieurs régions, incluant le gyrus cingulé antérieur, la substance grise périaqueducale (SGPA) et la moelle épinière, permettant ainsi de diminuer l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur.

D'autre part, un mécanisme de modulation descendant de la douleur situé au niveau du tronc cérébral (SGPA), le contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN), est capable d'inhiber le message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière de façon multi-segmentaire (Le Bars *et al.*, 1991). Ce mécanisme nous intéresse et peut être exploré en laboratoire. Pourrait-il être influencé par la STCC ? Dans l'affirmative, est-ce que cette influence pourrait expliquer l'effet analgésique de la STCC ?

Par ailleurs, l'impact de la polarité de l'électrode active, anodique ou cathodique, lors de la stimulation du cortex moteur sur l'activation de ces mécanismes d'inhibition, continue à être méconnu dans la littérature. La seule étude (Reidler *et al.*, 2012) qui a été menée jusqu'à maintenant a observé un effet inhibiteur synergique entre la stimulation corticale motrice et le CIDN. Néanmoins, quelques points restent à être élucidés : 1) dans cette étude, on a utilisé des stimuli phasiques (seuil de douleur) pour vérifier l'effet de la STCC; 2) l'effet de la stimulation sur la douleur induite par le stimulus conditionnant (l'eau froide) n'a pas été contrôlé; 3) l'étude vérifie l'effet de la stimulation anodique sans prendre en considération l'effet de la cathodique ; 4) le CIDN a été induit deux fois pendant une courte période de la journée (avant et après la STCC) et sa stabilité dans une même journée, selon le paradigme utilisé, n'a pas été vérifiée.

Nous proposons donc une étude dans laquelle nous contrôlons ces paramètres, ce qui nous permettra d'explorer l'influence d'une pré-période de stimulation du cortex moteur par la STCC sur l'activation du CIDN.

Un paradigme expérimental (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008) pour mesurer l'effet du CIDN a déjà été utilisé avec succès dans plusieurs autres projets de notre laboratoire : un changement dans la douleur ressentie suite à une stimulation tonique à l'aide d'une thermode (test de 2 minutes), avant et après l'immersion du bras dans l'eau froide (*Cold Pressor Test*), permet de mesurer l'effet analgésique du CIDN. Par contre, il faut considérer que pour pouvoir utiliser cette méthodologie avec certitude, sa variabilité inter-séances doit être mesurée. Notre principal objectif de recherche étant de vérifier l'effet d'une intervention thérapeutique (la STCC) sur cette réponse physiologique, il faut initialement nous assurer que le paradigme expérimental du CIDN soit stable dans le temps. De plus, la méthode doit permettre le contrôle de différentes dimensions associées à cette réponse, telles que l'intensité et la durée. Ainsi, dans un premier temps (étude 1), nous avons évalué la stabilité temporelle de la réponse inhibitrice induite par le paradigme expérimental proposé par Tousignant-Laflamme *et al.*, (2008). Deuxièmement, un essai croisé randomisé a été utilisé pour vérifier l'effet de la STCC (anodique, cathodique et placebo) sur des douleurs expérimentales et sur la réponse inhibitrice activée par le paradigme du CIDN (étude 2).

À notre connaissance, les mécanismes d'action de la STCC restent encore incertains. D'autres études sont nécessaires afin d'explorer l'effet de la STCC sur une douleur expérimentale tonique et son influence sur l'activation de mécanismes inhibiteurs, dont le CIDN.

Au début de la présente thèse, une recension des écrits scientifiques, chapitre 2, situe la problématique et amène à la formulation des objectifs qui seront exposés au chapitre 3. Au chapitre 4, nous parlerons des méthodes retenues pour atteindre les objectifs. Au chapitre 5, les résultats seront décrits en deux parties (1^{ère} partie – projet sur la stabilité du CIDN; 2^{ème} partie - influence de la STCC sur la réponse modulatrice et sur la douleur expérimentale). Le chapitre 6 présente la discussion des résultats obtenus et comprend les points forts et les points faibles de l'étude, ainsi que les conclusions.

CHAPITRE 2

RECENSION DES ÉCRITS

Cette recension des écrits comporte quatre sections. La première résume les informations pertinentes sur les systèmes de transmission, de modulation et de perception de la douleur. Par la suite, les mécanismes de contrôle du message nociceptif, le rôle modulateur du cortex et plus spécifiquement le rôle du cortex moteur seront abordés. Ensuite, la stimulation du cortex moteur sera décrite en termes d'approche thérapeutique, plus particulièrement la stimulation transcrânienne par courant direct (STCC) et son potentiel analgésique. Finalement, le paradigme du CIDN sera présenté.

2.1 Système de conduction de la douleur

René Descartes (1664) a apporté un contexte mécanistique à la compréhension de la sensation douloureuse à une époque où le système nerveux n'était pas bien connu. Une voie directe reliant la peau au cerveau a été présentée comme étant le système de conduction de la douleur (Melzack, 1993). La douleur informerait le système nerveux central d'un dommage tissulaire, qui commanderait alors une réaction protectrice de l'organisme : la douleur constituait un « signal d'alarme ». Cette conception a été accueillie et respectée en tant que telle jusqu'au XIX^{ème} siècle.

En 1826, Johannes Peter Müller formule la loi des énergies nerveuses spécifiques : considérant que, indépendamment de la façon dont un système sensoriel était stimulé, la sensation résultante serait toujours du type approprié à ce système, la nature du stimulus à l'origine de la sensation n'était pas prise en compte par cette théorie (Norrzell, 1999). L'idée selon laquelle la douleur utilise ses propres récepteurs et des nerfs périphériques spécifiques a été formulée une dizaine d'années plus tard par Max von Frey (1852-1932). Ainsi, en 1894, Von Frey étudie la structure fine de la peau et met en évidence la théorie de la spécificité des sensations. Pour lui, c'est le type de terminaison nerveuse qui déterminerait la nature et la qualité de la sensation perçue. Cette théorie présente la douleur comme une qualité indépendante, à côté du froid, du chaud et du toucher. Un peu plus tard, Goldscheider, en 1898, considère la douleur comme le résultat de l'intensité et de la fréquence de la stimulation des récepteurs

périphériques, indépendamment de la modalité de stimulus utilisée (Norrzell, 1999).

Finalement, en 1906, Sherrington décrit comme « stimulus nociceptif » le stimulus capable de produire une lésion tissulaire ou qui porte atteinte à l'intégrité de l'organisme (Moayedi et Davis, 2013).

Aujourd'hui, on considère que différents récepteurs transmettant l'information nociceptive (nocicepteurs) se trouvent au niveau de la peau, du muscle, des viscères et des articulations. Les nocicepteurs sont considérés comme étant des récepteurs répondant à des stimulations de forte intensité, potentiellement lésionnels et essentiellement représentés par des terminaisons nerveuses libres primaires (Meulders et Boisacq-Shepens, 1977). Différents nocicepteurs contribuent alors à des modalités nociceptives distinctes (Abrahamsen *et al.*, 2008; Cavanaugh *et al.*, 2009). Par exemple, les mécano-nocicepteurs associés aux fibres A δ , et les nocicepteurs polymodaux, associés aux fibres C. Ces derniers peuvent être activés par des stimulations intenses, thermiques, mécaniques ou chimiques.

Les nocicepteurs, lorsqu'ils sont excités par un stimulus suffisamment intense (ou par un stimulus qui deviendrait nociceptif s'il se prolongeait), mécanique, chimique ou thermique, convertissent ces énergies en signal électrique (la transduction), initiant le phénomène de la douleur à travers les fibres nerveuses (Marchand, 2009). De plus, un récepteur doit posséder deux caractéristiques essentielles pour être qualifié de nociceptif : une capacité de réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus et un seuil de réponse plus élevé que les simples thermorécepteurs et mécanorécepteurs (Le Bars et Willer, 2004).

Quelques années plus tard, on a compris que le message nociceptif n'était pas transmis de façon linéaire comme l'avait proposé Descartes. En différentes étapes, on a identifié des mécanismes d'amplification, mais également des freins physiologiques au message nociceptif. Le résultat de ce bilan produit un message qui arrive au cerveau où il est interprété comme une douleur (Navez *et al.*, 2004).

Effectivement, avant d'être transmises vers les centres supérieurs, les afférences nociceptives (le premier neurone afférent) établissent un contact synaptique au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (avec le second neurone de projection dans la

moelle), puis sont projetées vers les centres supraspinaux. Au niveau médullaire, des interneurons excitateurs et inhibiteurs participent à la modulation des messages nociceptifs. Les interneurons relaient l'information vers des neurones de projection, vers d'autres interneurons ou vers des neurones moteurs susceptibles de provoquer une réponse réflexe spinale, et participent alors au contrôle du message nociceptif (Millan, 1999).

Par des études anatomiques chez l'homme, on sait que les informations nociceptives croisent la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure, après avoir été relayées par les neurones de la corne dorsale pour emprunter les voies ascendantes antérolatérales (Marchand, 2009). Les informations nociceptives sont alors véhiculées par deux faisceaux principaux, un latéral et l'autre médian, vers une multitude de structures cérébrales :

- D'une part, les afférences qui proviennent principalement des lames I, IV –VI de la corne postérieure de la moelle spinale sont transportées par le faisceau latéral, formé par la voie de projection controlatérale (spinothalamique), réalisant des contacts synaptiques dans le complexe ventro-postérieur du thalamus (les noyaux ventro-postéro latéraux (VPL) et ventro-postéro médians (VPM)). Ensuite, elles sont projetées vers l'aire somatosensorielle primaire (S1) et l'aire somatosensorielle secondaire (S2). L'organisation somatotopique des noyaux thalamiques VPL et VPM, ainsi que l'organisation de S1, suggère que ce réseau neuronal interviendrait dans l'interprétation des dimensions sensorielles telles que la qualité, l'intensité, la localisation et la durée de la douleur (Willis, 1985). Des lésions de S1 et S2 produisent une perte de la capacité à identifier la localisation et l'intensité de stimulations nociceptives (Casey, 2000),

- D'autre part, les afférences dont la majorité proviennent des lames profondes VII et VIII et qui sont transportées par le faisceau médian, la voie spinoréticulaire (ou spinothalamique médiane), établissent des contacts synaptiques dans le tronc cérébral et dans les noyaux médians du thalamus. Elles sont ensuite projetées vers des structures du système limbique, telles que l'insula et le cortex cingulaire antérieur (Hodge et Apkarian, 1990). Cette voie est la base des dimensions affectives, des qualités émotionnelles, des dimensions cognitives et comportementales associées à la douleur (c.-à-d. que ce sont

des aspect désagréables) (Willis, 1985). Contrairement à la voie spinothalamique, la voie spinoréticulaire possède de vastes champs récepteurs qui couvrent, quelquefois, l'ensemble du corps (Marchand, 2009).

Récemment, les techniques non-invasives d'imagerie cérébrale et d'électroencéphalographie ont permis de mieux comprendre la représentation cérébrale de ce message douloureux sur plusieurs structures corticales et sous-corticales (Peyron *et al.*, 2002). Ces techniques, associées à l'utilisation de différentes méthodes de stimulation nociceptive (chimique, thermique, électrique, mécanique) ont permis d'observer que, lors d'une stimulation, différents *patterns* d'activation sont produits au niveau cortical, possiblement en raison du genre de récepteur et de fibres nerveuses afférentes.

Initialement, il faut considérer que différents types de récepteurs et de fibres afférentes semblent être associés à des voies distinctes de projections et de structures neurales d'intégration :

- Les fibres myélinisées du groupe A δ de type mécanique (conduction rapide à environ 15m/sec) et les fibres myélinisées du groupe A δ de type mécano-thermique (conduction rapide à environ 25m/sec) ont majoritairement des seuils d'excitation élevés, un fort taux de réponse aux stimulations et une meilleure capacité à discriminer l'information que les fibres C. Les récepteurs de type A δ sont sensibles aux stimuli mécaniques à seuil élevé (A δ type I) et/ou thermiques (A δ type II) et chimiques (Treede, Meyer, Raja, & Campbell, 1995). Ces fibres A δ possèdent un seuil d'excitabilité variant entre 45 et 53°C (Millan, 1999); elles sont responsables de la première sensation de douleur-rapide et conduisent le stimulus principalement par la voie latérale. Elles sont aussi activées par le froid intense (-15°C) et répondent également, une fois sensibilisées, à des stimuli mécaniques non nociceptifs.

- Les fibres non-myélinisées du groupe C (conduction lente à moins de 2m/sec), majoritairement polymodales, sont responsables de la sensation de brûlure lors de stimulations nociceptives d'origine thermique, mécanique ou chimique. Leur activation est en forte corrélation avec le jugement de la douleur chez l'humain (LaMotte et Campbell, 1978), jouant un rôle important dans la détection des stimuli nociceptifs. Ces

fibres possèdent un seuil d'excitabilité variant entre 39 et 41°C et une réponse sensible aux phénomènes de sensibilisation et de fatigue (LaMotte et Campbell, 1978; Slugg, Meyer, & Campbell, 2000). Ces fibres sont responsables de la sensation plus tardive de douleur-lente et sont principalement conduites par la voie médiale.

Les fibres A β sont des mécano-récepteurs à seuil de réponse très bas, non nociceptives, dont la stimulation n'occasionne pas de douleur. Cependant, leur blocage, lors de la stimulation des fibres A δ et C, entraîne une douleur plus intense. Ces observations laissent supposer qu'elles jouent un rôle dans l'inhibition du message nociceptif (Price, 1988).

Plusieurs études d'imagerie cérébrale identifient de façon consistante les aires activées lorsque quelqu'un ressent une douleur (Casey *et al.*, 1994; Peyron *et al.*, 2000; Apkarian *et al.*, 2005). Les études chez les sujets sains ont initialement permis d'identifier des régions activées en fonction des paramètres physiques du stimulus nociceptif (intensité, localisation) ainsi que des régions activées en fonction des aspects subjectifs, émotionnels de la perception de la douleur (caractère aversif, aspect désagréable).

Dans certaines régions cérébrales, qui sont le point d'arrivée de la voie latérale (thalamus, cortex cingulaire antérieur, insula, SI, et SII), l'activation est liée à la composante sensorielle, soit l'intensité de la douleur ressentie. On note des évidences selon lesquelles le cortex insulaire postérieur (CIP), comme partie de la voie latérale de conduction de la douleur, en conjonction avec les cortex somatosensoriels primaire et secondaire, codifie la douleur par rapport à l'intensité, la latéralité et la somatotopie. Le cortex insulaire antérieur (CIA) ainsi que le cortex cingulaire antérieur (CCA) joueraient un rôle dans le processus affectif et d'apprentissage (Tracey, 2005).

L'enregistrement du flux sanguin cérébral (tomographie par émission de positrons – TEP), en réponse à une stimulation nociceptive, permet d'observer que les stimuli thermiques semblent activer préférentiellement le système de projection médian tandis que la douleur mécanique et la douleur électrique semblent activer, de préférence, les systèmes latéraux de projection (Maihöfner *et al.*, 2006).

Cependant, chez les sujets sains, la sensibilisation centrale par stimulation

thermique (sommation temporelle de fibres C) a été associée à l'activation du thalamus, S1, S2, l'insula antérieure et postérieure, le cortex cingulaire antérieur, et les aires motrices supplémentaires (Staud *et al.*, 2007). D'autre part, lors d'une situation d'hyperalgésie mécanique, une sensation désagréable plus intense (Maihöfner *et al.*, 2005) produit une plus grande activation de l'insula antérieure, du cortex médial préfrontal et du cortex cingulaire antérieur, soit les structures liées aux dimensions émotionnelle et affective associées à la douleur.

Différentes études ont identifié des zones corticales dont l'amplitude de la réponse est fortement corrélée avec la perception de la douleur et qui ont été associées à différentes dimensions de la sensation de la douleur (Apkarian *et al.*, 2005; Duerden et Albanese, 2013; Peyron *et al.*, 2000). Les composantes sensori-discriminatives responsables de la localisation, la perception de l'intensité et de la durée d'un stimulus nociceptif ont été associées à l'activité des cortex somato-sensoriels primaire et secondaire et de l'insula ; l'activité du cortex cingulaire antérieur est associée à l'aspect désagréable ainsi qu'à l'inconfort associé à la douleur et à la réponse d'évitement. L'activité du cortex préfrontal est associée à des fonctions impliquant souvent l'attention, mais aussi l'apprentissage des sensations nociceptives, et donc, le développement d'un affect négatif associé à ces situations. Le cortex pré-moteur serait pour sa part lié aux comportements adoptés face à la douleur.

Les aires sensorielles (S1) et motrices (M1) primaires présentent des neurones répondant aussi bien aux mouvements qu'à des stimulations cutanées : un stimulus nociceptif froid ou chaud peut donc activer le cortex moteur (Casey *et al.*, 1996, 2001). Une augmentation du flux sanguin cérébral en M1/S1, résultant d'un stimulus nociceptif intramusculaire, a été observée par Svensson *et al.* (1997). De plus, en utilisant la mesure du potentiel évoque moteur (MEP), Farina *et al.* (2001) et Le Pera *et al.* (2001) rapportent que M1 a été inhibé par une douleur expérimentale cutanée tonique ou musculaire.

2.2 Modulation de la douleur

Suite à une stimulation nociceptive et dès le niveau périphérique, une libération de substances chimiques (telles que le glutamate, la substance P, la bradykinine, le

potassium, les prostaglandines, l'acétylcholine...) exerce un rôle « pro nociceptif », suivi d'une réaction protectrice par la libération d'endorphines endogènes (Eschalié *et al.*, 2000). Des réactions endogènes comme celles-ci, à la fois excitatrices et inhibitrices, vont être déclenchées par différents systèmes tout le long du trajet d'un message nociceptif et ce, dès le premier relais spinal. On considère qu'il est fondamental pour l'organisme d'être informé de la présence d'un stimulus nociceptif et aussi d'avoir des réactions physiologiques de protection pour assurer son intégrité. Ces réactions inhibitrices devraient agir comme un frein sur la transmission des stimuli nociceptifs vers les structures supraspinales.

Plusieurs structures du système nerveux, du niveau périphérique au système nerveux central, sont impliquées dans la perception et la modulation de la douleur. Il est maintenant devenu évident que la perception de la douleur est un équilibre dynamique entre des mécanismes d'inhibition ou de facilitation qui modulent le message nociceptif provenant de la périphérie (Le Bars, 2002; Fields *et al.*, 2006) et que la douleur ne peut pas être associée au dysfonctionnement d'une seule région spécifique du cerveau. La douleur peut donc résulter d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition, soit par excès de stimulation, soit par défaut des contrôles inhibiteurs. De fait, c'est l'équilibre final des mécanismes de modulation qui caractérisera la douleur ressentie.

Du point de vue des mécanismes neurophysiologiques de modulation, nous trouvons des mécanismes facilitateurs et inhibiteurs dès le premier relais au niveau spinal. Ces mécanismes seront décrits ici selon le niveau d'action spinale et supraspinale, en prenant en compte leur rôle facilitateur (2.2.1) ou inhibiteur (2.2.2), et, séparément, nous aborderons la modulation au niveau cortical (2.2.3), et plus particulièrement le rôle du cortex moteur (2.2.4).

2.2.1 Mécanismes facilitateurs de modulation

Parmi les mécanismes facilitateurs, nous trouvons, au niveau spinal, le phénomène de *wind up* décrit initialement par Mendell et Wall (1965) et qui correspond à une augmentation de l'activité des fibres C lors d'une stimulation soutenue ou répétée. Un stimulus douloureux et répétitif active des mécanismes neuronaux et biologiques (canaux ioniques, seconds messagers, expression génique) qui résultent en une

augmentation de la réponse aux stimuli nociceptifs. Cette amplification de la réponse est normalement passagère, mais elle peut induire une sensibilisation spinale qui persistera après la fin de la stimulation périphérique et caractérise ainsi une dysfonction.

Un autre mécanisme de sensibilisation spinale décrite par Woolf (1983) peut être définie comme une dysfonction, caractérisée par une augmentation de l'excitabilité membranaire et l'efficacité synaptique, provoquant des décharges spontanées des neurones des cornes postérieures de la moelle, un élargissement des champs récepteurs et une augmentation des réponses provoquées par la stimulation des fibres de petit calibre (hyperalgésie) et de gros calibre (allodynie). Cette modification des réponses sensorielles est une forme de plasticité synaptique en réponse à l'activation de récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par la libération soutenue de glutamate lors d'une activité nociceptive intense, une inflammation ou une lésion neurale (Marchand, 2010).

Les récepteurs NMDA présynaptiques, localisés sur les terminaisons des fibres C, facilitent et prolongent la transmission du message nociceptif par la libération de substance P et de glutamate.

Un mécanisme au sein du tronc cérébral (au niveau supraspinal) a été décrit par Fields et ses collaborateurs (1999). Ce mécanisme modulateur implique l'amplification de la réponse nociceptive par l'activation de cellules « ON » et de l'inhibition de cellules « OFF ». On considère que les cellules OFF exercent une inhibition de la nociception des voies descendantes, car une augmentation de leur activité résulte en une inhibition de la transmission du message nociceptif (Fields et Basbaum, 1999). D'autre part, les cellules ON semblent faciliter les mécanismes nociceptifs au niveau de la corne dorsale de la moelle quand elles sont actives. Fields *et al.* (1991) ont énoncé que la substance grise périaqueducule exciterait les cellules OFF et inhiberait les cellules ON dans la médulla rostro-ventrale, modulant ainsi le message de la douleur.

En contrepartie, des mécanismes inhibiteurs de modulation aux niveaux spinal et supraspinal participent à la modulation de la douleur.

2.2.2 Mécanismes inhibiteurs de modulation

Parmi les mécanismes inhibiteurs, Melzack et Wall (1965) ont mis en évidence

le premier système modulateur au niveau central, considérant la corne postérieure de la moelle épinière comme étant un endroit clé de l'intégration du message nociceptif. Avec la théorie «du portillon» de la douleur (*gate-control theory*), ils ont suggéré que l'information nociceptive ne circulait pas de façon linéaire. En effet, non seulement la conduction, mais également l'intégration d'un message nociceptif et sa modulation, commencent à être considérées en tant que processus dynamique capable d'amplifier et de réduire le signal nociceptif dans son parcours de la périphérie vers le cortex. En fait, la corne dorsale de la moelle épinière est constituée d'interneurons formant un vaste réseau intrinsèque excitateur/inhibiteur de neurones propriospinaux permettant la communication entre les segments de la moelle et des neurones de projection dont les axones vont décussar pour innover des cibles supraspinales telles que le thalamus, la substance grise périaqueducale (SPGA), la région parabrachiale de la protubérance et la formation réticulée (Craig, 2003).

Ce que Melzack et Wall décrivent au niveau spinal, c'est l'existence d'un système spécifique de modulation de l'information nociceptive. Ils proposent, entre autres, que le «portillon» spinal serait influencé par l'activité des fibres de gros diamètre ($A\beta$) et des fibres de petit diamètre ($A\delta$, C) : l'activité des fibres $A\delta$ et C faciliterait la transmission, alors que l'activité des fibres $A\beta$ exercerait une inhibition post-synaptique sur les neurones de projection. Les afférences sensorielles ($A\beta$) vont exciter les interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse et réduire l'intensité du signal nociceptif, transmis par les neurones de projection de la couche V vers les centres supérieurs (Melzack et Wall, 1965). Si, lors d'une stimulation, les influx nerveux des fibres $A\beta$ dépassent en nombre les influx qui sont acheminés par les fibres nociceptives ($A\delta$, C), le portillon est fermé par ces interneurons inhibiteurs, ce qui produit une réduction de la douleur de façon localisée, spécifique au dermatome stimulé. Ce système montre le rôle actif de la moelle épinière, qui module l'activité nociceptive en provenance de la périphérie, dès son entrée dans la corne dorsale.

L'excitabilité de la moelle spinale, outre le fait qu'elle soit modulée localement (*gate control*), est influencée par des mécanismes inhibiteurs descendants provenant de centres supérieurs. Parmi les régions impliquées dans la modulation de la douleur au niveau supraspinal, nous pouvons citer le tronc cérébral, le thalamus et les aires

corticales (ces dernières seront abordées séparément dans la section 2.2.3) :

Tronc cérébral - En 1969, Reynolds, à son tour, rapporte que des influences supraspinales sont aussi en mesure de moduler la douleur : la stimulation électrique de régions spécifiques du tronc cérébral (la SGPA) chez le rat a produit une analgésie sans compromettre d'autres qualités sensorielles. En 1977, Hosobuchi et collaborateurs ont reproduit ces résultats chez l'homme en stimulant directement les neurones de la SGPA.

L'observation selon laquelle la SGPA pourrait exercer une activité inhibitrice ou modulatrice de la douleur, a déclenché l'intérêt des recherches qui ont permis d'explorer d'autres structures du tronc cérébral. Parmi ces structures, nous retrouvons la région rostrale de la partie ventromédiale du bulbe rachidien (rostromedullary - RVM), le noyau raphé magnus (NRM), l'aire parabrachiale et le locus coeruleus qui provoquent de l'analgésie suite à une stimulation (Gebhart, 1983; Yaksh et Hammond, 1982).

Il a été démontré que les neurones du noyau du raphé magnus et nucleus reticularis gigantocellularis dans la médulla ventromédiane rostrale (RVM) se projettent vers les cornes dorsales de la moelle, permettant ainsi d'influencer le influx nociceptifs et l'expérience de la douleur (Fields *et al.*, 2006). La SGPA a pour sa part peu de projections directes sur la corne dorsale, mais transmet les influx nociceptifs à la RVM, laquelle a des projections directes sur la corne dorsale et est capable de moduler leur activité par des voies descendentes directes (Cameron *et al.*, 1995).

Ces mécanismes descendant viennent inhiber la transmission nociceptive spinale et comprennent plusieurs régions du tronc cérébral dont la SGPA, le noyau parabrachial, le locus coeruleus, le noyau raphé magnus, le noyau paragigantocellulaire et le noyau gigantocellulaire (Fields et Basbaum, 1999). Ils exercent une influence sur la corne dorsale de la moelle qui est donc un site de convergence de mécanismes de modulation.

Par la suite, des travaux menés sur la région caudale du bulbe, ont démontré que ce sont principalement les neurones situés à ce niveau qui jouent un rôle sélectif dans le traitement de l'information nociceptive. Ce sont d'ailleurs les neurones des couches plus profondes (V-VII) de la corne dorsale qui se projetaient principalement dans la partie dorsale du SRD. Deux importantes caractéristiques de ces neurones ont été décrites: ils

ne reponaient pas qu'à des stimuli des fibres nociceptives (A delta et C), sur toutes les parties du corps et ils codent précisément l'intensité des stimulations (Villanueva et al., 1996).

Il s'agit du mécanisme connu sous le terme de contrôle inhibiteur diffus induit par stimulation nociceptive (CIDN).

Le CIDN dépend d'une voie spinale-médullaire-spinale : l'information nociceptive arrive par la voie du quadrant ventrolatéral de la moelle épinière vers les centres supraspinaux. Ces afférences font des contacts synaptiques avec des régions du tronc cérébral (mésencéphale et bulbe rachidien) qui envoient des projections descendantes par la voie dorso-latérale des funicules vers les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière (Le Bars *et al.*, 1979a,b). Les stimulations nociceptives seraient à l'origine de puissants effets inhibiteurs qui diffuseraient sur la totalité des neurones de convergence (Le Bars *et al.*, 1979a,b).

En fait, les neurones à larges champs dynamiques ainsi que les neurones nociceptifs spécifiques sont inhibés par la stimulation de nocicepteurs A δ et C chez l'animal et chez l'humain (Van wijk et Veldhuijzen, 2010). Ces neurones, situés principalement dans la lame V de la corne dorsale, sont d'importants lieux de convergence, aussi bien pour les influences excitatrices qu'inhibitrices de différents tissus, et maintiennent un niveau d'activité somestésique basal, puis peuvent être activés par des stimuli nociceptifs ou non (Besson et Caouch, 1987). Il est proposé que le CIDN agirait comme un filtre et contribuerait à éliminer les « bruits » de l'activité somesthésique basale, originaire de la population de neurones nociceptifs non-spécifiques (Van wijk et Veldhuijzen, 2010).

S'appuyant sur ces études, Le Bars et collègues. (1979) proposent pour la première fois que ces mécanismes inhibiteurs descendants réduisent l'activité nociceptive sur l'ensemble de l'axe spinal et serait donc la base neurophysiologique du phénomène de contreirritation. Un phénomène selon lequel « une douleur intense dans une aire corporelle est capable d'inhiber la douleur dans une autre partie du corps »

Des études récentes permettent d'observer que ce phénomène de contreirritation est sous l'influence des centres supérieurs (Goffaux *et al.*, 2007; Vidor *et al.*, 2014). Des

facteurs cognitifs comme les attentes par exemple (Goffaux *et al.*, 2007) peuvent influencer cette réponse inhibitrice.

En effet, plusieurs mécanismes d'inhibition peuvent être mise en jeu lors du phénomène de contreirritation. Le terme *Conditioned Pain Modulation* (CPM), ou modulation de la douleur par un stimulus conditionnant, a été proposé pour permettre de regrouper l'ensemble des protocoles de modulation de la douleur par des stimulations nociceptives ou non (Yarnitsky *et al.*, 2010). Le paragraphe 2.4 met en contexte les paradigmes du CIDN et, plus particulièrement, le paradigme expérimental proposé pour cette thèse.

Thalamus - Le thalamus est un centre d'intégration nociceptive et joue un rôle déterminant dans la modulation de l'information nociceptive avant qu'elle ne se rende dans le cortex et soit interprétée comme étant une douleur (Marchand, 2009). Le rôle du thalamus est complexe. Il joue un rôle de filtre responsable de la dissociation des différentes composantes de la douleur lors du trajet ascendant du message nociceptif en direction du cortex (voir item 2.1). Il est capable d'influencer les modulations descendantes qui contrôlent les afférences nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Ab Aziz et Ahmad, 2006). De plus, à partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens, directs et indirects, avec plusieurs régions cérébrales qui affectent la perception de la douleur; par exemple, le système limbique et le cortex frontal, des régions étroitement associées à la mémoire et aux émotions.

Les lésions périphériques et l'inflammation peuvent produire des changements dans le thalamus, dont une atrophie associée à la chronicisation de la douleur (Apkarian *et al.*, 2004; Gwilm *et al.*, 2010). En outre, les lésions thalamiques peuvent amener à des manifestations de douleurs périphériques (Fei *et al.*, 2014).

2.2.3 Modulation corticale

En ce qui concerne le rôle du cortex dans la modulation de la douleur, les interactions entre les différentes zones corticales et l'existence de connectivité anatomique entre les régions corticales et les régions sous-corticales, liées à la modulation de la douleur, supportent son influence modulatrice. Des travaux récents,

utilisant la tractographie, confirment l'existence de connectivité anatomique entre les régions corticales et les régions du tronc cérébral chez l'humain (Hadjipavlou *et al.*, 2006) permettant ainsi des influences *top-down*.

Il n'est pas étonnant que les afférences nociceptives provenant du SNC (moelle épinière, tronc cérébral et thalamus) établissent des liens directs et indirects avec des régions cérébrales comme le système limbique et le cortex frontal, et que l'activité de telles régions, associée étroitement à la mémoire et aux émotions, peut affecter les mécanismes de contrôle, et mener aussi bien à la facilitation qu'à l'inhibition de la douleur.

Valet *et al.* (2004) ont démontré chez l'humain une interaction entre l'activation de la région cingulaire frontale et le tronc cérébral en présence de douleur et de distraction. Cette observation montre la présence de l'interaction entre le cortex préfrontal et le tronc cérébral, facteur important de la modulation de la douleur. De plus, les études chez l'humain montrent que des manipulations au niveau cognitif peuvent influencer les comportements associés à la douleur et sa modulation. L'influence des centres supérieurs (contrôle cortical) est mise en évidence par des facteurs d'ordre psychologique et cognitif, tels que l'attention, l'anticipation d'une stimulation douloureuse, le contexte émotionnel, les phénomènes de mémorisation, d'illusion, le conditionnement, ou même la suggestion de la douleur (Apkarian *et al.*, 2005). Ces facteurs sont capables d'exercer une modulation sur l'amplitude d'activité cérébrale dans les zones liées à la nociception.

Par exemple, Rainville *et al.* (1997; 1999) et Hofbauer *et al.* (2001) ont mis en évidence l'effet de l'hypnose sur l'activité corticale liée au message douloureux. Ils ont montré que "l'aspect désagréable" de la sensation douloureuse est déterminé par des facteurs cognitifs indépendants de l'intensité de la douleur. Les suggestions administrées sous hypnose portant sur la dimension désagréable de la douleur se sont répercutées principalement sur l'activité (débit sanguin) du cortex du cortex cingulaire antérieur (CCA) sans affecter l'activité du cortex somatosensoriel primaire (S1).

D'autre part, la pensée catastrophique (qui fait référence à un sentiment d'impuissance face à la douleur) est aussi associée à une activité corticale augmentée

suite à un stimulus nociceptif (Seminowicz et Davis, 2006). Les régions corticales, comme le système limbique, contribuent à la peur et à l'anticipation et jouent un rôle important dans l'expérience de la douleur. Lors de l'anticipation de la douleur, le cortex frontal médian est activé ainsi que le cortex insulaire antérieur et le cervelet postérieur, alors que la stimulation nociceptive active plutôt le CCA, l'insula et le cervelet antérieur (Ploghaus *et al.*, 1999).

En outre, des études chez l'humain montrent que des manipulations au niveau cognitif peuvent influencer les comportements associés à la douleur. Cormier *et al.* (2012) démontrent que les attentes induites par des suggestions de l'expérimentateur ont des effets sur l'amplitude de l'effet analgésique.

D'autre part, des études d'imagerie ont permis de montrer que l'analgésie induite par la manipulation des attentes s'accompagnerait d'une activation coordonnée, entre autres, du cortex préfrontal et de structures du tronc cérébral (mésencéphale et protubérance), des zones clés impliquées dans les systèmes inhibiteurs descendants (Petrovic *et al.*, 2002; Wager *et al.*, 2004).

L'effet des attentes sur les mécanismes de modulation de la douleur a été étudié par Goffaux *et al.* (2007). Lorsque les participants pensaient que l'application d'une douleur hétérotopique (qui devait être capable d'activer les mécanismes d'inhibition) produirait une hyperalgésie, il y avait en effet un blocage complet de l'effet analgésique de la contre-irritation sur la perception de la douleur et l'intensité du réflexe nociceptif (RIII). Dans le groupe avec attentes d'analgésie, la perception de la douleur a été diminuée. De même, l'activité spinale et corticale était elle aussi réduite de façon significative. Cette étude démontre l'interaction entre les structures du cortex, du tronc cérébral et de la moelle épinière sur les réponses analgésiques.

Selon Tracey et Mantyn (2007), les connexions corticothalamiques et les interactions entre différentes régions corticales et sous-corticales (cortex somatosensoriel, cortex cingulaire antérieur, insula, cortex moteur, cortex préfrontal dorsolatéral, cortex orbitofrontal et amygdale) doivent être considérées comme étant l'un des systèmes impliqués dans le processus de modulation du message nociceptif et de l'interprétation de la douleur.

2.2.4 Rôle du cortex moteur

Une question qui nous intéresse plus particulièrement concerne une possible implication du cortex moteur (M1) dans la modulation de la douleur, ou autrement dit, le lien entre la STCC du M1 et les mécanismes inhibiteurs. Du point de vue anatomique, il a été démontré que le cortex moteur reçoit des afférences somesthésiques, dont des informations sur la douleur, à partir de plusieurs structures telles que le thalamus (Cicirata *et al.*, 1986) et le cortex somatosensoriel (Farkas *et al.*, 1999) ; en contrepartie, le cortex moteur envoie des efférences vers les principaux relais des voies somesthésiques et de la nociception, soit directement à la corne dorsale de la moelle, ou par la formation réticulaire, les noyaux du bulbe rachidien et le thalamus latéral (Canedo, 1997, Rojas-Piloni *et al.*, 2010). Le cortex moteur présente des projections efférentes vers d'autres endroits du cortex ainsi que des connexions avec le thalamus médian par des efférences directes ou par la formation réticulaire (Canedo, 1997; Keizer et Kuypers, 1984, 1989).

Plusieurs études montrent que les techniques de neuromodulation ou de neurostimulation influencent le niveau d'excitabilité du cortex moteur et peuvent influencer la réponse douloureuse. On y indique que cette influence est possible non seulement en fonction de ses connexions entre M1 et S1, mais principalement attribuable à l'interaction fonctionnelle entre le M1 et le thalamus (Coghill *et al.*, 1999). L'activité thalamique est considérée comme étant un filtre important du signal nociceptif. Pendant le trajet ascendant du message nociceptif vers les régions du cortex, le thalamus peut influencer l'activité d'autres structures liées à la douleur, telles que la région cingulaire antérieure et la substance grise périaqueducale, régions directement impliquées dans les mécanismes descendants de modulation de la douleur (Tsubokawa *et al.*, 1993; Fomberstein *et al.*, 2013).

Des structures sous-corticales qui reçoivent des projections du M1, telles que le mésencéphale (Catsman-Berrepoets et Kuypers, 1981) et la formation réticulaire bulbaire (Keizer et Kuypers, 1984, 1989), peuvent être impliquées dans les mécanismes responsables des effets analgésiques post-stimulation. Le cortex moteur pourrait alors avoir une influence par ces voies sur la modulation descendante de la douleur.

Des études récentes d'imagerie cérébrale montrent que la SGPA est activée lors d'une stimulation épidurale du cortex moteur. L'étude de Peyron *et al.* (2007) a permis de démontrer une augmentation du flux sanguin au niveau de la SGPA due à la stimulation de M1. Pour leur part, Maarrawi *et al.* (2007) ont observé une diminution de la disponibilité des récepteurs opioïdiques en réponse à la stimulation du M1, ce qui correspond à une augmentation de la libération d'opioïdes endogènes dans la SGPA. D'autres études, chez l'animal (Fonoff *et al.*, 2009) et chez l'homme (de Andrade *et al.*, 2011) viennent confirmer ces dernières informations puisque la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdiques, a atténué l'effet analgésique de la stimulation transcrânienne du cortex moteur.

L'augmentation du flux sanguin cérébral dans certaines zones corticales, observée lors de procédures de stimulation du cortex moteur, ouvre la possibilité selon laquelle l'effet analgésique serait dépendant des influences exercées sur le cortex préfrontal, cingulaire antérieur et la zone orbito-frontale (Garcia-Larrea *et al.*, 1999; Peyron *et al.*, 2007). L'amygdale est une autre structure activée lors de la stimulation du cortex moteur (Garcia-Larrea et Peyron, 2007; Pagano *et al.*, 2011). Cette activation peut influencer les neurones de la médulla rostro-ventrale (RVM) (Ansah *et al.*, 2009), participant probablement au mécanisme de modulation de la douleur au moment de la stimulation de M1. En fait, une étude animale récente (Pagano *et al.*, 2011) a montré que la stimulation du M1 augmentait l'expression de *c-fos* (un marqueur d'activité neuronale) au niveau de l'amygdale et de la substance grise périaqueducule (SGPA). L'amygdale est une structure impliquée dans l'expérience et l'émotion liées à la douleur. Les études chez l'humain, dont nous avons déjà parlé, montrent que des influences émotionnelles peuvent amener le soulagement de la douleur (Garcia-Larrea et Peyron, 2007; Ohara *et al.*, 2005).

Les auteurs Di Lazzaro *et al.* (1998), Lefaucheur *et al.* (2006) et Xie *et al.* (2009) suggèrent que suite à une stimulation du cortex moteur, le système inhibiteur GABAergique serait activé, possiblement en modulant ce processus d'inhibition intracorticale. Ils avancent que le déficit des mécanismes inhibiteurs contribue à une augmentation de l'excitabilité corticale. Une étude récente (Lucas *et al.*, 2011) sur un modèle de douleur post-lésion médullaire a vérifié que, chez l'animal, la stimulation du

M1 produit une augmentation de cette activité GABAergique dans des régions sous-thalamique incluant la *zona incerta*, résultant en une augmentation de l'inhibition de neurones liés aux processus nociceptifs.

L'évaluation de l'excitabilité corticale à l'aide de la mesure du potentiel moteur évoqué (MEP) par stimulation magnétique transcrânienne (TMS – pour *transcranial magnetic stimulation*) montre une réduction de l'inhibition intra-corticale chez des sujets souffrant de douleur chronique (Zaghi *et al.*, 2011). La TMS par méthode double choc permet d'explorer le niveau d'excitabilité des interneurons des circuits inhibiteurs et facilitateurs intra-corticaux. Le MEP obtenu par le double choc représente un pourcentage du MEP test en fonction de l'intervalle de temps court (entre 1 et 5ms) ou long (entre 10 et 15ms) entre les deux stimulations. L'amplitude du MEP obtenue par le long intervalle de stimulation sera plus grande que celle du MEP test, caractérisant la facilitation intra-corticale (ICF). L'inhibition intra-corticale (ICI), obtenue par les courts intervalles de stimulation, est caractérisée par une réduction de l'amplitude du MEP obtenue par la deuxième stimulation.

En utilisant une technique de stimulation capable d'augmenter l'excitabilité du cortex moteur par stimulation magnétique répétitive de haute fréquence (10 Hz), Lefaucher *et al.* (2006) ont observé le rétablissement de cette inhibition intra-corticale ainsi qu'un soulagement de la douleur perçue.

L'acceptation d'une influence modulatrice corticale a modifié les perspectives thérapeutiques pour le traitement de la douleur, ouvrant des perspectives qui ne passent plus exclusivement par la suppression des messages excitateurs, mais par le renforcement de contrôles inhibiteurs descendants, aussi bien au niveau spinal que supraspinal. C'est l'un des facteurs qui justifient l'intérêt actuel envers des méthodes de stimulation transcrânienne et l'intérêt à comprendre leurs mécanismes d'action ainsi que leur potentiel thérapeutique.

2.3 Stimulation transcrânienne

L'utilisation de la stimulation électrique comme modalité thérapeutique n'est pas récente. En 1988, Namba et Nishimoto proposent pour la première fois la neuromodulation du cortex sensorimoteur à visée antalgique. Ils ont observé chez les

chats une inhibition de l'hyperactivité neuronale secondaire à la déafférentation du nerf trijumeau, laquelle a été obtenue par des stimulations électriques sur le cortex.

S'appuyant sur ces travaux, Tsubokawa *et al.* (1991) introduisent la stimulation corticale motrice (MCS pour *motor cortex stimulation*) comme étant une technique alternative pour soulager les douleurs centrales de déafférentation chez l'humain. Stimulant le cortex moteur au moyen d'électrodes implantées au-dessus de la dure-mère, les résultats, obtenus par Tsubokawa et collaborateurs, auprès de 12 patients souffrant de douleurs thalamiques suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), ont permis de montrer que la MCS avait un potentiel analgésique considérable, même un an après implantation des électrodes.

Cette technique de stimulation électrique du cortex moteur émerge comme une intervention prometteuse pour le traitement des patients présentant des douleurs rebelles aux approches pharmacologiques (Priori, 2003). Malheureusement, la technique est invasive et dépend d'une procédure chirurgicale pour l'implantation épidurale d'électrodes sur le cortex moteur. Toutefois, diverses études se développent en parallèle en utilisant d'autres principes, soit les principes de l'induction électromagnétique (découverts par Faraday en 1838).

En 1985, la stimulation transcrânienne par champ magnétique (TMS – *transcranial magnetic stimulation*) a été introduite par Barker et collaborateurs. De caractère non invasif, cette technique de stimulation du cortex moteur se montre capable d'activer les structures corticales via les interneurons excitateurs (Rothwell *et al.*, 1991). Utilisant une impulsion électrique de courte durée et de haut voltage, ce courant, qui change rapidement dans le temps, induit un champ magnétique dans une bobine conductrice. La bobine est placée au-dessus du cuir chevelu et son champ magnétique va induire un champ électrique capable de dépolariser les neurones corticaux chez l'homme et provoquer un potentiel d'action. Le potentiel d'action se propage le long des projections corticospinales et arrive au muscle, produisant une brève réponse musculaire (enregistrée par électromyographie) appelée potentiel moteur évoqué (ou MEP pour *motor evoked potential*) (Lefaucheur *et al.*, 2008).

Le MEP permet de fournir un indice d'excitabilité corticomotrice, reflétant les

projections en provenance des cellules pyramidales du cortex moteur vers les motoneurones spinaux (Rothwell *et al.*, 1991). Un fait intéressant est que l'évaluation des mesures d'excitabilité corticale obtenue par TMS a permis d'explorer le potentiel d'autres interventions thérapeutiques capables d'influencer l'excitabilité corticale.

C'est cette possibilité de mesurer l'excitabilité corticale qui a résulté en un renouvellement de l'intérêt et, conséquemment, en une expansion des recherches dans le domaine de la neuromodulation.

Les avancées techniques ont permis postérieurement l'application de TMS de façon répétitive (rTMS), laquelle est capable d'induire de façon non invasive des changements de longue durée de l'excitabilité corticale. Plus particulièrement, il a été observé que les stimulations magnétiques transcrâniennes répétitives à haute fréquence (plus de 5 Hz) ont tendance à augmenter l'excitabilité corticale (Berardelli *et al.*, 1998; Maeda *et al.*, 2000a; Pascual-Leone *et al.*, 1994), alors que des fréquences plus basses (moins de 5 Hz) ont plutôt pour effet de la diminuer (Chen *et al.*, 1997; Maeda *et al.*, 2000a).

Parallèlement, en 1998, Albert Priori et collaborateurs utilisent la TMS, cette fois, pour explorer la manipulation de potentiels de membrane, réalisée alors par l'application d'un champ continu de courant électrique sur le cortex moteur chez l'humain. Cependant, seulement une des électrodes était placée sur le cortex, l'autre était sur le menton. C'est cette question méthodologique qui, possiblement, l'amène à des résultats opposés aux résultats d'autres études postérieures. En effet, les premiers essais cliniques contrôlés avec le placement de deux électrodes sur le cortex (cortex moteur et l'aire supra orbitale contra-latérale) ont été réalisés par Nitsche et Paulus (2000). Ils ont utilisé la mesure du MEP pour démontrer, pour la première fois, l'effet d'une période de stimulation corticale par courant continu, ouvrant des perspectives thérapeutiques intéressantes.

De façon générale, il a été montré (Nitsche et Paulus, 2001; Nitsche *et al.*, 2003) que cette technique peut mener à des changements de l'excitabilité au-delà de la période de stimulation représentant une possibilité thérapeutique prometteuse de stimulation corticale, cette fois de façon non invasive et non douloureuse.

En effet, la croissance de nouvelles techniques d'imagerie a rendu possible l'exploration de l'effet engendré par l'application de ces courants électriques sur le cortex moteur. On a vérifié que ces techniques de stimulation transcrânienne sont capables d'influencer l'excitabilité d'un réseau de zones éloignées de celle spécifiquement stimulée (Leo, 2007; Lang *et al.*, 2005). Cependant, il est encore un défi que de décrire de quelle façon cette influence sur l'activité motrice primaire peut avoir des répercussions sur la perception de la douleur.

Même si les mécanismes exacts sont difficiles à découvrir, les différents types de stimulations cérébrales, invasifs ou non-invasifs, sont actuellement utilisés dans des études cliniques visant à contribuer aux traitements des douleurs chroniques (Fagerlund *et al.*, 2015; Cruccu *et al.*, 2007; Fregni *et al.*, 2007; Lefaucheur *et al.*, 2009; O'Connell *et al.*, 2014). Plus particulièrement, c'est la technique STCC qui nous intéresse dans cette étude.

2.3.1 Stimulation transcrânienne par courant continu (STCC)

La STCC est en fait une des technologies de neuromodulation non-invasive la plus simple pouvant être utilisée pour modifier l'excitabilité corticale (Jeffery *et al.*, 2007). Cette technique non-douloureuse est exécutée à l'aide d'un stimulateur produisant un flux de courant continu passant par deux électrodes. L'anode est définie comme étant l'électrode chargée positivement et la cathode comme étant l'électrode chargée négativement. L'électrode active est celle qui est placée au-dessus de la zone d'intérêt et l'autre électrode est considérée comme étant celle de référence. Lorsque l'anode est l'électrode active, la stimulation est nommée anodique. Ce type de stimulation entraîne une modulation de l'excitabilité de la zone corticale ciblée, qui dépend du temps, de l'intensité ainsi que des intervalles de stimulation. Les études cliniques chez les sujets souffrant de douleur chronique utilisent généralement l'électrode anodique directement sur la région du M1 et la cathode sur la zone supra-orbitale controlatérale.

Pour permettre une conductivité adéquate, les électrodes (de 25-35cm²) sont humidifiées avec une solution saline. Le cortex est alors stimulé par l'application d'un courant de faible intensité (1-2 mA) au niveau du cuir chevelu, par l'anode et la cathode

(Nitsche *et al.*, 2003a; Boggio *et al.*, 2008; Csifcsak *et al.*, 2009). Dans la pratique, pendant la STCC, une faible amplitude de courant continu traverse le crâne pour pénétrer dans le cerveau. Ce courant est différent par le fait qu'il n'induit pas de potentiels d'action (contrairement à la stimulation magnétique, par exemple). L'idée ici n'est pas de dépolariser les fibres nerveuses mais plutôt d'influencer l'excitabilité de celles-ci (Siebner et Rothwell, 2003; Siebner *et al.*, 2004; Nitsche *et al.*, 2001). Sur la base de données expérimentales et théoriques, on estime qu'approximativement 45% du courant appliqué au cuir chevelu traverse la cavité crânienne et que l'effet maximal a lieu dans les régions corticales directement sous les électrodes (Rush et Driscoll, 1968; Dymond *et al.*, 1975). Bien qu'il y ait une dispersion substantielle de courant dans le cuir chevelu, le courant parvient au cortex pour modifier le potentiel neuronal transmembranaire (Bindman *et al.*, 1964; Iyer *et al.*, 2005) et modifier ainsi le niveau d'excitabilité des neurones.

Les premières expérimentations sur des animaux qui ont étudié les effets de la stimulation corticale (épidurale ou intracérébrale) ont été menées dans les années 1960. Bindman *et al.* (1964) et Purpura et McMurtry (1965) ont identifié que, en fonction du paramètre de stimulation (anodique ou cathodique), le courant continu peut provoquer un changement du potentiel de repos des neurones et, par conséquent, changer leur excitabilité. Ils ont également montré des effets post-stimulation de plusieurs heures suite à une stimulation anodique corticale de 5 à 10 minutes chez le rat.

Albert Priori, en 1966, a été le premier à proposer des influences thérapeutiques et montrer qu'une stimulation électrique (cathodique) sur le cortex médial du rat était capable de perturber sa mémoire (Albert, 1966a) et que la stimulation anodique, au contraire, accélérât sa consolidation (Albert, 1966b).

L'application d'une stimulation transcrânienne chez l'humain, au moyen d'électrodes placées sur le cuir chevelu et sur l'aire motrice, sera rapportée plus loin. Deux travaux, publiés par Priori *et al.* (1998) et par Nitsche et Paulus (2000), ont montré que les électrodes placées sur le cuir chevelu (M1) influençait l'amplitude du MEP (potentiel évoqué moteur) qui est induit par la stimulation magnétique transcrânienne. Cette mesure est une mesure globale de l'excitabilité corticospinale, obtenue quand un

stimulus de TMS d'intensité appropriée est appliqué sur le cortex moteur, ce qui induit une réponse musculaire controlatérale enregistrée par des électrodes d'électromyographie (Kobayashi et Pascual-Leone, 2003). Les changements de l'amplitude des MEPs sont habituellement utilisés comme marqueur de la plasticité dans les expérimentations pratiquées sur l'animal et chez l'humain. La plasticité est communément définie sur le plan neurophysiologique par ces changements caractéristiques de l'excitabilité en réponse à un stimulus (Antal *et al.*, 2007). La possibilité de modifier la plasticité induite par les afférences nociceptives justifie le potentiel thérapeutique de la STCC (Uy et Ridding, 2003).

Jugés par le changement au niveau du potentiel évoqué, mesuré avant et après la stimulation, les protocoles de STCC sont capables de mener à une facilitation (anode) ou à une inhibition (cathode) de l'excitabilité corticale qui peut continuer au-delà de la période d'intervention (Nitsche et Paulus, 2000; Siebner et Rothwell, 2003). Bien que le bon mécanisme médiateur de cet effet de longue durée ne soit pas bien compris, il y a des évidences indirectes montrant que des changements de la conduction synaptique peuvent jouer un rôle (Liebetanz *et al.*, 2002; Iyer *et al.*, 2003). Une potentialisation ou une inhibition à long terme des synapses corticales est l'hypothèse souvent évoquée par les chercheurs pour essayer de comprendre les effets post-stimulation.

De plus, les changements d'amplitude du MEP post-stimulation, c'est-à-dire la force de transmission synaptique, sont abolis lors du blocage des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Les récepteurs NMDA, à leur tour, participent aux phénomènes qui définissent l'augmentation ou l'atténuation de la transmission synaptique : la potentialisation (LTP) et la dépression (LTD) à long terme (Ziemann et Siebner, 2008). La potentialisation à long terme (LTP) est une forme de plasticité dépendante de l'activité de neurones post-synaptiques qui résulte en une augmentation persistante de la transmission synaptique (conduisant à une augmentation de l'excitabilité neuronale). La dépression à long terme (LTD), quant à elle, est un processus complémentaire dans lequel l'efficacité de la transmission synaptique est réduite. Ce sont des phénomènes qui peuvent durer plusieurs heures (Bliss et Cooke, 2011).

Pour explorer ce mécanisme synaptique, des études pharmacologiques ont été

menées et montrent que les influences modulatrices post-stimulation transcrânienne anodique et cathodique dépendent de récepteurs NMDA et du système GABAergique (Liebetanz *et al.*, 2002; Nitsche *et al.*, 2003b; 2004). Stagg *et al.* (2009) ont observé qu'il y avait une réduction de concentration du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) post-stimulation anodique et une réduction de concentration du glutamate (neurotransmetteur excitateur) et du GABA post-stimulation cathodique. Nitsche *et al.* (2004) avaient déjà considéré que les changements induits par la stimulation anodique étaient particulièrement dépendants des récepteurs GABA-A. L'altération de la concentration du GABA post-STCC anodique a aussi été confirmée par une étude récente de Kim *et al.* (2014). Dans cette dernière, le changement de la concentration du GABA au niveau du cortex moteur était prédictif de l'efficacité de l'apprentissage et de la mémoire motrice. Pourtant, en ce qui concerne la stimulation cathodique (si on la compare à la stimulation placebo), elle n'induisait pas de changements ni sur le glutamate, ni sur le GABA, un résultat divergeant de celui rapporté par Stagg *et al.* (2009).

Dans une autre étude, celle de Liebetanz *et al.* (2002), les auteurs avaient combiné la STCC du cortex moteur avec l'application de carbamazépine (un bloqueur de canal sodique), de flunarizine (un bloqueur de canal calcique) et de dextrométhorphan (un antagoniste du récepteur NMDA). L'antagoniste du récepteur NMDA a supprimé les effets post-stimulation anodique et cathodique; les bloqueurs des canaux sodiques et calciques n'ont éliminé que l'effet de la stimulation anodique. Les bloqueurs de canaux ioniques voltage dépendants, comme la carbamazépine et la flunarizine, diminuent l'effet de la STCC anodique, ce qui a amené l'hypothèse selon laquelle les effets de polarisation de la membrane n'étaient responsables que d'effets à court terme (Liebetanz *et al.*, 2002), alors que les effets à long terme sont récepteurs NMDA dépendants.

2.3.2 Considérations sur les paramètres de stimulation

Depuis peu, les études commencent à explorer d'autres facteurs liés aux paramètres de stimulation, tels que la relation entre l'intensité, la durée, la fréquence, l'intervalle entre les périodes de stimulation et le niveau de modulation de l'excitabilité corticale qui en résulte. Initialement, Nitsche et Paulus (2000) avaient montré que la

force et la durée des effets post-stimulation dépendaient de l'intensité et de la durée de la stimulation. Cependant, dans cette étude, ils ont utilisé de faibles intensités (de 0,2 mA à 1 mA) et de courtes durées (de 1 min à 5 min) de stimulation. Dans l'étude de Batsikadze *et al.* réalisée en 2013, en augmentant l'intensité et la durée de la stimulation cathodique, le changement observé n'a pas vraiment été linéaire. En fait, 20 minutes de stimulation cathodiques à une intensité de 1 mA produit une inhibition de l'excitabilité, tandis qu'une intensité de 2 mA induit une augmentation de l'excitabilité (Batsikadze *et al.*, 2013). De plus, l'étude de Monte-Silva *et al.* (2013), utilisant une intensité de 1 mA, a démontré que si une stimulation anodique de 13 min amène une augmentation de l'excitabilité, une autre période de stimulation immédiate de 13 min entraîne une réduction de cette excitabilité. La relation entre stimulus et réponse ne semble donc pas être linéaire, lors de périodes de stimulation de longue durée (Bastani et Jaberzadeh, 2014). Ces résultats soulèvent l'hypothèse que l'augmentation des paramètres de dosages (le temps ou l'intensité) ne donnera pas nécessairement une augmentation de l'efficacité de l'effet excitateur ou inhibiteur, mais peut provoquer une inversion du changement attendu de l'excitabilité corticale (Batsikadze *et al.*, 2013). Ces résultats sont possiblement dus à la présence au niveau cortical de mécanismes régulateurs qui empêchent l'augmentation excessive de l'excitabilité corticale motrice.

Récemment, Monte-Silva et ses collaborateurs (2013) ont comparé les effets induits par la cathode lors d'une seule séance de STCC. Tout d'abord, un simple allongement du temps de la séance de STCC de 9 à 18 min (intensité de 1 mA) a prolongé l'effet de 60 à 90 min, d'une façon similaire à ce qu'avaient déjà montré Nitsche *et al.* (2001). Une deuxième stimulation cathodique a été réalisée quand l'effet de la première se faisait encore sentir; ils ont alors observé que la stimulation a donné lieu à des effets plus durables, généralement de plus d'une heure. De fait, une deuxième stimulation, réalisée 3 min ou 20 min après la première, a donné un allongement de l'effet allant jusqu'à 120 min. Cependant, si la deuxième stimulation est réalisée approximativement 3 à 4 heures après, lorsqu'il ne reste plus d'effet de la première période, les résultats trouvés varient, avec une inhibition initiale et une augmentation postérieure de l'effet.

Un autre facteur qui doit être pris en considération est le niveau d'excitabilité

du cortex moteur présent avant la période de stimulation. Moloney et Witney (2014) ont démontré qu'une période de stimulation par STCC cathodique, avant une période de stimulation inhibitrice par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) (1Hz), inverse la direction du changement d'excitabilité et puis augmente l'activité corticale. En effet, Siebner *et al.* (2004) avaient déjà montré comment deux paradigmes de stimulation du cortex moteur peuvent, si combinés, inverser les effets sur l'excitabilité corticale. Ces chercheurs ont réussi à montrer une réduction de l'excitabilité post-rTMS (5Hz) quand le cortex moteur a préalablement été excité par une période de STCC anodique.

L'idée qui est renforcée par ces études est que, même si les changements produits par la stimulation transcrânienne ont tendance à mener à une instabilité de l'activité neuronale, il existe des mécanismes qui maintiennent un niveau physiologique d'activité dans le réseau cortical (Ziemann *et al.*, 2008). Ces mécanismes peuvent influencer la direction de la modulation et conséquemment, les changements observés au niveau psychophysique. Autrement dit, un système d'autorégulation semble permettre d'éviter un collapsus, tel qu'une augmentation ou une réduction excessive de l'activité neuronale. Ce mécanisme est interprété dans le contexte d'une plasticité homéostatique : un mécanisme de feedback négatif, mis en place pour contrôler l'activité des circuits neuronaux et possiblement pour éviter une hyper ou hypoactivité (Turrigiano et Nelson, 2004).

2.3.3 Effet analgésique de la stimulation transcrânienne

La littérature montre que différents protocoles de stimulation qui induisent une augmentation (rTMS haute fréquence et STCC anodique) ou une diminution de l'excitabilité (rTMS basse fréquence et STCC cathodique) sont capables d'influencer l'intensité de la douleur chez des sujets sains (Summers *et al.*, 2004; Johnson *et al.*, 2006; Boggio *et al.*, 2008). Cependant, chez les patients souffrant de douleurs chroniques, les protocoles qui montrent un soulagement de la douleur clinique ont utilisé la stimulation rTMS de haute fréquence et la STCC anodique (Khedr *et al.* 2005; Fregni *et al.*, 2006a,b), ce qui, à première vue, augmenterait l'excitabilité corticale. L'état homéostatique sous-jacent (équilibre entre l'excitation et l'inhibition), comme l'a

montré une étude antérieure (Moloney et Witney, 2014), est possiblement l'un des facteurs qui déterminent la grande variabilité de la réponse (changement de l'excitabilité) aux différents procédés de stimulations et pourquoi, dans certaines études expérimentales sur la douleur, l'analgésie a été obtenue par différentes polarités et intensités, aussi bien par l'anode que par la cathode. En effet, lors de stimulations visant un effet analgésique, les paramètres de stimulation choisis varient selon le groupe étudié, des sujets sains (la douleur expérimentale), ou bien des patients souffrant de douleurs chroniques.

Les études cliniques ont montré que le soulagement des douleurs chroniques semble être obtenu à la suite de plusieurs séances de stimulation anodique du cortex moteur. Il est en effet important d'observer que les zones corticales les plus intéressantes pour placer les électrodes et explorer l'effet analgésique de la STCC correspondent à la zone motrice pour l'anode et à la zone supra-orbitale controlatérale pour la cathode. De plus, la plupart des protocoles sont constitués de 5 séances de stimulation (20 min de stimulation de 1-2 mA) pendant lesquelles les patients témoignent d'une réduction graduelle des symptômes douloureux dès le deuxième jour de traitement. Ce sont des évidences relativement nouvelles qui révèlent le potentiel thérapeutique de cette méthode de stimulation pour traiter la douleur, mais sans encore permettre son application dans la pratique clinique.

En fait, Antal *et al.* (2010) ont exploré les résultats de cinq jours de stimulation anodique de M1 sur des patients atteints de différents types de pathologies qui provoquent des douleurs chroniques (névralgie du trijumeau, douleur post-AVC, douleur lombaire, fibromyalgie) résistantes aux médicaments. Les effets analgésiques ont duré pendant trois à quatre semaines après la période de stimulation.

Fregni *et al.* (2006a) ont observé, lors d'une stimulation anodique de la zone motrice primaire, une réduction de la perception subjective de la douleur clinique chez des patients souffrant de douleur centrale à la suite d'un traumatisme de la moelle épinière. De même, la stimulation anodique a réduit la sensation de douleur chez des sujets souffrant de fibromyalgie pendant trois semaines (Soler *et al.*, 2010; Fregni *et al.*, 2006b). Utilisant le même protocole que celui des études précédentes, d'autres auteurs

ont observé une réduction de la perception subjective des douleurs cliniques chez les sujets souffrant d'une douleur viscérale et de douleurs pelviennes chroniques (Silva *et al.*, 2007; Fenton *et al.*, 2009). Plus récemment, une étude a également montré l'effet positif de la STCC sur les algies de patients souffrant de sclérose en plaques (Mori *et al.*, 2010). Une augmentation du seuil de la douleur a été mise en évidence à la suite d'une semaine de stimulations, cette amélioration a duré pendant trois semaines après la dernière stimulation.

Luedtke *et al.* (2012a) ont étudié la réponse à une seule séance de stimulation anodique et cathodique sur un groupe de patients souffrant de lombalgie chronique. Ils n'ont obtenu ni réduction de la douleur clinique perçue, ni réduction de la douleur expérimentale par stimulation électrique et thermique. La répétition des séances de stimulation semble alors être une obligation pour obtenir l'effet antalgique de la STCC.

Cependant, si l'analgésie chez les sujets souffrant de douleur chronique est associée à la stimulation par l'anode, chez les sujets sains les résultats sont assez divergents. Csifcsak *et al.* (2009) montre une réduction significative de la douleur expérimentale après la stimulation du cortex moteur primaire (M1) par la cathode chez des sujets sains. La stimulation anodique n'a eu pour sa part aucun effet sur la sensation de douleur et a facilité la sensation de chaleur.

Il a été récemment démontré que la stimulation anodique réduit les seuils de perception thermiques de chaleur et de froid; cependant, elle n'a pas affecté le seuil de douleur thermique au stimulus de chaleur et a simplement influencé le seuil de douleur au stimulus de froid (Borckardt *et al.*, 2012). En outre, l'étude de Zandieh *et al.* (2012) suggère que le score d'intensité de la douleur et la tolérance au froid nociceptif n'a pas été affectée significativement par la polarité de stimulation. En contrepartie, le temps de latence à la douleur et à la tolérance a été augmenté par la stimulation anodique.

Dans le même sens, Matsunaga *et al.* (2004) ont réalisé une stimulation anodique (1 mA x 10 min) sur le cortex moteur et ont observé comme résultat une augmentation de l'amplitude du potentiel évoqué somatosensoriel du nerf médian, montrant ainsi une augmentation de la sensibilité à un stimulus nociceptif, présente pendant 1 heure après la stimulation (Matsunaga *et al.*, 2004).

Une autre étude a toutefois observé une augmentation des seuils de perception et de douleur à un stimulus électrique pendant la stimulation corticale anodique (Boggio *et al.*, 2008). Les auteurs ont suggéré un effet inhibiteur de la stimulation anodique. Ils ont évalué la réponse nociceptive simultanément à la période de stimulation corticale, ce qui peut avoir affecté les résultats. Il est possible d'observer qu'une part des études expérimentales qui utilisent la STCC anodique sur le M1 rapportent comme résultat une augmentation de la sensibilité nociceptive chez les sujets sains. Cependant, comme nous l'avons mentionné plus tôt, pour la douleur clinique, l'effet analgésique est obtenu en utilisant la stimulation anodique.

Un grand nombre de conditions douloureuses, telles que la migraine, la fibromyalgie, la douleur pelvienne et les douleurs neuropathiques (DaSilva *et al.*, 2012; Fenton *et al.*, 2009; Fregni *et al.*, 2006a,b) a été soulagé par des périodes de stimulation anodique. Cependant, la plupart de ces études évaluaient l'influence de la STCC sur la douleur rapportée cliniquement ou sur le seuil de perception à un stimulus douloureux induit expérimentalement. Selon Marchand (2009), le seuil de douleur semble être moins sensible aux approches analgésiques et davantage lié à la discrimination de l'aspect nociceptif. Donc, il est important de considérer que l'effet analgésique de la STCC, en présence d'un stimulus nociceptif de longue durée, tel qu'un stimulus douloureux continu, n'est pas complètement vérifié, même si ce type de stimulus semblerait être plus représentatif de la douleur clinique (Granot *et al.*, 2006).

2.4 Paradigme expérimental des CIDN

Le CIDN est un phénomène qui a été initialement décrit chez l'animal, puis chez l'homme (Le Bars *et al.*, 1979a,b ; Willer *et al.*, 1984; Price et McHaffie, 1998). Ce mécanisme inhibiteur, où la douleur d'une partie du corps inhibe la douleur d'une autre partie du corps, a été récemment qualifié de modulation conditionnée de la douleur (*Conditioned Pain Modulation - CPM*) afin de mieux exprimer les expériences chez l'homme (Oono *et al.*, 2011). L'efficacité de ce mécanisme est habituellement mesurée en laboratoire à l'aide de paradigmes reposant sur l'application de deux stimuli simultanés ou séquentiels sur des régions corporelles distantes. L'idée ici est d'évaluer avec quelle efficacité un stimulus douloureux (le stimulus conditionnant : SC) réduit la

réponse provoquée par un autre stimulus douloureux (le stimulus test : ST) (Pud *et al.*, 2009). L'incapacité d'un SC à réduire l'intensité de la douleur en réponse à une autre ST indique, par exemple, une potentielle déficience de mécanismes de modulation de la douleur.

Ce phénomène a été de plus en plus utilisé pour étudier les mécanismes de la douleur dans les populations saines et cliniques (Yarnitsky, 2010). Plusieurs populations souffrant de douleurs chroniques (fibromyalgie, migraine, arthrose, névralgie du trijumeau) présentent une inefficacité de cette réponse inhibitrice (Marchand, 2008; Edwards, 2005; Arendt-Nielsen *et al.*, 2008; Leonard et al. 2009). La diminution de la capacité à inhiber la douleur chez les patients souffrant de douleur chronique est probablement, en partie, provoquée par un dysfonctionnement de ce système inhibiteur endogène de la douleur (Lewis *et al.*, 2012a).

Plusieurs facteurs influencent le résultat de la réponse inhibitrice et comme l'a rapporté Matre (2013), un certain nombre de paradigmes proposés pour activer et évaluer la réponse modulatrice est utilisé.

Dans deux articles récents (Nahman-Averbuch *et al.*, 2013; Oono *et al.*, 2011), il a été démontré que les résultats peuvent être différents chez le même sujet selon le choix du stimulus conditionnant (le stimulus utilisé pour induire le changement dans la perception de la douleur) ou le stimulus test (le stimulus de douleur sur lequel l'effet du conditionnement est testé).

En fait, il n'y a pas de consensus pour un paradigme spécifique qui peut être utilisé pour étudier le CIDN chez l'humain. Un des SC les plus couramment utilisés et les plus efficaces pour déclencher la réponse inhibitrice est l'immersion du bras dans l'eau froide (Oono *et al.*, 2011), également connue sous le nom de *cold pressor test* (CPT). Les ST qui peuvent être utilisées pour induire la douleur sont plus variées, avec une large gamme de modalités de douleurs expérimentales disponibles (thermique, mécanique, électrique, chimique) appliquées à toutes les régions du corps (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008).

L'évaluation de la douleur chez l'homme par des tests quantitatifs sensoriels offre la possibilité d'explorer des voies et mécanismes impliqués, altérés ou affectés

lorsque quelqu'un ressent une douleur. Durant des études cliniques visant à analyser l'effet d'une intervention thérapeutique, il est souvent nécessaire d'examiner les mêmes patients à plusieurs reprises. Dans ce cas, les mesures sont effectuées avant et après l'intervention spécifique, les résultats sont comparés et les différences observées sont utilisées pour déterminer si l'intervention a eu un effet significatif. Dans ce genre d'étude, il est sous-entendu que les mesures sont stables, qu'elles ne varient pas dans le temps, sauf si elles sont liées à l'intervention. En fait, il existe plusieurs sources de variabilité liées à des questions méthodologiques et aux fluctuations spontanées de mesures physiologiques qui peuvent invalider cette hypothèse. De multiples mesures de la même variable ne seront pas toujours les mêmes en raison de la variabilité dans le procédé de mesure (Bland et Altman, 1996). La fiabilité désigne la cohérence d'un test ou d'une mesure (Portney et Watkins, 2009) et peut être décrite comme la mesure dans laquelle les évaluations multiples d'un sujet s'accordent et sont exemptes d'erreur.

Avec la grande variabilité des réponses observées parmi les paradigmes expérimentaux, le choix des modalités expérimentales pourrait être central quand on veut utiliser cette mesure du CIDN comme un indicateur de résultat à venir (Oono *et al.*, 2011). Ainsi, dans leur étude, Lindstedt *et al.* (2011) ont évalué la réponse du CIDN en utilisant 3 types de test-stimulus : seuil de douleur mécanique, douleur thermique et réflexe de retrait (RIII). Les chercheurs ont observé une corrélation significative lorsque le seuil de douleur mécanique et de douleur thermique a été utilisé. Aucune corrélation n'a cependant été trouvée entre l'inhibition induite sur le réflexe de retrait et celle des deux autres tests stimuli.

De plus, Oono *et al.* (2011) font référence à l'influence de la région corporelle évaluée lors du stimulus test. Selon cette étude, avec un même paradigme de CIDN (SC et ST), l'effet inhibiteur peut varier selon le segment testé.

Surtout, il n'y a pas de référence sur la stabilité à long terme de cette réponse inhibitrice, observée chez les sujets sains, ce qui limite l'utilisation potentielle de ce paradigme comme critère d'évaluation dans les milieux cliniques.

Une étude de Lewis *et al.* (2012b), dans laquelle la stabilité temporelle de la réponse inhibitrice a été examinée, n'a pris en compte que de courts intervalles de temps

entre le test et le retest (des intervalles de 60 minutes et de 3 jours). Cette étude de Lewis et ses collaborateurs a comparé deux stimuli conditionnants, le *cold pressor test* et le garrot du bras ; le stimulus test a été la douleur mécanique par l'algomètre. Les auteurs ont trouvé que le *cold pressor test* permettait des mesures interséances plus stables du Coefficient de Corrélation Intra-Classe (CCI modéré = 0,66) que le test reposant sur le garrot (CCI faible = -0,40). Néanmoins, les deux SC ont présenté un excellent coefficient de corrélation intraclasse (CCI=0,85 et 0,75), lorsque la stabilité intraséance était évaluée.

Une autre étude, qui a examiné la fiabilité du test-retest du CIDN au cours d'une même séance chez les sujets sains, a observé une grande fidélité entre les tests lorsqu'ils sont refaits après un intervalle de 60 min (Cathcart *et al.*, 2009). Cette étude a utilisé comme SC la douleur induite par un tourniquet, et comme ST, la pression mécanique sur le doigt et sur l'épaule induite par l'algomètre. Cependant, l'étude de Valencia *et al.* (2013), qui a analysé la stabilité du CIDN (intra et interséance) chez des patients et des sujets sains, a utilisé comme SC le *cold pressor test* et comme ST une douleur thermique induite par la thermode. Cette étude a suggéré que lors d'une deuxième activation du CIDN (qui a cependant été faite seulement 2 min après la première), la réponse a été moins intense. Par rapport à la stabilité interséance, ils ont observé que l'inhibition est restée relativement constante dans le temps. Ils ont comparé l'activation du CIDN avant et 1, 3 et 5 jours après une douleur induite par un modèle expérimental de douleur à l'épaule.

Récemment, une étude menée par Nahman-Averbuch *et al.* (2013) rapporte que l'efficacité de la réponse inhibitrice est moins persistante chez les sujets migraineux et cela, d'une manière différente de celle des témoins sains. Les sujets sains et les sujets souffrant de migraine ont présenté une même réponse lors de la première évaluation du CIDN. Pourtant, les sujets souffrant de migraine n'ont pas réussi à maintenir leur réponse modulatrice lors des répétitions (espacées de 70 sec à 115 sec) d'un stimulus conditionnant. C'est donc la mesure qui a permis de vérifier la différence du CIDN entre les deux groupes. Cette étude nous a montré que, non seulement l'intensité de l'activation d'une inhibition est intéressante, mais aussi que le maintien de cette réponse mérite d'être pris en compte. Malheureusement, la plupart des études examinent

l'intensité de l'inhibition sans s'intéresser à la durée de la réponse.

Compte tenu d'une possible influence de l'intensité et du maintien de la réponse inhibitrice sur la configuration de ce mécanisme, il nous semble adéquat, lors d'un paradigme du CIDN, de vérifier le nombre de mesures nécessaires à une meilleure stabilité et reproductibilité de cette réponse. Pour élucider la variabilité de la réponse inhibitrice, nous proposons le paradigme séquentiel utilisé par Tousignant-Laflamme et al. (2008) : le *cold pressor test* est utilisé comme SC et le test de 2 minutes de la thermode comme ST, mesuré avant et après le SC. Tousignant-Laflamme et al. (2008) ont utilisé un seul temps de mesure immédiatement après le SC.

Dans l'étude de Nahman-Averbuch et al. (2013) pour l'évaluation de la durée d'activation du CIDN, ils ont répété le stimulus conditionnant (SC). Dans la présente étude, c'est le stimulus test (ST) qui a été répété à trois reprises pour tenter d'évaluer la stabilité de la réponse inhibitrice en prenant en considération deux dimensions : intensité et durée dans un même paradigme. Quelle serait la réponse de cette activation si, au lieu de répéter le SC, nous le faisons avec le ST ? Est-ce qu'il existe des variabilités individuelles à court et long-terme ?

L'utilisation potentielle de l'évaluation du CIDN comme outil clinique implique que la réponse soit, au moins dans une certaine mesure, reproductible et stable dans le temps. L'étude de Lewis (2012b) supporte que le bain d'eau froide est un stimulus conditionnant plus efficace que la douleur ischémique (garrot). Dans la présente étude, nous proposons d'examiner la durée et la reproductibilité de la réponse analgésique des CIDN.

CHAPITRE 3

OBJECTIFS DE LA THÈSE

3.1 Objectif général

L'objectif général de cette thèse est d'explorer l'influence d'une technique de stimulation corticale transcrânienne (STCC) sur des douleurs expérimentales et sur l'activation de l'un des mécanismes inhibiteurs (le CIDN). Dans le but d'opérationnaliser de tels objectifs, cette thèse a été organisée en deux étapes : (1) la première étape (**Étude 1**) s'est consacrée à vérifier et documenter la stabilité d'un paradigme expérimental d'évaluation des CIDN, paradigme qui a été utilisé lors de l'étude 2. Pour sa part, la deuxième étape (**Étude 2**) vise à évaluer l'influence d'une séance de STCC sur les douleurs expérimentales et sur la réponse inhibitrice associée au paradigme proposé.

3.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de la présente thèse sont:

- 1) de documenter et de comparer la stabilité des mesures inhibitrices liées au CIDN en utilisant différents temps de mesures post-stimulus conditionnant (1 minute, 8 minutes et 15 minutes) aux différents intervalles à court (1 jour) et long terme (7, 20 et 30 jours);
- 2) comparer l'effet de la STCC anodique, cathodique et simulée sur la douleur thermique et sur le seuil de douleur mécanique (stimulus test);
- 3) comparer l'effet de la STCC anodique, cathodique et simulée sur l'intensité et sur l'aspect désagréable de la douleur induite par une stimulation conditionnante thermique (CPT);
- 4) comparer l'effet de la STCC anodique, cathodique et simulée sur la réponse inhibitrice associée au CIDN.

3.3 Hypothèse de recherche

Étude 1 -La modulation de la douleur par stimulus conditionnant a un effet analgésique stable à long terme (1mois), en fonction du temps d'évaluation *post* stimulus

conditionnant.

Étude 2 -La stimulation anodique peut réduire la douleur et induire à une augmentation de la réponse évoquée par le stimulus conditionnant (CPT). Alors, que la stimulation cathodique peut produire une inhibition de la douleur sans influencer la réponse inhibitrice évoquée par le stimulus conditionnant (CPT).

CHAPITRE 4

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce chapitre décrit d'abord les devis de recherche proposés pour les études 1 et 2. Tel que mentionné précédemment, l'étude 1 permet de soutenir la méthodologie du paradigme du CIDN qui a été utilisé lors de l'étude 2. Ensuite, les variables, les instruments de mesure et les procédures expérimentales des deux études seront exposés dans leur ensemble. Finalement, nous décrirons les procédures de recrutement et de sélection des participants ainsi que le déroulement de chaque étude.

4.1 Devis de recherche

4.1.1 Devis de recherche de l'étude 1

Afin de répondre aux questions de recherche concernant le projet 1, nous avons proposé une étude descriptive avec un seul groupe de participants, chacun d'eux étant soumis aux mêmes conditions expérimentales à quatre reprises.

4.1.2 Devis de recherche de l'étude 2

Afin de répondre aux questions de recherche de l'étude 2, nous proposons un essai croisé randomisé avec un seul groupe de participants, chacun d'eux étant soumis aux trois conditions de STCC (anodique, cathodique et simulée) (une semaine d'intervalle entre les visites). Les trois conditions étaient présentées de façon randomisée et à l'insu du participant.

4.2 Variables et instruments de mesure

4.2.1 Variables indépendantes

- Pour l'étude 1 (stabilité du CIDN)

Les variables indépendantes sont les temps de mesures (1 min, 8 min, 15 min) post-activation du CIDN et les intervalles d'évaluation (espacées de 1 jour, 1 semaine, 20 jours et 1 mois) de cette inhibition.

- Pour l'étude 2 (effet de la STCC)

La variable indépendante est le paramètre de stimulation, manipulé de façon à former les trois conditions de stimulation corticale (anodique, cathodique et placebo).

4.2.2 Variables dépendantes

La principale variable dépendante de nos deux études est la perception de la douleur (seuil et intensité). Pour la première et la deuxième étude, le seuil et l'intensité de la douleur ont été évalués lors du test de stimulation de la thermode et l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur lors du test d'immersion (*cold pressor test*) ; pour la deuxième étude, on a ajouté à ces trois variables le seuil de douleur mécanique (algomètre), la perception sensorielle de la STCC (intensité et aspect désagréable) ainsi que la perception de la durée de la STCC.

La réponse inhibitrice causée par l'activation du CIDN est l'autre variable dépendante liée aux deux études. Ce qui nous intéressait dans la première étude, c'était l'amplitude de cette réponse à différents moments (1 min, 8 min et 15 min) post-stimulus conditionnant et la variabilité observée à différents intervalles (1 jour, 1 semaine, 20 jours et 1 mois).

Ces variables et les instruments utilisés sont décrits ci-après :

A) Perception de la douleur

- L'intensité de la douleur a été évaluée par des échelles visuelles analogiques (ÉVA) ou verbales. Les sujets devaient évaluer verbalement l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur lors du test d'immersion du bras dans l'eau froide à 10⁰C (le *Cold Pressor Test*), où 0 signifiait « aucune douleur » et 100 signifiait la « douleur maximale tolérée ». Une version électronique de l'échelle visuelle analogique, appelée CoVAS (*computerized visual analog scale*), a été utilisée dans l'étude afin d'évaluer la douleur ressentie pendant les tests de la thermode. Les participants devaient déplacer le curseur sur l'échelle de gauche (aucune douleur) à droite (douleur maximale tolérée). Ces échelles visuelles ont une excellente sensibilité pour détecter de petites différences dans la perception de la douleur (Rosier *et al.*, 2002) et sont souvent utilisées en laboratoire (Julien *et al.*, 2005; de Souza *et al.*, 2009, Leonard *et al.*, 2009). La validité et la fidélité de cet instrument ont été préalablement démontrées (Price *et al.*, 1983). Ce type d'échelle a été validé pour l'évaluation de l'intensité et de l'aspect désagréable de la

douleur, que ce soit dans un contexte expérimental ou clinique. De plus, l'échelle numérique verbale possède également une bonne validité et une bonne fidélité pour mesurer la perception de la douleur (Price *et al.*, 1983).

- Le seuil de la douleur thermique correspond à la température à laquelle le participant commence à avoir mal. Le seuil a été déterminé en augmentant graduellement la température de la thermode et en notant à partir de quelle température le sujet commence à bouger le curseur d'une échelle visuelle analogique électronique (CoVAS), indiquant la présence de la douleur.

- Le seuil de douleur mécanique correspondait à la pression (Lb) à partir de laquelle le participant rapporte le début d'une sensation de douleur (un désagrément), lorsqu'une pression appliquée à l'aide de l'algomètre augmente progressivement. La pression algogène (exprimée en Lb/cm²) a été mesurée au moyen d'un algomètre mécanique, dont une extrémité de 1 cm² était recouverte de caoutchouc, du type Wagner Instruments, USA (*Algometer Wagner Pain test TM FPK®*).

B) Perception de la STCC

- L'intensité et l'aspect désagréable de la sensation tactile induite par la procédure de stimulation corticale ont été évalués par des échelles visuelles analogiques, tout de suite après l'arrêt de la STCC.

- Les sujets ont été interrogés ponctuellement par rapport la durée de la sensation perçue suite à la stimulation corticale : « Selon votre perception, combien de temps (minutes) avez-vous ressenti la sensation de la stimulation ? ». Cette question était posée à la fin de chaque séance.

C) Réponse inhibitrice (CIDN)

La réponse inhibitrice est la mesure du changement entre la douleur d'avant et après un stimulus conditionnant (stimulus capable d'activer le CIDN). Le stimulus test (ici, une douleur thermique) a été effectué avant et après le stimulus conditionnant (ici, le *cold pressor test*). Une inhibition de la douleur provoquée lors du stimulus test après le stimulus conditionnant indique l'efficacité du CIDN en changement absolu de douleur. Les mesures de douleur avant - douleur après / douleur avant ont été aussi calculées et

indiquent le pourcentage de changement. Cette réponse, lors de l'Étude 1, a été évaluée à trois moments de mesures post-stimulus conditionnant, ce qui a permis de vérifier l'amplitude et la durée de l'analgésie.

4.2.3 Variables attributs

Afin de mieux décrire l'échantillon des deux études, nous avons demandé aux participants de remplir différents questionnaires auto-administrés qui comprennent des questions ouvertes, des échelles de type Likert et des ÉVA, avant le début de la première séance expérimentale. Les sujets ont dû compléter les questionnaires suivants : le questionnaire sur l'état de santé, le *Pain Catastrophizing Scale* (PCS), l'Inventaire d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété (IASTA A et B), et le *Beck Depression Inventory* (BDI).

- Questionnaire sur l'état de santé : utilisé pour obtenir une indication de l'état de santé de nos participants, ce questionnaire mesure les antécédents médicaux et la médication actuelle; c'est ce qui permettait de s'assurer de l'admissibilité des sujets. Ce questionnaire contient aussi des informations sociodémographiques (âge, sexe, scolarité, etc.), des renseignements généraux et personnels, tels que l'occupation, les habitudes de vie et les habitudes d'activité physique. Les questions sont majoritairement des questions fermées, dichotomiques ou à choix multiples et contiennent également quelques questions ouvertes à réponses courtes et dirigées. Il est utilisé dans la majorité des études réalisées par les membres du laboratoire de recherche sur la douleur du Pr Serge Marchand.

- Qualité du sommeil : un sommeil perturbé produit une augmentation de la perception de la douleur aiguë et une augmentation des symptômes somatiques (Raymond *et al.*, 2001; Onen *et al.*, 2001; Older *et al.*, 1998). Il a également été démontré qu'une privation de sommeil entraîne une perte d'efficacité du mécanisme des CIDN, favorisant ainsi le développement de symptômes douloureux spontanés (Smith *et al.*, 2007). L'évaluation de la qualité du sommeil a été réalisée à l'aide de la version française du questionnaire « *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) » (Buysse *et al.*, 1989). Cet instrument est composé de 19 questions d'auto-évaluation et celles-ci se combinent pour donner sept composantes, telles que la qualité du sommeil, le nombre

d'heures de sommeil, l'utilisation de médicament pour dormir, les troubles du sommeil, etc. Le questionnaire est composé de questions ouvertes à réponses courtes et dirigées et par des échelles de Likert. Un score situé entre 0 et 3 est attribué à chaque composante, où 0 signifie une absence de difficulté et 3 signifie l'existence de difficultés sévères. Un score global de plus de 5 indique qu'il y a présence d'un trouble du sommeil chez le participant. Pour obtenir le score global du questionnaire, il suffit de faire la somme des scores pour chacune des composantes. La version originale possède de bonnes propriétés psychométriques avec un alpha de Cronbach de 0,83 et la fiabilité du test-retest y est bien démontrée (Carpenter et Andrykowski, 1998; Buysse *et al.*, 1989). La version francophone de cet instrument a été adaptée par l'équipe de Biais (Biais *et al.*, 1997).

- Humeur (dépression) : le statut émotionnel est un important facteur psychosocial impliqué dans la douleur (Tang *et al.*, 2008). Dans la présente étude, le statut émotionnel est évalué à l'aide de l'échelle de l'humeur de Beck (Beck *et al.*, 1988) qui est la traduction française du *Beck Depression Inventory* (BDI). Cet instrument permet d'évaluer l'état psychologique du sujet au cours des dernières semaines, permettant ainsi d'obtenir un indice de l'humeur du participant. Ce questionnaire est fréquemment utilisé pour évaluer l'état dépressif ainsi que la sévérité de la dépression (Geisser *et al.*, 1997). Il est constitué de 21 items décrivant différents symptômes associés à la dépression, tels que le découragement, les idées suicidaires, le sentiment d'échec, l'état de tristesse, etc. Chaque item est composé de quatre propositions et le sujet doit choisir la proposition qui correspond à son état. Le score de chaque item varie de 0 (absence de symptôme) à 3 (présence très grave de symptôme), permettant ainsi d'évaluer la sévérité du symptôme. Le score total du questionnaire, s'il est inférieur à 10, indique l'absence de dépression. Un score de 10 à 18 indique une dépression faible à modérée, un score entre 19 et 29 indique une dépression modérée à sévère et finalement, un score entre 30 et 63 signifie une humeur dépressive sévère (Beck *et al.*, 1988). La version française de cet instrument possède de bonnes qualités psychométriques, ce qui en fait un instrument valide et fiable (Bourque et Beaudette, 1982).

- Pensée catastrophique : la pensée catastrophique est une orientation psychologique où la personne a tendance à porter toute son attention sur les symptômes de la douleur et à en amplifier la menace (Pavlin *et al.*, 2005). Cette émotion négative

causerait une diminution de l'efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, engendrant ainsi une augmentation de la perception douloureuse (Weissman-Fogel *et al.*, 2008). Elle est également associée à un haut niveau de détresse psychologique, à plus d'incapacités et à une plus grande perception de la douleur (Sullivan *et al.*, 2001). Nous avons utilisé l'échelle de dramatisation face à la douleur (« *Pain Catastrophizing Scale* » (PCS)), traduite en français, qui permet d'évaluer le comportement dramatisant du sujet face à la douleur dans la vie de tous les jours (Sullivan *et al.*, 1995; French *et al.*, 2005). Cet outil est constitué de 13 énoncés décrivant les différentes pensées et sensations qu'il est possible de ressentir lors d'une expérience douloureuse. Le score de la pensée catastrophique est obtenu en additionnant le score pour chacun des items des trois échelles. Un score global inférieur à 7 représente une très basse dramatisation de la douleur, un score se situant entre 7 et 10 indique une dramatisation basse, un score entre 11 et 15 signifie une dramatisation basse à modérée, un score entre 16 et 24 indique une dramatisation modérée, un score entre 25 et 30 représente une dramatisation modérée à élevée, un score entre 31 et 37 signifie une dramatisation élevée et, finalement, un score de plus de 37 représente une dramatisation très élevée (Sullivan *et al.*, 1998). La version anglophone possède de très bonnes qualités psychométriques, une cohérence interne avec un alpha de Cronbach de 0,87 et la validité de construit y a été également bien démontrée (Sullivan *et al.*, 1998). La version française, adaptée par French et collaborateurs en 2005, possède également de bonnes propriétés psychométriques (French *et al.*, 2005).

- Anxiété situationnelle et trait d'anxiété : l'inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (IASTA) est un questionnaire qui permet d'évaluer l'anxiété (une référence à un état émotionnel transitoire) lors du test au laboratoire (anxiété situationnelle) ainsi que l'anxiété en général, relativement stable (trait d'anxiété) liée à des composantes génétiques qui montrent une disposition personnelle à percevoir les différentes situations (Spielberger *et al.*, 1983). Lors des tests expérimentaux, il est pertinent d'évaluer ces caractéristiques, car l'anxiété peut exacerber la perception de la douleur (Keogh et Birkby, 1999). L'anxiété situationnelle se rapporte à un état émotionnel transitoire et a été évaluée à chaque séance expérimentale.

-Échelle d'anxiété : lors de l'étude 2, immédiatement avant les procédures de

stimulation corticale, les électrodes étant déjà placées et humidifiées, il a été demandé aux participants de remplir une échelle visuelle analogique (0 = aucune anxiété; 100 = extrêmement anxieux) pour évaluer l'anxiété induite par la situation expérimentale.

4.3 Procédures expérimentales

Dans les paragraphes suivants, nous décrirons les instruments et les procédures expérimentales utilisés lors du test de douleur thermique et du paradigme du CIDN, utilisés au cours des études 1 et 2, ainsi que la procédure de STCC utilisée au cours de l'étude 2. À la fin, le déroulement de chaque étude sera expliqué.

4.3.1 Test de douleur thermique

La réalisation de ce test s'est déroulée en trois étapes pour les deux projets : une étape de familiarisation, une autre d'apprentissage des procédures (pré-test) et la troisième de mesures proprement dites (le test de 2 minutes). Les stimulations thermiques ont été produites à l'aide d'une thermode de type Peltier (Medoc, Pathway CHEPS) de 27 mm de diamètre.

- Étape de familiarisation :

Avant de débiter la procédure expérimentale, une période d'adaptation à la thermode a été observée durant laquelle les participants ont eu l'occasion de se familiariser avec la sensation produite par la thermode (sur la paume de la main) afin de diminuer l'anxiété et d'éliminer l'effet de surprise associés à l'expérimentation. Dès le début du test de familiarisation, il était important que le participant puisse faire la distinction entre la chaleur et la douleur. Ainsi, il a été demandé au participant de se concentrer sur la stimulation qu'il recevait afin de pouvoir déterminer le moment où il commençait à percevoir une douleur (seuil de douleur) et le moment où la douleur causée était intolérable (seuil de tolérance).

- Pré-test de la thermode :

Initialement, la thermode a été placée sur l'avant-bras droit du participant. C'est à cette étape que l'utilisation de l'échelle visuelle analogique reliée à l'ordinateur (CoVAS) est expliquée. Les participants évaluent alors l'intensité de la douleur en

faisant glisser le curseur de la gauche (aucune douleur) vers la droite (plus grande douleur tolérable). La température de la thermode augmente graduellement (0,3 °C/sec) de 32°C à 49°C. Cette procédure a été réalisée à 3 reprises et a permis de connaître le seuil de douleur, de tolérance et la température qui correspond à une douleur d'intensité 50 (VAS 50).

Quand la température qui a provoqué la douleur équivalente au VAS 50 est connue, elle sera maintenue constante pendant 2 min lors du pré-test de la thermode. À ce moment-là, même si la température demeure constante, l'intensité de la douleur ressentie fluctue habituellement pendant ces 2 minutes. Si, dans cette étape, la douleur atteint une valeur maximale (la limite tolérable), ou au contraire, n'arrive pas à provoquer une douleur pendant les 2 min, il faut arrêter la thermode, ajuster le VAS et recommencer le test. Ce pré-test a été effectué sur le membre opposé à celui utilisé pour le test stimulus de 2 min, lors du paradigme du CIDN, ce dernier étant réalisé sur le bras gauche.

- Test de 2 minutes :

Après que l'on se soit assuré de la compréhension du test et de la tolérance aux procédures et une période de repos (5 min), les stimuli tests de 2 minutes à température constante (se rapportant au VAS 50) ont été réalisés. Le participant devait évaluer en continu la douleur ressentie pendant les 2 minutes des tests qui ont été réalisés à différents endroits de l'avant-bras gauche (partie volaire), selon les étapes de chaque étude.

4.3.2 Test de douleur mécanique

La pression algogène (exprimée en Kg/cm²) a été réalisée pendant l'étude 1 au moyen d'un algomètre mécanique ayant une extrémité de 1 cm² recouverte de caoutchouc, du type Wagner Instruments, USA (*Algometer Wagner Pain test TM FPK®*). La pression progressive perpendiculaire à la surface de la peau a été exercée à l'aide d'un algomètre mécanique. Les régions anatomiques étudiées étaient la zone centrale du muscle supra-épineux et l'insertion du muscle extenseur radial du carpe au niveau de l'épicondyle latéral. Lorsqu'une pression avec l'algomètre a été appliquée, le seuil de douleur mécanique a été identifié. Le seuil correspondait à la pression (Kg) à

partir de laquelle le participant rapportait le début de la sensation de désagrément. Au moment où le participant signalait l'apparition d'une douleur (désagrément), l'application de la pression était arrêtée.

4.3.3 Paradigme des CIDN

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'efficacité de l'inhibition descendante de la douleur est généralement mesurée en laboratoire à l'aide de paradigmes reposant sur l'activation des CIDN. Ici, nous avons utilisé un paradigme séquentiel : le stimulus a été appliqué avant et après le stimulus conditionnant (thermode – bain d'eau froide – thermode).

- Stimulus test (ST) : nous avons utilisé les stimuli douloureux induits par la thermode (voir le test de 2 min) à différents endroits sur l'avant-bras gauche du participant (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008). Afin de mesurer l'efficacité des CIDN pendant les projets 1 et 2, l'évaluation de la douleur induite par un ST a été effectuée avant et après le stimulus conditionnant.

- Stimulus conditionnant (SC) : afin de réaliser une stimulation douloureuse pouvant déclencher les CIDN (projets 1 et 2), l'avant-bras droit du participant a été immergé jusqu'au coude dans un bassin d'eau froide circulante à 10°C pendant deux minutes (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008). Le bassin d'eau circulante (Julabo F33HE Refrigerated & Heating Circulators) était relié à un thermostat qui ajustait la température de l'eau et la maintenait sous contrôle à $10 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ pendant toute la durée de l'immersion. Le système du bain d'eau froide permet une circulation de l'eau et assure ainsi l'absence de tout réchauffement local de l'eau autour du bras du participant, ce qui pourrait réduire la perception de la douleur (Mitchell *et al.*, 2004). Il a été demandé aux participants de ne bouger ni le bras, ni la main, pendant l'immersion et de garder la main ouverte afin que toute sa superficie soit exposée à l'eau froide et d'éviter un quelconque réchauffement.

Pendant les 2 min de la période d'immersion, deux autres variables, l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur, ont été évaluées verbalement toutes les 15 secondes (échelle de 0-100). Ce test de l'immersion du bras dans l'eau froide (*cold pressor test*) est une procédure souvent employée pour activer les CIDN (Mitchell *et al.*,

2004; Pud *et al.*, 2009).

- Mesure d'efficacité du CIDN : lors des tests de la thermode, nous avons pris la moyenne de douleur évaluée pendant les 2 min. Une inhibition de la douleur évoquée lors du stimulus test après le stimulus conditionnant indique l'efficacité du CIDN en changement absolu de douleur. Les mesures de la douleur avant - douleur après / douleur avant étaient aussi calculées et indiquent le pourcentage de changement.

Dans l'étude 1, les mesures de douleur thermique ont été faites à différents moments post-stimulus conditionnant. Ces mesures post-activation du CIDN ont permis d'évaluer la réponse inhibitrice à 1 min, 8 min et 15 min post-immersion (SC). Pour l'étude 2, la moyenne de deux mesures a été choisie.

4.3.4 Stimulation transcrânienne à courant continu

Lors du projet 2, un montage bicéphalique a été utilisé pour la STCC. Après le nettoyage de la peau, une électrode a été placée sur la région du cortex moteur (M1) droit et l'autre au-dessus de la région supra-orbitale controlatérale. La localisation de C4 (système international 10/20 de l'EEG) à 7 cm du vertex a été prise comme référence pour stimuler le cortex moteur primaire. Pour les procédures de stimulation, un stimulateur de courant continu (Eldith DC stimulator, Magstim, UK) et une paire d'électrodes (5 x 7 cm) de caoutchouc conducteur, insérée dans une éponge humidifiée avec une solution saline (Dundas *et al.*, 2007), ont été utilisés. Le courant a été appliqué pendant 10 minutes (ramp-up / ramp down de 10 seconds), avec une intensité de 1,8 mA (0,05 mA/cm²). Cette période de stimulation devait produire une variation de l'excitabilité corticale d'une durée minimale de 30-40 minutes (Nitsche et Paulus, 2001; Nitsche *et al.*, 2003a). Le type de stimulation, anodique ou cathodique, fait référence à l'électrode placée sur l'aire motrice primaire (M1). Pour la condition placebo, le montage était le même que pour la stimulation anodique, mais le courant a été appliqué pendant seulement 30 secondes (ramp-up / ramp down de 10 seconds), ce qui ne devait pas produire d'effets au-delà de la période de stimulation (Nitsche *et al.*, 2003c). La période de stimulation corticale a été précédée et suivie de l'évaluation des douleurs thermiques et mécaniques.

4.4 Recrutement des participants et critères d'inclusion

La procédure a été la même pour les deux études de cette thèse. Les sujets ont été recrutés par l'intermédiaire de la publicité locale. Nous avons utilisé l'échantillon de convenance non probabiliste. Les sujets qui répondaient à nos critères d'inclusion ont été invités à participer.

Comme critères d'inclusion (études 1 et 2), les sujets devaient avoir entre 18 et 50 ans et ne devaient pas avoir de conditions médicales connues (c'est-à-dire être en bonne santé), ni prendre de médicaments de façon régulière. Après de brefs contacts téléphoniques initiaux et un dépistage des sujets potentiels, les rencontres ont été programmées pour les tests. Les sujets ont été informés que le jour de l'essai, aucun des participants ne pourrait prendre de médicaments susceptibles d'altérer la perception de la douleur (anti-inflammatoires et analgésiques). On a demandé aux sujets de ne pas fumer ou boire de café 3 heures avant l'arrivée au laboratoire pour participer à l'étude. Toute la procédure expérimentale a été réalisée dans le laboratoire de recherche sur la douleur, au Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada. Une fois les participants informés des différents aspects liés aux procédures expérimentales, ils devaient confirmer leur consentement libre et éclairé par écrit. Les protocoles expérimentaux ont été approuvés par le comité d'éthique de recherche chez l'humain du CHUS (Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke). Tous les sujets ont reçu une compensation pour leur participation.

4.5 Déroulement des études

4.5.1 Déroulement de l'étude 1

Les sujets ont été invités à prendre part à quatre séances expérimentales qui se sont déroulées au laboratoire de recherche sur la douleur du Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Dès leur arrivée, les sujets potentiels ont été informés de chaque procédure à réaliser (tests de douleurs, test d'immersion, questionnaires) et ont procédé à la lecture et à la signature du formulaire de consentement, approuvé par le comité d'éthique de la recherche chez l'humain du CHUS.

Chaque sujet a participé à 4 séances, toutes réalisées au même moment de la

journée (AM, PM). Les intervalles entre les différentes séances ont été de 1 jour, 1 semaine, 20 jours et 1 mois, respectivement.

Avant le début de la première séance expérimentale, les sujets ont dû remplir les questionnaires suivants : *Pain Catastrophizing Scale* (PCS), Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (IASTA A et B), *Beck Depression Inventory* (BDI), une échelle d'anxiété et le questionnaire sur l'état de santé. Pour les 3 autres séances, les participants n'ont complété que le questionnaire de l'anxiété situationnelle et l'échelle d'anxiété.

Procédure expérimentale : initialement, les participants ont vécu une période de familiarisation avec la thermode et ont reçu des instructions sur l'utilisation de l'échelle visuelle analogique (ÉVA) reliée à l'ordinateur. Ensuite, le VAS 50 a été établi et le pré-test a été réalisé. Lors du test de 2 min (température constante), trois mesures de douleur thermique ont été prises, séparées par une période de repos de 5 minutes.

Après cette évaluation initiale de la douleur thermique, les sujets ont reçu des instructions concernant le *cold pressor test* et sur les échelles verbales qui allaient être utilisées pour l'évaluation de la douleur pendant l'immersion (l'intensité et l'aspect désagréable de l'immersion). Après le *cold pressor test*, les mesures de douleur thermique ont été refaites à trois différents moments : 1 min, 8 min et 15 min post-stimulus conditionnant. Ces mesures nous ont permis d'évaluer l'efficacité du CIDN par rapport à leurs intensité et durée. Ces procédures ont été refaites pendant 4 séances pour permettre l'évaluation de la stabilité de ce paradigme du CIDN à différents moments de mesure. L'intensité et l'aspect désagréable de la douleur, ressentie lors de l'immersion, ont été mesurés à toutes les séances et nous ont permis d'évaluer si la douleur ressentie était la même, ce qui pourrait avoir un effet sur l'activation du CIDN.

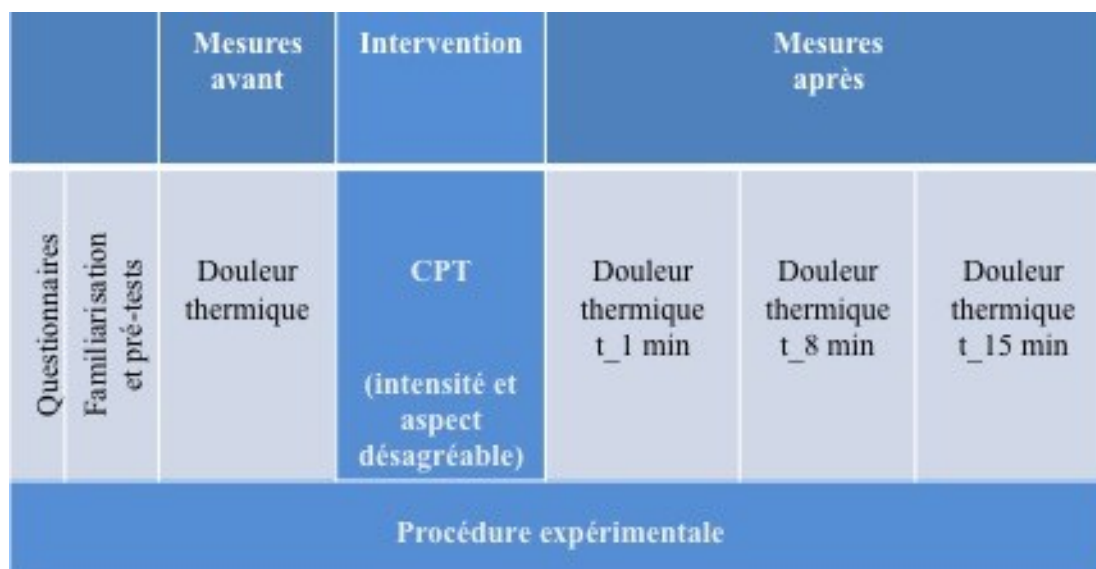


Figure 1 - Schéma expérimental d'une séance. Les 4 séances ont été réalisées à la même période de la journée, avec un intervalle d'un jour, une semaine, 20 jours et 30 jours entre les séances.

4.5.2 Déroulement de l'étude 2

Pour cette étude, les sujets ont été invités à prendre part à trois séances expérimentales qui se sont déroulées au Centre de recherche clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Dès son arrivée, le sujet potentiel a été informé de chaque procédure à réaliser (tests de douleur, stimulation corticale, test d'immersion, questionnaires). Après, on a procédé à la lecture et à la signature du formulaire de consentement, approuvé par le comité d'éthique de la recherche chez l'humain du CHUS.

L'intervalle entre les séances a été d'une semaine et l'ordre des conditions attribué de façon aléatoire (table de randomisation).

Avant le début des procédures expérimentales, les sujets ont dû remplir les questionnaires suivant : *Pain Catastrophizing Scale* (PCS), Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (IASTA A et B), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) et le questionnaire sur l'état de santé. Pour les 2 autres séances, les participants ont répondu au questionnaire de l'anxiété situationnelle.

Initialement, les participants ont vécu une période de familiarisation avec la thermode et ont reçu des instructions sur l'utilisation de l'échelle visuelle analogique

(ÉVA) reliée à l'ordinateur. Ensuite, le pré-test a été mené et le VAS 50 a été établi. Les deux mesures de douleur thermique (test de la thermode) ont été prises avec un laps de temps de repos de 5 minutes. Deux mesures du seuil de douleur mécanique (test de l'algomètre) ont été faites dans les deux régions prédéterminées.

Postérieurement à ces mesures de douleur thermique et mécanique, l'hygiène de la peau a été faite et les électrodes de STCC ont été placées. Une fois les électrodes en place et humidifiées avec 2 ml de solution saline, une échelle d'anxiété (concernant la procédure de stimulation) a été remplie par les participants.

À ce moment de l'étude, la période de stimulation (anodique, cathodique ou simulé) a commencé selon les paramètres de stimulation (1,8 mA x 10 min) qui ont été définis d'avance pour chaque séance.

Pendant ces 10 min de stimulation, les sujets sont au repos. Durant cette période, les électrodes ont été maintenues humidifiées par la solution saline, appliquée lors du placement des électrodes, ainsi qu'à 3 min et 7 min de la période de stimulation. Après 10 min de STCC, le stimulateur a été éteint et les sujets ont évalué la sensation (intensité et aspect désagréable) de la stimulation. Alors, les électrodes ont été retirées.

Par la suite, 5 min après la fin de la STCC, une autre évaluation de la douleur thermique (test de la thermode) et du seuil de la douleur mécanique (test de l'algomètre) a été faite (ces mesures ont été comparées aux mesures d'avant la STCC pour évaluer l'effet analgésique de la stimulation).

Ensuite, les sujets ont reçu une nouvelle instruction concernant le *cold pressor test* et les échelles verbales utilisées pour l'évaluation de la douleur (intensité et aspect désagréable) pendant l'immersion. Ces mesures ont été comparées entre les trois séances de stimulation afin de savoir si les différents paramètres de stimulation avaient eu un effet sur la douleur ressentie lors de l'immersion, ce qui pourrait avoir eu un effet sur l'activation du CIDN.

C'est à 16-18 min post-stimulation que la procédure d'activation du CIDN a été réalisée. Après avoir fini le test de l'immersion (activation du CIDN), soit 20 min post-STCC, la douleur thermique a été à nouveau évaluée (1 min et 8 min post-immersion). Ces mesures ont été comparées aux mesures d'avant l'immersion et la différence a donc

été considérée comme étant la mesure de CIDN.

Lorsque les procédures expérimentales ont été terminées, nous avons demandé aux participants de dire pendant combien de temps ils pensaient avoir perçu les sensations de la stimulation. Au bout de 3 rencontres, nous leur avons expliqué qu'il y avait une séance de stimulation placebo (dont le stimulateur avait été éteint). Ils ont été invités à tenter d'identifier, parmi les trois séances, laquelle n'avait pas eu de véritable stimulation corticale.

		Mesures avant T1			Intervention 1	Mesures inter T2	Intervention 2	Mesures après T3
Questionnaires	Familiarisation et pré-tests	Seuil de douleur mécanique	Placement électrodes	Échelle d'anxiété	STCC Placebo	Seuil de douleur mécanique	CPT	
		Douleur thermique			STCC Cathode			
					STCC Anode			
30 min		10 min			10 min	20 min	2 min	20 min
Procédure expérimentale								

Figure 2 - Schéma expérimental d'une séance (placebo, cathode ou anode). L'expérimentation a été réalisée à la même période de la journée, avec un intervalle d'une semaine entre les séances. Une des 3 procédures de STCC a été attribuée par randomisation chaque jour d'expérimentation aux 23 sujets.

4.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistique SPSS (version 17.0, SPSS Inc.). La valeur α était de 0,05, les données étaient considérées significatives si $p < \alpha$. Tout au long des résultats, les moyennes et l'écart-type (É.T.) seront utilisés dans les tableaux et dans le texte; les moyennes et les erreurs types seront utilisées dans les graphiques. Pour l'analyse des données, les analyses

descriptives (moyennes et É.T.) ont été utilisées dans le but de décrire et caractériser l'échantillon. Afin de déterminer les tests pour chacune des analyses, la normalité des données (test de Shapiro-Wilk's) a été préalablement vérifiée. Des tests statistiques différents ont été utilisés selon que les données comparées étaient paramétriques ou non-paramétriques.

CHAPITRE 5

RÉSULTATS

5.1 Étude 1

5.1.1 Description des sujets

Quinze sujets sains, d'un âge moyen de 28 ans (21-46), 11 femmes et 4 hommes, ont participé aux quatre séances de l'étude. Ils ont suivi le protocole complet, hormis deux sujets qui ont dû être exclus : l'un des deux n'a pas toléré les 2 min du test d'immersion dans l'eau froide à 10 degrés lors de la première séance ; l'autre ne s'est pas senti capable de définir le seuil de la douleur thermique lors de l'étape du VAS 50. Aucun des volontaires n'avait d'antécédents neurologiques ou psychiatriques. D'ailleurs, aucun d'entre eux n'a vécu une expérience de douleur chronique ou de douleur aiguë pendant la période de l'étude et dans les 3 mois qui l'ont précédée.

Les valeurs moyennes (écart-type) de l'état d'humeur (BECK), de la pensée catastrophique (PCS_CF), de l'anxiété caractéristique (IASTA_B) des participants, ainsi que les valeurs de l'anxiété état (IASTA_A) et de l'échelle d'anxiété (ANXIÉTÉ), évaluées à chaque rencontre, sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques psychologiques des participants (n=15) évalués avant la première séance (BECK, PCS_CF, IASTA_B) et avant les quatre séances (IASTA_A, ANXIÉTÉ).

	BECK	PCS_CF	IASTA_B	IASTA_A	ANXIÉTÉ
Jour 1	3,13 (2,23)	9,73 (7,46)	30,00 (4,26)	24,40 (3,22)	6,33 (10,19)
Jour 2	-	-	-	24,07 (3,03)	5,27 (7,73)
Jour 3	-	-	-	26,13 (5,26)	9,20 (13,32)
Jour 4	-	-	-	27,47 (7,40)	11,00 (13,86)
Données présentées en moyenne ± É.T.					

5.1.2 Mesures de base

Les valeurs du seuil de douleur thermique lors des pré-tests, la température du VAS 50 (Tableau 2) et la douleur ressentie pendant les 2 minutes du test de la thermode (Figure 3) à chaque séance (du jour 1 au jour 4), ont été comparées par ANOVA à mesures répétées. Cette comparaison nous a permis de voir que ces mesures de base n'étaient pas statistiquement différentes ($p > 0,05$) d'un jour à l'autre de l'expérimentation.

Tableau 2 – Températures, identifiées comme étant le seuil de douleur thermique (moyennes et É.T) lors du test du VAS 50 et températures capables d'induire une douleur équivalente au VAS 50 à chaque séance.

		Température (°C)			
		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Seuil de douleur	μ	43,95	44,11	44,18	44,26
	É.T.	1,07	1,05	0,77	0,84
VAS 50	μ	44,98	45,02	45,01	45,06
	É.T.	0,67	0,59	0,69	0,67

Les valeurs de douleur thermique pendant les tests de la thermode (moyenne de 2 minutes et É.T.) réalisées avant le test d'immersion (CPT) à chaque séance sont représentées à la Figure 3. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne la douleur de base à des jours de test différents (jours 1, 2, 3 et 4). ANOVA à mesures répétées ($p > 0,05$).

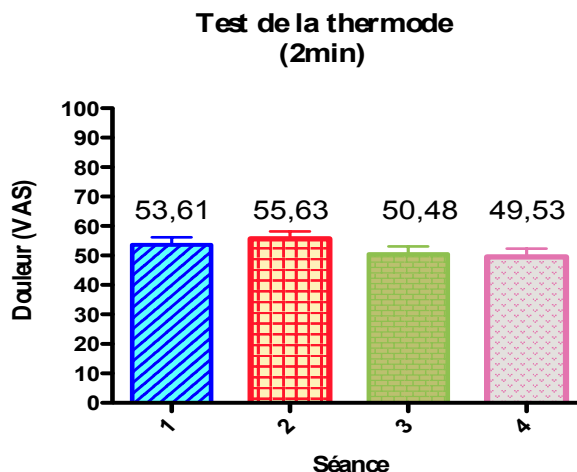


Figure 3 - Les moyennes (erreur-types) de douleur avant le CPT pour chacune des 4 séances. (n=15)

D'autres mesures de base ont été prises à chaque séance, dont l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur pendant le CPT, et ont été comparées (Tableaux 3 et 4). La moyenne de 8 évaluations (une toutes les 15 secondes pendant 2 minutes d'immersion) de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur induite par la procédure d'immersion a été calculée et analysée postérieurement par ANOVA à mesures répétées. Cela nous a permis de voir si le stimulus conditionnant était équivalent tous les jours de l'expérimentation (Figure 3). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pendant les 4 jours ($p > 0,05$).

Des chercheurs (Willer *et al.*, 1989; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008) ont rapporté que l'intensité du stimulus conditionnant pourrait influencer l'efficacité de la réponse inhibitrice tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association entre la puissance des CIDN et le score de la douleur lors du stimulus conditionnant (Nir *et al.*, 2011 ; Granot *et al.*, 2008). Les résultats observés (Tableaux 3 et 4) indiquent que le CPT réalisé à chaque séance a produit le même stimulus ($p > 0,05$) pour l'induction de l'inhibition (CIDN).

Tableau 3 - Moyenne de l'**intensité de la douleur** (n=15) mesurée sur une ÉVA pendant le CPT (2 min). $p > 0.05$ lorsque l'on compare les valeurs entre les jours 1, 2, 3, et 4 (ANOVA à mesures répétées).

Intensité de la douleur				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
μ	60,19	60,11	58,99	57,73
(É.T.)	(20,05)	(17,63)	(19,62)	(15,59)

Tableau 4 - Moyenne de l'**aspect désagréable de la douleur** (n=15) mesurée sur une ÉVA pendant le CPT (2 minutes). $p > 0.05$ lorsque l'on compare les valeurs entre les jours 1, 2, 3, et 4 (ANOVA à mesures répétées).

Aspect désagréable de la douleur				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
μ	64,9	63,13	58,70	62,60
(É.T.)	(20,34)	(17,75)	(16,63)	(15,94)

5.1.3 L'effet du stimulus conditionnant sur la douleur thermique aux différentes temps de mesures

La comparaison entre la moyenne d'avant et les moyennes d'après le stimulus conditionnant à chaque jour ont été analysé par les test de Friedmam. Une diminution significative de la douleur entre la mesures d'avant et les mesures d'après indique que les CIDN ont été activés à la suite du CPT. Le test de Friedman a été utilisé pour comparer les moyennes des douleurs entre ces différents temps de mesures, pour chaque séance. Une différence statistiquement significative (Friedmans, $p < 0,05$) a été observée entre les mesures d'avant et les 3 temps de mesures d'après, indépendamment du jour de la séance. Les tests de Rank signe de Wilcoxon (comparaisons 2x2) ont révélé des réductions statistiquement significative de la douleur après les CPT (par rapport les mesures d'avant) pour tous les temps de mesures ($p < 0,001$).

Pourtant, en explorant les données de chaque sujet et en considérant la moyenne des 4 séances, nous avons pu observer que parmi les sujets testés, 2 sujets n'ont pas été capables d'atteindre une inhibition moyenne d'un minimum de 10 au VAS au temps de 1 minute, 5 sujets au temps de 8 minutes, et 5 sujets au temps de 15 minutes du CPT.

5.1.4 Amplitude et stabilité du CIDN

L'amplitude de l'inhibition a été calculée par la différence entre la moyenne de la douleur avant le CPT et la moyenne de la douleur après le CPT aux temps 1 min, 8 min et 15 min. Ces résultats représentent l'amplitude de modulation de la douleur (CIDN) à chaque répétition, pour chaque jour de test (jours 1, 2, 3, 4). Les moyennes et l'écart-type sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 - Différences (deltas VAS) entre l'intensité de la douleur (moyenne et É.T.) d'avant et après le CPT, évaluées pendant les 2 minutes des tests de la thermode, montrant l'effet inhibiteur (CIDN) à différents temps de mesures et de jours d'évaluation. (n=15)

Temps de mesures	Jour 1	Jour 2	Jour 8	Jour 30
1 min	23,72 (16,21)	26,44 (21,39)	22,78 (19,18)	21,72 (18,42)
8 min	19,40 (19,40)	19,04 (16,88)	16,95 (17,95)	13,95 (17,38)
15 min	20,82 (17,82)	13,53 (15,81)	17,87 (15,27)	15,70 (18,47)
Données présentées en moyenne ± É.T.				

Pour comparer l'amplitude de la réponse inhibitrice, entre les différents temps (1 min, 8 min, 15 min) et jours (jour 1, 2, 8, 30) d'évaluation l'ANOVA à mesures répétées (3 x 3) été réalisé. Aucune différence statistiquement significative de l'efficacité de l'inhibition n'a été trouvée, en comparant les scores moyens d'inhibition en VAS (Tableau 5) ainsi qu'en pourcentage, aussi bien entre les différents temps des mesures à chaque séance qu'entre les 4 séances en tenant compte des moyennes d'inhibition de chaque temps.

L'effet principal pour le jour d'évaluation (Lambda de Wilks =,779 ;

$F(3,12)=1,137$, $p=,373$) n'était pas statistiquement significatif (*partiel eta*²= ,221, puissance observé = ,233). L'effet principal pour le temps de mesures post immersion était statistiquement significatif (Lambda de Wilks= ,57, $F(3,12)= 4,82$, $p= ,027$, *partiel eta*²= ,42). L'interaction entre le jour et le temps n'était pas statistiquement significative (Lambda de Wilks = ,787, $F(6,9)= 406$ $p= ,858$, *partiel eta*²= ,213). Ces résultats nous indiquent que les changements au niveau de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs après le stimulus conditionnant étaient indépendent du jours de la séance.

Par la suite, nous avons calculé les mesures de corrélation intra-classe (concordance absolue) entre les différents intervalles (1 jour, 1 semaine, 20 jours, 30 jours) d'évaluation. Les valeurs d'inhibition à chaque temps de mesures ainsi que les moyennes d'inhibition de deux temps (1 et 8 minutes) et trois temps (1, 8 et 15 minutes) de mesures ont été considérées pour les calculs des coefficients de corrélation intra-classe (Bland, 2000) à différents intervalles d'évaluation.

Les coefficients de corrélation intra-classe (CCI) ont été calculés sur les valeurs d'inhibition, à différents intervalles d'évaluation (1 jour, 1 semaine, 20 jours et 1 mois). Les données présentées dans les tableaux 6 (avec le CIDN en VAS) et 7 (avec le CIDN en pourcentage) représentent le CCI et l'intervalle de confiance (95% IC).

L'interprétation du CCI est fondée sur les critères publiés par Fleiss (1986) : un CCI < 0.4 est considéré comme étant de faible concordance, un CCI de 0.4-0.75 considéré comme étant une concordance variant de modérée à bonne et un CCI > 0.75, considéré comme étant une excellente concordance.

Les valeurs de CCI indiquent une stabilité de la réponse inhibitrice de modérée à excellente avec le paradigme expérimental utilisé, aussi bien au temps de 1 minute qu'au temps de 8 minutes, et aux différents intervalles de réévaluation. Les valeurs de CCI, aussi bien en valeurs absolues (Tableau 6) qu'en pourcentages (Tableau 7), montrent une stabilité de la mesure, de faible à modérée, au temps de 15 minutes post-immersion

Tableau 6 - Stabilité du CIDN (inhibition en VAS) entre différents intervalles aux différents temps d'évaluation exprimés en CCI (95% IC).

Temps de mesures	Mesure de stabilité	Séance 1/ Séance 2 (intervalle de 1 jour)	Séance 1/ Séance 3 (intervalle de 1 semaine)	Séance 3/ Séance 4 (intervalle de 20 jours)	Séance 1/ Séance 4 (intervalle de 1 mois)
CIDN_1 min	CCI (95% IC)	0,651 (0,241 - 0,866)	0,663 (0,262 - 0,872)	0,835 (0,588 - 0,941)	0,751 (0,417 - 0,908)
CIDN_8 min	CCI (95% IC)	0,740 (0,397 - 0,904)	0,712 (0,346 - 0,892)	0,659 (0,255 - 0,870)	0,724 (0,367 - 0,897)
CIDN_15 min	CCI (95% IC)	0,105 (-0,402 - 0,569)	0,452 (-0,044 - 0,773)	0,513 (0,035 - 0,803)	0,594 (0,152 - 0,841)
CIDN moyenne temps 1 et 8 min	CCI (95% IC)	0,877 (0,681 - 0,956)	0,832 (0,580 - 0,940)	0,849 (0,618 - 0,946)	0,799 (0,511 - 0,927)
CIDN moyenne temps 1, 8 et 15 min	CCI (95% IC)	0,780 (0,474 - 0,920)	0,785 (0,483 - 0,921)	0,815 (0,545 - 0,933)	0,823 (0,562 - 0,936)

Tableau 7 - Stabilité du CIDN (inhibition en %) entre différents intervalles aux différents temps d'évaluation exprimés en CCI (95% IC).

Temps de mesures	Mesure de stabilité	Séance 1/ Séance 2 (intervalle de 1 jour)	Séance 1/ Séance 3 (intervalle de 1 semaine)	Séance 3/ Séance 4 (intervalle de 20 jours)	Séance 1/ Séance 4 (intervalle de 1 mois)
CIDN_1 min	CCI (95% IC)	0,659 (0,255 - 0,870)	0,775 (,464 - ,918)	0,891 (0,714 - 0,962)	0,805 (0,523 - 0,929)
CIDN_8 min	CCI (95% IC)	0,764 (0,443 - 0,913)	0,729 (0,377 - 0,899)	0,710 (0,343 - 0,891)	0,779 (0,471 - 0,919)
CIDN_15 min	CCI (95% IC)	0,142 (-0,370 - 0,594)	0,255 (-0,264 - 0,665)	0,123 (-0,387 - 0,581)	0,682 (0,293 - 0,879)
CIDN moyenne temps 1 et 8 min	CCI (95% IC)	0,876 (0,680 - 0,956)	0,845 (0,610 - 0,945)	0,881 (0,690 - 0,958)	0,845 (0,610 - 0,945)
CIDN moyenne temps 1, 8 et 15 min	CCI (95% IC)	0,710 (0,342 - 0,891)	0,825 (0,567 - 0,937)	0,830 (0,577 - 0,939)	0,916 (0,774 - 0,971)

Si l'on considère le CIDN en valeurs absolues (VAS) dans un intervalle d'évaluation d'une semaine (Tableau 6), le CCI de 0,663 (modéré), observé spécifiquement au temps de 1 minute, est passé à 0,832 (excellent) lorsque les valeurs moyennes des deux temps de mesures (1 et 8 minutes) sont observées. Pour les valeurs en %, dans un intervalle d'évaluation d'une semaine (Tableau 7), le CCI de 0,775 (0,464 - 0,918), observé spécifiquement au temps de 1 minute, atteint 0,845 (0,610 - 0,945) lorsque l'on considère les valeurs moyennes de deux temps de mesures (1 et 8 minutes).

Les CCI de la réponse inhibitrice en changement absolu (VAS), considérant l'inhibition moyenne des deux premiers temps de mesures, évalués à différents intervalles, sont pour 1 jour d'intervalle : 0,877; de 1 semaine d'intervalle : 0,832; de 20 jours d'intervalle : 0,849 et pour 1 mois d'intervalle : 0,799.

5.2 Étude 2

5.2.1 Description des sujets de l'étude 2

Vingt-trois sujets sains dont la moyenne d'âge est de 28 ans (19-50), 11 femmes et 12 hommes, ont participé à l'étude. Chaque volontaire a participé à trois séances et est passé par toutes les procédures préétablies. Aucun sujet n'avait d'histoire de maladie neurologique ou psychiatrique. Aucun d'entre eux n'avait eu une expérience de douleur chronique ou de douleur aiguë pendant la période de l'étude et trois mois la précédant.

Les valeurs moyennes (écart-type) de l'état d'humeur (BECK), de la pensée catastrophique (PCS_CF), de l'anxiété caractéristique (IASTA_B) des participants, ainsi que les valeurs de l'anxiété état (IASTA_A) et de l'échelle d'anxiété (ANXIÉTÉ), évaluées à chaque rencontre, sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Caractéristiques psychologiques des participants à l'étude 2

	BECK	PCS_CF	IASTA_B	IASTA_A	ANXIÉTÉ
Placebo	2,04 (3,85)	8,09 (5,71)	29,17 (7,00)	26,78 (6,40)	14,83 (19,37)
Cathode	-	-	-	26,30 (6,44)	10,87 (15,69)
Anode	-	-	-	27,17 (7,37)	9,87 (13,47)
Données présentées en moyenne \pm É.T.					

Les données du questionnaire de l'anxiété situationnelle (IASTA-A) ne différaient pas statistiquement entre les séances selon les paramètres de stimulation (Tableau 8) (ANOVA, $p > 0,05$).

Selon l'échelle d'anxiété, les sujets s'estiment plus anxieux lors de la séance placebo que lors des séances de la cathode et de l'anode (Tableau 8), sans qu'il y ait une différence statistiquement significative (ANOVA $p > 0,05$). Pour cette échelle d'anxiété, lors de la séance 1 (M=18,043), les valeurs moyennes étaient plus élevées qu'à la séance 2 (M=8,522) et à la séance 3 (M=9,391). L'ANOVA a démontré une différence statistiquement significative ($F(2,44) = 4,543$ $p = 0,042$ $n^2_p = ,171$) pour l'ordre des séances mais qui s'est avérée non confirmée par les analyses post hoc (Bonferroni).

5.2.2 Mesures de base

Le Tableau 9 présente les mesures de base établies au début de chaque séance (avant les périodes de stimulation). L'ANOVA à un facteur a été réalisée pour vérifier si ces mesures de base (VAS 50, seuil de douleur mécanique, douleur thermique) étaient semblables au cours des différents jours de l'expérimentation (Tableau 9). Le « mode de stimulation » (anodique, cathodique, placebo) a été considéré comme étant le facteur intra-sujets. Pour ces variables, les sujets n'ont pas présenté de différence statistiquement significative sur les 3 jours de test.

Tableau 9 – Mesures de base (température du VAS 50, douleur thermique et seuil de douleur mécanique) à chaque séance avant l'intervention (STCC) lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode (ANOVA). $p > 0,05$.

Variabes	Placebo	Cathode	Anode	Valeur p
VAS 50 (C⁰)	44,78 (0,84)	44,89 (0,90)	44,78 (0,86)	0,879
Douleur (VAS 0-100)	50,41 (12,03)	54,17 (12,44)	45,29 (17,20)	0,108
Seuil de douleur (lb)	7,29 (2,43)	7,15 (1,95)	7,09 (2,19)	0,952

Données présentées en moyenne \pm É.T.

On a calculé la fiabilité test-retest (cohérence absolue) des mesures de référence (seuil de douleur et douleur thermique de base) obtenues à chaque condition. Cette statistique a été utilisée comme mesure de cohérence interne et de reproductibilité parmi toutes les conditions. Les moyennes du seuil de douleur mécanique (lb) se sont montrées stables dans toutes les conditions (Tableau 9), présentant une valeur de coefficient de corrélation intraclass (CCI) de 0,954 et un intervalle de confiance à 95% de 0,909 - 0,979. Les moyennes de la douleur thermique (thermode) ont présenté un CCI de 0,629 et un intervalle de confiance à 95% de 0,262 à 0,830. Cela indique que la fiabilité test-retest des valeurs de base des trois séances (placebo, cathode et anode) a été excellente pour le seuil de douleur mécanique et modérée pour la douleur thermique. Ces mesures nous permettent de vérifier si ces variables étaient similaires pendant les trois jours de l'expérimentation.

L'intensité et l'aspect désagréable de la sensation tactile induite par les différentes polarités de stimulation sont présentés dans le Tableau 10 et ont été comparés par l'ANOVA à un facteur. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée au cours des 3 jours de test pour ces variables.

Les valeurs se rapportant au seuil de douleur mécanique et celles de température choisie pour le test de la thermode ont été semblables entre les trois séances expérimentales. Une corrélation positive a été observée entre les valeurs du seuil de

douleur mécanique et les températures choisies pour le VAS 50 ($r = 0,436$, $p < 0,001$). Cependant, le seuil de douleur mécanique et les valeurs d'intensité de la douleur induite par le test de la thermode n'ont pas montré de corrélation significative ($r = -0,154$, $p = 0,207$).

Nous avons pu noter que les sujets qui ont choisi des valeurs de température plus basses au test du VAS 50 (plus de sensibilité thermique) ont eu tendance à présenter des valeurs de douleur plus élevées durant le test de la thermode de 2 min après la stimulation conditionnante ($r = -0,344$; $p = 0,004$).

Tableau 10 – Moyenne d'intensité et d'aspect désagréable (n=23) de la sensation tactile (VAS) pendant la STCC lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode (ANOVA). $p > 0,05$.

Variable		Placebo	Cathode	Anode	Valeur p
Intensité (VAS 0-100)	μ (É.T.)	32,70 (20,74)	34,90 (21,64)	35,20 (20,19)	0,282
Aspect désagréable (VAS 0-100)	μ (É.T.)	32,39 (27,85)	38,04 (25,00)	36,61 (23,87)	0,740

En effet, la STCC a bien été tolérée par tous les sujets lors de toutes les rencontres. Lors de la séance placebo, bien que nous n'ayons appliqué que 30 secondes de stimulation active (Gandiga *et al.*, 2006), les niveaux d'intensité et d'aspect désagréable de la stimulation rapportés par les sujets de cette étude n'ont pas été significativement différents de ceux attribués par ceux-ci lors de la période de stimulation cathodique ou anodique.

Quand ils sont interrogés, à la fin de chaque séance, sur le temps (minutes) pendant lequel ils pensaient avoir ressenti la stimulation, une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) a été observée entre les temps attribués à la stimulation placebo ($M=3,73$, $É.T.=3,51$) et les stimulations cathodique ($M= 7,78$, $É.T.=3,35$) et anodique ($M=7,82$, $É.T.= 2,88$). Cependant, ce temps de perception de la stimulation n'a pas été significativement différent entre les deux stimulations actives.

L'intensité et l'aspect désagréable de la douleur lors du test d'immersion dans l'eau froide (CPT) sont présentés dans le tableau 11 et ont été comparés par ANOVA à un facteur. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée au cours des 3 jours de test pour ces variables.

Tableau 11 – Moyenne d'intensité et d'aspect désagréable de la douleur (VAS) pendant le CPT (n=23) lorsque l'on compare les stimulations placebo, cathode et anode. $p > 0,05$.

Variable		Placebo	Cathode	Anode	Valeur p
Douleur (CPT)	μ	57,54	55,52	58,84	0,826
	(É.T.)	(16,62)	(18,52)	(16,46)	
Aspect désagréable (CPT)	μ	57,22	55,58	60,21	0,681
	(É.T.)	(17,82)	(19,05)	(17,20)	

5.2.3 Impact de la STCC sur le seuil de douleur mécanique

Les valeurs des seuils de la douleur mécanique et les changements avant/après stimulation corticale, pour les 3 conditions de STCC, sont exposés dans le tableau 12. Les changements moyens du seuil de douleur mécanique, considérant les mesures d'avant et d'après les différentes conditions de STCC (anode, cathode et placebo), ont été analysés par ANOVA à mesures répétées.

Tableau 12 – Seuil de douleur mécanique (lb) avant et après l'intervention (moyenne, É.T.) pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23)

	Avant	Après	Effet STCC (lb)
Placebo	7,29 (2,43)	6,87 (2,03)	0,42 (0,69)
	$p = 0,008^*$		
Cathode	7,15 (1,95)	6,96 (2,07)	0,18 (0,89)
	$p = 0,336$		
Anode	7,09 (2,19)	6,75 (2,03)	0,34 (0,56)
	$p = 0,008^*$		$p = 0,431$
Données présentées en moyenne \pm É.T.			

L'ANOVA à mesures répétées (2 temps : avant et après STCC; 3 paramètres de stimulation : anodique, cathodique, placebo) a révélé qu'il y a eu un effet principal statistiquement significatif du facteur temps ($F(2,22) = 8,350$, $p = 0,009$, $n^2_p = ,275$). Les seuils de douleur mécanique ($M = 6,866$), après la stimulation, ont été plus bas qu'avant ($M = 7,182$). Cependant, il n'y a pas eu d'effet principal de la stimulation ($F(2,44) = 0,390$, $p = 0,679$, $n^2_p = 0,017$), ni un effet significatif d'interaction entre les types de stimulation et le temps ($F(2,44) = 0,858$, $p = 0,431$, $n^2_p = 0,038$). L'effet sur le seuil de douleur n'a donc pas été statistiquement différent entre les trois paramètres de STCC. L'ANOVA indique que l'effet de la STCC sur le seuil de douleur n'est pas supérieur à la stimulation placebo.

Les tests t appariés ont été utilisés pour vérifier l'impact séparé de chaque intervention sur le seuil de douleur mécanique (Tableau 12). Une réduction du seuil de douleur mécanique a eu lieu lors des trois procédures de stimulation. Les analyses ont identifié une réduction statistiquement significative du seuil de douleur (lb), représentant une augmentation de la sensibilité sur les points testés ($p < 0,01$) post- stimulation placebo (différence moyenne = 0,420 95% IC 0,119 à 0,722) et post- stimulation anodique (différence moyenne = 0,343 95% IC 0,097 à 0,588). Lors de la stimulation cathodique, la réduction du seuil de douleur (différence moyenne = 0,183 95% IC 0,203 à 0,570) n'a pas été statistiquement significative ($p > 0,05$).

5.2.4 Impact de la STCC et du CPT sur la douleur thermique induite par la thermode.

Les valeurs moyennes de douleur thermique, avant et après chaque intervention (STCC et CPT), sont présentées dans le Tableau 13.

L'ANOVA (3 x 3) à mesures répétées (avec ajustement de Bonferroni par comparaisons multiples) a été menée pour évaluer l'impact de chaque paramètre de STCC (anodique, cathodique, placebo) sur la douleur thermique, aux différents temps de mesures : T1 (avant STCC), T2 (après STCC/avant CPT), T3 (après CPT).

Tableau 13 – Moyennes de douleur (É.T., SEM) avant et après l'intervention pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23).

Stimulation	STCC		CPT		STCC + CPT	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Placebo	50,41 (12,03)	46,96 (16,62)	46,96 (16,62)	37,33 (19,95)	50,41 (12,03)	37,18 (15,80)
Cathode	54,17 (12,44)	46,59 (14,22)	46,59 (14,22)	39,36 (17,13)	54,17 (12,44)	36,80 (19,11)
Anode	45,29 (17,20)	42,97 (19,06)	42,97 (19,06)	30,65 (20,68)	45,29 (17,20)	30,65 (20,68)

L'ANOVA indique que le facteur stimulation n'est pas statistiquement significatif ($F(2,44) = 2,06$, $p = 0,139$, $n^2_p = 0,086$) tandis le facteur temps est significatif ($F(2,44) = 28,32$, $p = 0,000$, $n^2_p = 0,563$). Cependant aucune interaction significative n'a été observé entre le facteur temps et le facteur stimulation ($F(4,88) = 1,049$, $p = 0,387$, $n^2_p = 0,046$). L'ANOVA indique que l'effet de la STCC sur la perception de la douleur et sur l'efficacité de la modulation de la douleur par stimulus conditionnante n'est pas supérieur à la stimulation placebo.

Les changements moyens de douleur thermique (effet de la STCC) ainsi que l'effet de l'immersion (effet CIDN) sont présentés en différences absolues et en pourcentage de changement dans le Tableau 14.

Il n'y a aucune corrélation significative entre l'effet de la STCC sur la douleur thermique et l'effet du CPT (l'activation du CIDN) pour les données de chacune des séances : anode, cathode et placebo.

Tableau 14 – Changements moyens de la douleur (VAS et pourcentage) lors du test de la thermode pour chaque type de stimulation et d'intervention (n=23).

Différences	Effet STCC			Effet CIDN			Effet STCC et CIDN		
	Placebo	Cathode	Anode	Placebo	Cathode	Anode	Placebo	Cathode	Anode
VAS	3,45	7,57	2,31	9,62	7,23	12,32	13,08	14,81	14,63
(É.T.)	(9,96)	(10,49)	(12,61)	(15,33)	(7,97)	(13,28)	(15,24)	(11,31)	(14,96)
%	8,35	14,05	4,03	22,19	17,74	33,74	27,86	29,15	36,25
(É.T.)	(22,75)	(17,87)	(27,05)	(36,26)	(18,71)	(32,96)	(35,65)	(21,93)	(39,09)

Données présentées en moyenne \pm É.T.

5.2.5 Variabilité de l'effet de la STCC sur la douleur thermique

En observant spécifiquement l'effet individuel de la STCC (différence entre temps 1 et temps 2) sur la douleur thermique des 23 sujets de l'étude, après chaque stimulation, nous avons pu observer que la STCC placebo a eu des effets divergents : 5 sujets ont eu une inhibition de la douleur post-stimulation placebo (≥ 10 en VAS), 3 sujets une augmentation (≥ 10 en VAS) et 15 sujets n'ont eu aucun changement (≥ 10 en VAS) lors de la séance placebo.

De plus, il est possible d'observer (Tableau 15) que les différents paramètres de STCC anodique et cathodique n'ont pas résulté en un effet dans la même direction de l'inhibition ou facilitation de la douleur chez tous les sujets.

Chez 13 sujets sur 23 qu'ont participé à cette étude, il y a eu une inhibition de la douleur par la STCC (8 seulement par la stimulation cathodique; 2 par la stimulation anodique et cathodique et 3 seulement par la stimulation anodique). Aucun sujet n'a eu tendance à obtenir une facilitation de la douleur par la cathode et 3 sujets ont eu une tendance de facilitation de la douleur par l'anode. Chez 8 sujets de l'étude, la STCC n'a pas induit de changement minimal (10 en VAS) de la douleur thermique.

Les informations du tableau 15 sont organisées selon l'effet analgésique ou

hyperalgésique (≥ 10 en VAS) de différentes polarités de stimulation.

Tableau 15 – Direction du changement de la douleur thermique en fonction du paramètre de stimulation chez les 23 sujets soumis aux procédures de STCC

Nombre de sujets	Effet Cathode	Effet Anode
7	Inhibiteur	Nul
2	Inhibiteur	Inhibiteur
1	Inhibiteur	Facilitateur
2	Nul	Facilitateur
3	Nul	Inhibiteur
8	Nul	Nul

5.2.6 Analyses exploratoires

5.2.6.1 Impact de l'intervention placebo sur l'efficacité du CIDN

L'inhibition de la douleur, observée entre les temps 2 et 3, caractérise l'effet du CIDN. C'est d'ailleurs ce qui était attendu après la période de stimulation placebo en réponse au CPT. Il a été observé que l'efficacité du CIDN activé par le CPT après une période de STCC placebo a donné une moyenne d'inhibition de 9,62 (É.T.=15,33) chez les sujets testés.

Cette valeur, comparativement aux moyennes d'inhibitions vérifiées lors de l'étude 1 de cette thèse et dans d'autres études de notre laboratoire (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008; Chalaye *et al.*, 2013 et 2014) lorsque ce même paradigme du CIDN (thermode – CPT – thermode) était utilisé, représente clairement une inhibition inférieure à l'inhibition attendue.

Lors de l'étude 1, une population semblable, le même examinateur et le même paradigme expérimental d'activation du CIDN, étaient utilisés. L'efficacité du CIDN, mesurée à 4 reprises (Tableau 5), était caractérisée par une inhibition (moyenne t1 et t8 minutes) de la douleur thermique de 21,42 en VAS et de 41,9 en pourcentage. Néanmoins, en observant les valeurs de l'inhibition (moyenne t1-t8 minutes) caractérisant l'activation du CIDN post-stimulation placebo (M=9,6), post-stimulation anodique (M=12,32) et post-stimulation cathodique (M= 7,2), en VAS ou en pourcentage (placebo=22,19%, cathode=17,74%, anode=33,74%), il semble y avoir eu une réduction de l'efficacité du CIDN chez les sujets de cette étude 2 (Tableau 14).

D'après la littérature et considérant différents paradigmes expérimentaux, une inhibition en pourcentage de 29% caractérise l'efficacité moyenne de CIDN (Pud *et al.*, 2009) chez des sujets sains. Les données publiées dans d'autres études de notre laboratoire, évaluant le CIDN chez les sujets sains, suggèrent un changement de douleur en valeur absolue d'environ 27 et 18 en VAS ou, en pourcentage, d'environ 42 et 33 %, respectivement (Chalaye *et al.*, 2013 et 2014).

Les valeurs moyennes d'inhibition nous amènent à croire que l'efficacité de ce mécanisme a été réduite, possiblement en raison des procédures de l'expérimentation. Toutefois, nous ne pouvons pas les attribuer à un effet spécifique d'une polarité de stimulation.

De plus, l'analyse descriptive des données de la séance placebo de STCC, dans laquelle nous n'attendions ni une influence sur la douleur, ni sur l'activation du mécanisme inhibiteur, nous a permis de vérifier que, parmi les 23 sujets étudiés (Figure 4), 11 ont vécu un changement de leur douleur de moins de 10 en valeur absolue et moins de 23 % en changement relatif après le test d'immersion (CPT). Selon Galagher *et al.* (2001) et Todd *et al.* (1996), les changements de douleur, évalués par des échelles visuelles analogiques, doivent être supérieurs aux valeurs citées ci-haut pour pouvoir être considérés comme des changements cliniquement significatifs.

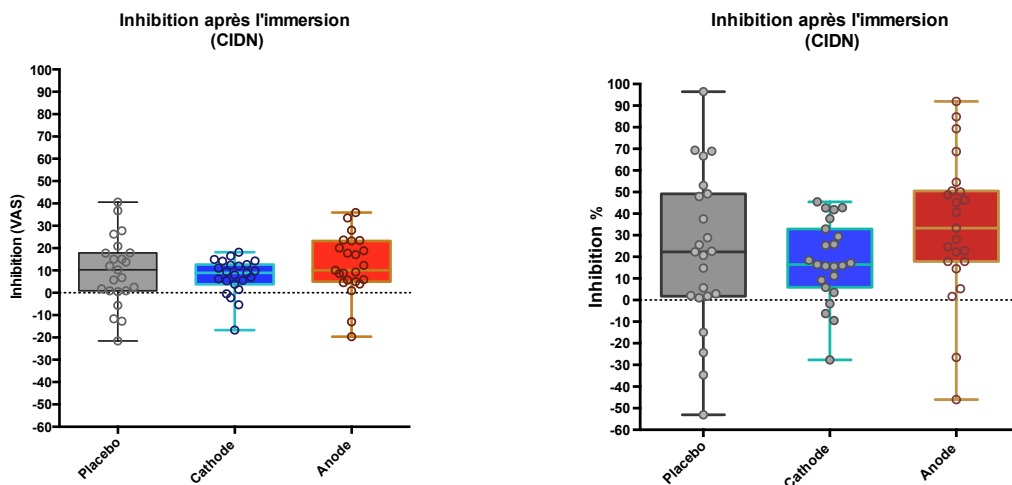


Figure 4 - Représentation du CIDN (n=23) en VAS et en pourcentage. Il est possible de voir les sujets dont le CIDN n'a pas été activé lors de la séance placebo.

5.2.7 Division des sujets selon l'efficacité du CIDN

Pour explorer de possibles facteurs influençant l'efficacité d'un tel mécanisme, les données ont été analysées selon une division arbitraire entre deux groupes de sujets. Un premier (groupe 1) dont le CIDN n'a pas été efficace lors de la séance placebo; un second (groupe 2) dont le CIDN de sujets a été efficace lors de la séance placebo (Figure 5). Il a été établi, de façon arbitraire, que pour inclure un sujet dans le groupe 2, il devait y avoir une inhibition de la douleur post-immersion d'au minimum 10 en VAS et 20 en pourcentage.

Le groupe 1 était constitué de 4 femmes et 7 hommes, dont l'âge moyen était de 29 ans (19-50). Le groupe 2 était constitué de 7 femmes et 5 hommes, d'un âge moyen de 28 ans (22-47).

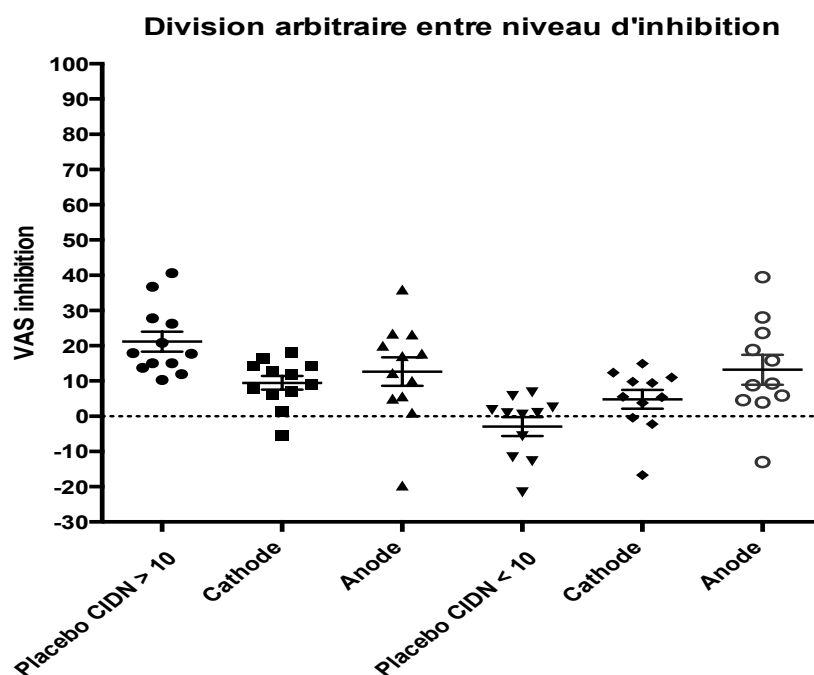


Figure 5 - Distribution des sujets selon le niveau d'inhibition (CIDN > 10 et CIDN < 10) post STCC.

Les données indiquent que c'est vraiment au niveau de la séance placebo que les moyennes d'inhibition entre les deux groupes ont un comportement différent (Figure 5).

Dans le Tableau 16 sont présentées les données de base (VAS 50, douleur thermique), les changements du seuil de douleur mécanique et de douleur thermique qui caractérisent l'effet de la stimulation, ainsi que l'efficacité de CIDN caractérisant la division en deux groupes lors de la séance placebo.

Tableau 16 - Données de base, effet de la stimulation (sur le seuil de douleur mécanique et sur la douleur thermique) et efficacité du CIDN lors de la séance placebo caractérisant la différence entre les deux groupes.

	Température VAS 50	Douleur de base (2 min thermode)	Effet STCC (seuil de douleur mécanique)	Effet STCC (douleur thermique)	CIDN (VAS)
CIDN inefficace (n=11)	44,80 (1,03)	50,09 (11,87)	0,44 (0,84)	6,04 (8,89)	- 2,95 (8,88)
CIDN efficace (n=12)	44,76 (0,67)	50,71 (12,69)	0,40 (0,57)	1,08 (10,67)	21,15 (9,74)
Mann- Whitney	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001^*$

Données présentées en moyenne \pm É.T.

Le changement moyen ($M=-2,95$) du groupe 1 et du groupe 2 ($M=21,15$), lors de la séance de STCC placebo, montre que chez certains sujets, il y a eu une augmentation de la douleur après le CPT (inefficacité du CIDN).

Les analyses qui suivent ont été conduites pour explorer certains facteurs (inter groupes) qui peuvent avoir influencé l'efficacité du CIDN et cette différence entre les sujets testés :

Sensation de la STCC : La sensation de la STCC placebo a été comparée entre les deux groupes et aucune différence statistiquement significative n'a été observée. Les valeurs $p = 0,148$ (pour l'intensité de la sensation) et $p = 0,622$ (pour l'aspect désagréable de la stimulation) ont été calculées à l'aide du test de Mann-Whitney.

Douleur pendant l'immersion (CPT) : On a également réalisé une comparaison

de la douleur ressentie pendant le test d'immersion (CPT) post-stimulation placebo entre les deux groupes. Il n'a pas été possible d'identifier des différences statistiquement significatives, au niveau de ces variables, lors de la séance placebo (Tableau 17). La valeur $p = 0,079$ non significative a été calculée pour l'intensité de la douleur ressentie. Cependant, une valeur très proche du seuil de signification a été observée en ce qui concerne l'aspect désagréable de la douleur ($p = 0,052$).

Tableau 17 - Intensité et aspect désagréable de la douleur ressentie pendant le CPT. Comparaison entre les deux groupes au cours des jours de STCC placebo, cathodique et anodique.

	Intensité de la douleur (CPT)			Aspect désagréable de la douleur (CPT)		
	Placebo	Cathode	Anode	Placebo	Cathode	Anode
CIDN inefficace (n=11)	50,64 (16,20)	46,36 (15,18)	50,82 (13,97)	50,27 (16,56)	46,55 (12,41)	50,55 (13,61)
CIDN efficace (n=12)	64,08 (14,60)	64,33 (16,85)	66,17 (15,58)	63,75 (16,94)	63,92 (20,77)	69,11 (15,60)
Mann-Whitney	$p = 0,079$	$p = 0,014$	$p = 0,022$	$p = 0,052$	$p = 0,025$	$p = 0,006$

Données présentées en moyenne \pm É.T.

Lors des séances de stimulation cathodique et anodique, des différences statistiquement significatives ont été identifiées entre les deux groupes pour l'intensité de la douleur et pour l'aspect désagréable de la douleur pendant le CPT (Tableau 17). En fait, le groupe CIDN inefficace a présenté des moyennes de douleur toujours inférieures au groupe CIDN efficace, ce qui peut être l'un des facteurs qui influencent l'inefficacité de ce mécanisme, identifié dans le groupe 1, lors de la séance placebo.

Les données (différence pendant la séance placebo) ne nous permettent pas de savoir si la sensation moins intense de douleur lors du CPT était une réponse caractéristique des sujets du groupe 1 au préalable, une conséquence de la procédure de STCC, ou une conséquence de la procédure expérimentale en général. Cependant, il faut considérer que la différence entre le niveau d'inhibition observé entre les deux groupes lors de la séance placebo (Figure 5) s'est inversée lors des séances cathodique et anodique, ce que pourrait indiquer simplement une régression vers la moyenne.

L'inhibition (efficacité du CIDN) a montré une tendance à augmenter dans le groupe 1 et à diminuer dans le groupe 2, indépendamment de la différence de sensation douloureuse lors du CPT, qui est restée raisonnablement constante lors des 3 séances pour les deux groupes.

Facteurs psychométriques : Afin d'explorer une possible influence des variables psychométriques, évaluées au début des expérimentations, sur l'efficacité du CIDN, nous avons analysé les valeurs moyennes de l'état d'humeur, de la pensée catastrophique et de l'anxiété-trait (Tableau 18) des participants. Aucune différence statistiquement significative ($p > 0,05$) n'a été observée (Tableau 18) parmi les sujets des deux groupes.

Tableau 18 - Caractéristiques psychométriques des participants selon le groupe d'efficacité du CIDN.

	Sexe	PSQI	BECK	PCS_CF	IASTA_B
CIDN inefficace (n=11)	4 femmes	8 sujets : bon	2,73 (7,21)	8,64 (7,21)	31,35 (7,58)
	7 hommes	3 sujets : pauvre			
CIDN inefficace (n=12)	7 femmes	10 sujets : bon	1,42 (2,15)	7,58 (4,40)	27,08 (6,24)
	5 hommes	2 sujets : pauvre			
Mann-Whitney			$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Données présentées en moyenne \pm É.T.					

Lorsque nous analysons les données psychométriques selon les trois paramètres de stimulation (Tableau 19), nous n'observons aucune différence statistiquement significative au niveau de l'anxiété (évaluée par le IASTA_A et l'échelle d'anxiété).

Tableau 19 — Caractéristiques psychométriques des participants selon le groupe d'efficacité du CIDN (classification par paramètres de STCC).

	IASTA (A) Placebo	IASTA (A) Cathode	IASTA (A) Anode	Friedman	Échelle d'anxiété Placebo	Échelle d'anxiété Cathode	Échelle d'anxiété Anode	Friedman
CIDN Inefficace n=11	26,27 (7,45)	27,36 (7,52)	29,45 (8,73)	$p > 0,05$	15,82 (18,05)	18,36 (19,73)	14,27 (15,99)	$p > 0,05$
CIDN Efficace n=12	27,25 (5,56)	25,33 (5,43)	25,08 (5,44)	$p > 0,05$	13,92 (21,28)	4,00 (5,56)	5,83 (9,67)	$p > 0,05$
Mann- Whitney	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Données présentées en moyenne ± É.T.								

Si l'on regarde les données de la séance de STCC placebo, au niveau de l'échelle d'anxiété, la différence entre les valeurs observées par groupe d'efficacité du CIDN est petite et non statistiquement significative, ne pouvant donc pas être considérée à ce moment-là comme étant le facteur d'inefficacité du CIDN. Pourtant, entre les séances de STCC cathodique et anodique, on a observé une plus grande différence, mais toujours sans signification au niveau statistique.

5.2.8 Possible impact de la STCC sur la stabilité du CIDN

Initialement, nous analyserons le comportement du CIDN sur les 15 autres sujets qui ont participé à l'étude 1 de cette thèse, dans laquelle nous avons employé le même paradigme expérimental. Il a été possible d'observer qu'à chacune des 4 séances, il y a eu une variabilité de la réponse inhibitrice inférieure à la variabilité de la réponse inhibitrice présentée par les 23 sujets de l'étude 2 (n=23). En effet, en utilisant le calcul du Coefficient de Variation (CV), pour analyser la variabilité de cette réponse sur les sujets de l'étude 1 et de l'étude 2, le résultat a donné un CV de 54% au jour 1, 65% au jour 2, 62% au jour 3 et 70% au jour 4 de l'étude 1. Cette variabilité s'est montrée plus élevée entre les sujets de l'étude 2 : le calcul du CV de la réponse inhibitrice parmi les sujets de l'étude 2, évalué postérieurement aux procédures de STCC, a été de 159 % post-stimulation placebo, 110 % post-stimulation cathodique et 107 % post-stimulation anodique.

Si l'on considère l'efficacité du CIDN entre une séance et une autre (jour 1, 2, 3, 4) dans le groupe de sujets de l'étude 1, on a pu voir que la réponse d'activation de ce mécanisme par le paradigme utilisé a été stable : le CV de 4 évaluations du CIDN a été de 8,3 % (faible variabilité) lors de l'étude 1. Pourtant, dans l'étude 2, en analysant la variabilité du CIDN dans le groupe de sujets testés (post-placebo, cathode et anode), on a pu calculer un CV de 26,2%, ce qui montre une grande variabilité de la réponse.

Nous pouvons donc noter que cette augmentation de la variabilité de la réponse inhibitrice, observée dans le groupe post-STCC, peut refléter la variabilité du comportement parmi les sujets en réponse aux procédures de STCC. Cette variabilité peut être associée ou non à un effet spécifique de la stimulation sur l'activité corticale, ce qui n'a d'ailleurs pas été contrôlé dans cette étude. La variabilité de l'effet de la

STCC sur l'excitabilité corticale, chez les sujets sains par exemple, a été récemment citée dans une étude (Wiethoff *et al.*, 2014) et montre que les réponses physiologiques à la STCC peuvent varier parmi les sujets stimulés. D'autres facteurs d'ordre psychologique, difficiles à contrôler, liés directement ou non à l'effet des procédures expérimentales, tels que l'effet placebo ou nocebo, par exemple, peuvent aussi avoir influencé le comportement des variables analysées ici.

CHAPITRE 6

DISCUSSION

6.1 Étude 1

La première étude de cette thèse avait pour objectif d'évaluer la stabilité d'un paradigme expérimental séquentiel (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008) utilisé pour l'activation du CIDN : comme stimulus test, une stimulation thermique capable d'évoquer une douleur de longue durée (2 min) et comme stimulus conditionnant, le test de l'immersion du bras dans l'eau froide à 10°C (le CPT). L'objectif était d'évaluer la stabilité de la réponse inhibitrice à différentes périodes d'évaluation. Cette stabilité est considérée comme étant un facteur important permettant de vérifier l'influence d'une intervention thérapeutique (ici la STCC) sur l'activation de ce mécanisme.

Avant tout, nous avons comparé la douleur de base évoquée par la thermode pendant les 2 minutes de test qui utilisait, à chaque séance, une température capable d'évoquer une douleur d'intensité équivalente au VAS 50. Ces douleurs de base, lors des stimuli test, ont été semblables durant les 4 jours des expérimentations et les valeurs ne différaient pas statistiquement. Cette stabilité des douleurs de base évoquées par le stimulus test semble être un facteur important, étant donné les résultats rapportés dans l'étude de Brissette (2013), dans lesquels on a observé que le niveau de la douleur évoquée par le stimulus test pouvait avoir une influence sur l'efficacité de la réponse inhibitrice. Il a été suggéré qu'une douleur d'une intensité faible à modérée ($VAS \leq 50$) serait ainsi plus passible d'inhibition qu'une douleur de forte intensité ($VAS \geq 50$).

D'autres facteurs importants, l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur ressentie par nos sujets pendant le stimulus conditionnant (le CPT), n'ont pas statistiquement différés pendant les 4 jours de test de notre étude. Dans certaines études, les auteurs ne trouvent aucune association entre la puissance des CIDN et les scores de douleur lors du stimulus conditionnant (Nir *et al.*, 2011 ; Baad-Hansen *et al.*, 2005 ; Pud *et al.*, 2005 ; Granot *et al.*, 2008). Cependant, la littérature diverge sur cet aspect. À titre d'exemple, un stimulus conditionnant plus intense a été associé à une plus grande

analgésie dans certaines études (Lautenbacher *et al.*, 2002 ; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008).

Par contre, l'équipe de Granot *et al.* (2008) a testé différentes températures de bain d'eau pour activer le CIDN. Ils ont constaté que pour déclencher une inhibition, le SC devait produire une douleur d'au moins 20 sur 100 d'intensité. Dans ce projet, cette condition a été respectée chaque jour de test. En effet, l'immersion dans l'eau à 10⁰C a induit une intensité de douleur de 61,19 le jour 1 et a causé, au temps 1 minute post-immersion, une inhibition de 23,72 en VAS; le jour 2, on a induit une intensité de douleur de 60,11 et cela a provoqué une inhibition de 26,44; le jour 3, on a induit une intensité de douleur de 58,99 et cela a provoqué une inhibition de 22,78 et le jour 4, on a induit une intensité de douleur de 57,73 et cela a donné une inhibition de 21,72 en VAS.

Nous pouvons alors observer que le paradigme expérimental utilisé dans notre étude a présenté une stabilité concernant ces deux aspects, aussi bien pour la douleur pendant le ST que pour la douleur pendant le SC, ce qui, initialement, aurait pu exercer une influence sur la réponse inhibitrice.

Si l'on compare l'inhibition de la douleur à différents temps de mesures post-immersion et à différentes périodes de mesures, les résultats suggèrent que ce paradigme expérimental a induit l'activation du CIDN d'une façon stable. Cette stabilité, vérifiée à de plus longs intervalles d'évaluation, c'est-à-dire une semaine, 20 jours et 1 mois après la première session, a pour la première fois démontré par un paradigme séquentiel, utilisant la thermode comme ST et le CPT comme SC, que l'inhibition est stable dans le temps.

D'ailleurs, l'étude de Lewis *et al.* (2012b) a vérifié la fidélité sur deux jours d'utilisation du *cold pressor test*, séparés par une période de 3 jours et a trouvé que le test de l'immersion possédait une excellente fidélité intersession pour mesurer l'efficacité des CIDN.

Dans notre étude, l'efficacité et la stabilité de la réponse inhibitrice ont été évaluées immédiatement à 1 min et après 8 min et 15 min du SC. La force de l'activation ainsi que la stabilité de la réponse inhibitrice étaient plus grandes au temps de mesure immédiatement après l'immersion. Effectivement, on a observé que

l'efficacité du CIDN était présente pendant les trois temps de mesures post-immersion, indépendamment de la journée de test. Une autre étude menée dans notre laboratoire avait aussi observé que l'inhibition de la douleur induite par l'activation du CIDN se maintenait à 15 min post-SC (Brissette, 2013). Dans le même sens, l'étude de Tuveson *et al.* (2006) a mesuré les seuils de douleur de pression suite à un stimulus conditionnant (douleur ischémique) et a démontré que le seuil de douleur revenait au niveau de base après 30 minutes de la fin du conditionnement.

Dans deux études dirigées par Willer *et al.* (1990 et 1989), les chercheurs ont utilisé le réflexe de retrait (RIII) comme ST et l'immersion de la main dans l'eau chaude comme SC. Ils ont constaté que l'effet des CIDN se prolongeait jusqu'à 6 à 10 minutes après la fin de l'immersion. Certains auteurs ont observé des résultats divergents et mentionnent que les CIDN sont efficaces pendant moins de 5 minutes après l'arrêt du stimulus conditionnant (Campbell *et al.*, 2008; Kosek & Ordeberg, 2000; Kakigi, 1994). La différence entre les résultats de ces études peut être une conséquence de différents paradigmes d'activation du CIDN utilisés.

Un facteur important qui a été observé ici est que si l'on considère la moyenne d'inhibition obtenue aux temps de 1 min et de 8 min post-SC pour calculer l'efficacité du CIDN, la stabilité temporelle de la réponse inhibitrice est augmentée. Avec le paradigme expérimental proposé, les données suggèrent que le profil d'activation du CIDN pourrait se caractériser non seulement par une force, mais aussi par une durée de la réponse inhibitrice, un facteur qui n'a pas été pris en compte jusqu'à présent. Mentionnons tout de même que nos résultats semblent être en accord avec ceux obtenus par un autre groupe de recherche (Nahman-Averbuch *et al.*, 2013) chez des sujets sains et des sujets atteints de migraine. Ils ont comparé le comportement du CIDN activé cette fois-ci à deux reprises pendant une courte période de temps et eux ont observé que, dans un premier temps d'évaluation, les deux groupes ne différaient pas. C'est au cours d'une deuxième activation du CIDN qu'ils ont été capables d'identifier une inefficacité de ce mécanisme dans le groupe de patients migraineux par rapport au groupe de sujets sains. En effet, les sujets souffrant de migraine n'ont pas réussi à maintenir leur réponse modulatrice lors des répétitions (espacées de 70 sec à 115 sec) d'un stimulus conditionnant. En lien direct avec nos résultats, cette étude suggère l'importance de

considérer non seulement le facteur intensité, mais aussi la durée de la réponse inhibitrice pour décrire l'efficacité de ce mécanisme.

Plusieurs études rapportent un déficit des CIDN dans certaines pathologies, telles que le syndrome de la fibromyalgie (Julien *et al.*, 2005), le syndrome du côlon irritable (Wilder-Smith *et al.*, 2004), le syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire (Maixner *et al.*, 1995), la céphalée de tension (Sandrini *et al.*, 2006) et la migraine (Nahman-Averbuch *et al.*, 2013). Ce n'est toutefois pas le cas de la lombalgie chronique (Julien *et al.*, 2005), l'ostéoarthrite (Kosek et Ordeberg, 2000), l'arthrite rhumatoïde (Leffler *et al.*, 2002), par exemple. Les raisons pouvant expliquer ces différences pourraient se situer au niveau des mécanismes physiologiques responsables de ces pathologies douloureuses. Cependant, nos résultats ouvrent la possibilité de remettre en question les différentes méthodologies employées lors de l'évaluation de l'efficacité de ce mécanisme, qui ne prend en compte qu'un seul temps de mesure de la réponse inhibitrice durant la réalisation du SC, ou immédiatement après le SC.

Un autre facteur intéressant à rapporter a été observé lors des analyses individuelles. Il s'agit du fait que, parmi les 15 sujets de notre étude, un seul a montré la plus grande inhibition au temps de 1 min post-CPT au cours des quatre expérimentations. Par contre, lors de la première rencontre, 5 sujets ont montré la plus grande inhibition au temps de 8 min post-CPT et 3 sujets au temps 15 min post-CPT. Pour les rencontres 2, 3 et 4, la plus grande inhibition a été observée au temps de 8 min pour 4 sujets et au temps de 15 min pour 4 autres sujets. En effet, si l'on considère les 4 rencontres, 7 sujets ont présenté la plus grande inhibition au temps de 1 min post-CPT, mais ce ne sont pas les mêmes sujets qui, chaque jour, l'ont présentée ainsi. Cette distribution de la force de l'inhibition dans le temps entre les sujets testés a contribué à ce que nous puissions observer une plus grande stabilité du CIDN lorsque l'on considère la moyenne de deux temps de mesure pour chaque sujet.

Le fait d'avoir identifié une plus grande stabilité de cette réponse en considérant la moyenne de deux temps de mesure du CIDN nous a permis d'obtenir un paradigme expérimental plus fiable afin d'attribuer une possible influence de l'utilisation de la STCC, lors de l'étude 2, sur l'activation de la réponse inhibitrice.

La plupart des études destinées à évaluer le mécanisme inhibiteur utilisent des paradigmes expérimentaux d'activation du CIDN en appliquant le ST avant et après (de façon séquentielle) ou avant et pendant (de façon parallèle) au SC. Nos résultats suggèrent que les valeurs d'inhibition de ces deux façons de mesurer le CIDN, en parallèle ou séquentielle, pourraient avoir une importance lors des évaluations. En outre, nos données nous amènent à remettre en question les résultats obtenus par ces paradigmes. Sont-ils vraiment équivalents ? En fait, la situation sera plus claire si, dans les prochaines études visant une meilleure description de ce mécanisme dans différentes populations, on prend en compte plus d'une mesure possiblement, les mesures en parallèle et les différents temps de mesures post-SC.

6.2 Étude 2

6.2.1 Effet de la STCC sur le seuil de douleur mécanique (algomètre)

L'un des objectifs de l'étude 2 de cette thèse a été d'étudier l'influence de la STCC sur la sensibilité à la pression mécanique induite par l'algomètre. Cette mesure a été particulièrement utilisée dans des études expérimentales, car elle était directement liée à une variété d'altérations cliniques chez les patients qui souffrent de douleur (Nikolajsen *et al.*, 2000; Petersen *et al.*, 1992; Finocchietti *et al.*, 2011).

Dans cette étude, si l'on considère les mesures de base du seuil de douleur mécanique, nous avons pu observer que les valeurs présentées par les sujets, avant chacune des interventions, se trouvaient dans des intervalles considérés normaux d'après les études de Fisher *et al.* (1987) et Antonacci *et al.* (1998). Une grande stabilité de cette variable (CCI = 0,954 95% IC 0,909 - 0,979) inter-séances a aussi été vérifiée quand l'on compare les mesures de base des trois jours de stimulation.

Après chacune des 3 procédures de stimulation, une petite variation moyenne du seuil de douleur à la pression a été observée : cathode (2,75%), anode (7,40%) et placebo (5,76%), indiquant une réduction du seuil de douleur mécanique comparativement aux mesures d'avant l'intervention. Cette réduction du seuil a atteint des valeurs significatives après les stimulations anodiques et placebo, mais cet effet n'a pas été significativement différent entre les 3 types de stimulation.

Bien que des résultats d'autres études (Vaseghi *et al.*, 2014) aient proposé un effet analgésique de la stimulation anodique sur le seuil de douleur mécanique, nos données ne confirment pas un tel effet. L'étude de Jürgens *et al.* (2012) va dans le même sens que la nôtre; aucune différence probante n'a été observée entre les effets des stimulations cathodique, anodique ou placebo sur le seuil de douleur mécanique induit par l'algomètre de pression.

Les résultats d'une récente méta-analyse (Vaseghi *et al.*, 2014) rapportent un effet de la stimulation du cortex moteur sur le seuil de douleur. Ils indiquent que la stimulation anodique du cortex moteur, comparativement à la STCC placebo, induit une augmentation significative de 9,45% (CI : 3,70 à 15,20) sur le seuil de douleur. Si l'on compare avec des mesures de base, une augmentation de 16,42% (CI : 4,48 à 28,37) est rapportée. Cependant, parmi les 8 études prises en compte dans cette méta-analyse, seulement 3 ont utilisé des stimulations mécaniques afin d'évaluer le seuil de douleur. Les autres études ont utilisé des stimulations électriques ou thermiques. Parmi les études qui ont utilisé des stimulations mécaniques, seulement deux d'entre elles ont employé l'algomètre de pression comme instrument d'évaluation.

Une étude pilote (n=8) conduite par Bachman *et al.* (2010) a permis d'observer une augmentation du seuil de détection et du seuil de douleur mécanique après la stimulation cathodique, comparativement à des stimulations anodique et placebo (les stimuli ont été réalisés avec des filaments de Von Frey et des monofilaments calibrés) ; quant au seuil de douleur à la pression mécanique (algomètre), celui-ci n'a été significativement influencé par aucune des modalités de stimulation.

Dans une autre étude, réalisée par Reidler *et al.* (2012), un algomètre de pression a été employé et les auteurs ont observé que, comparativement à la stimulation placebo, c'est la stimulation anodique qui a augmenté le seuil de douleur à la pression mécanique.

Dans l'étude de Grudman *et al.* (2011), citée aussi dans la méta-analyse de Vaseghi *et al.* (2014), on ne rapporte aucun effet inhibiteur de la STCC sur la sensibilité à une stimulation mécanique. Cependant, dans cette étude, le cortex somatosensoriel primaire a été la région stimulée et non pas le cortex moteur, comme c'était le cas dans

les autres études citées ci-dessus ainsi que la nôtre.

Il est possible que, dans notre étude, étant donné le fait que la stimulation placebo et anodique ont produit une augmentation significative de la sensibilité à la pression mécanique, un tel effet représente un changement dû à la répétition de la mesure. Bien que nous ne puissions pas l'affirmer, ce phénomène de sensibilisation peut avoir empêché la quantification de l'effet analgésique de stimulation cathodique. En effet, c'est cette seule polarité dans laquelle, avec la répétition de la mesure, nous n'avons pas identifié de niveaux significatifs de réduction du seuil de douleur.

6.2.2 Effet de la STCC sur la douleur thermique (thermode)

Pour la STCC sur la douleur expérimentale thermique, nos données suggèrent que la douleur thermique a été inhibée après la STCC cathodique. Cependant, cette inhibition, quand on la compare avec le groupe anode et placebo, n'a pas atteint de valeurs statistiquement significatives. Cette observation concorde avec les résultats d'une revue de littérature relativement récente dans laquelle il a été conclu qu'il n'y a pas d'évidences suffisantes pour affirmer l'effet analgésique de la STCC (O'Connell *et al.*, 2014; Luedtke *et al.*, 2012b).

En effet, bien que nous ayons un bon nombre d'études qui explorent l'effet de la STCC dans le soulagement de la douleur, il n'y a qu'un petit nombre d'études expérimentales qui ont employé, lors de leurs procédures, les mêmes paramètres que nous avons utilisés, en prenant en considération les aspects suivants : 1- des études qui explorent l'effet de la STCC du cortex moteur sur la douleur expérimentale; 2- des études qui prennent en considération l'intensité de la douleur thermique (et non pas le seuil de douleur) comme variable dépendante; 3- des études qui emploient la thermode pour induire la stimulation nociceptive de longue durée.

Les études disponibles dans la littérature explorent l'influence de la STCC sur le seuil de douleur ou sur la douleur induite par des stimuli expérimentaux variés (électriques, mécaniques, thermiques). Dans certaines études, le cortex somatosensoriel primaire (S1) a été la région ciblée pour la stimulation, dans d'autres, c'est le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). Certaines ne prennent pas en considération l'intensité de la douleur comme étant la variable présentant un intérêt pour l'analyse de l'effet

antinoceptif de la stimulation, mais plutôt les changements au niveau du potentiel évoqué somatosensoriel (stimulation au laser) ou du seuil de douleur.

Ces différences méthodologiques limitent les comparaisons directes de nos résultats avec d'autres études. Peut-être en raison des différences citées ci-dessus, les études présentent des résultats divergents sur l'effet de la STCC sur la douleur expérimentale. L'effet analgésique de la STCC était déjà rapporté après la stimulation anodique ainsi qu'après la cathodique.

Par exemple, dans l'étude de Boggio *et al.* (2008), la stimulation anodique du cortex moteur a augmenté le seuil de perception et le seuil de douleur induite par stimulation électrique. Cette même polarité, quand elle est employée pour stimuler le cortex dorsolatéral préfrontal, a augmenté (aussi bien pour le stimulus chaud que le froid) le seuil de douleur thermique induit par la thermode (Mylius *et al.*, 2012) ainsi que le seuil de perception, quand on applique un stimulus électrique (Boggio *et al.*, 2008).

Dans l'étude de Borckardt *et al.* (2012), ils ont observé que l'anode a réduit les seuils de perception thermique de chaleur et de froid. Ils n'ont pas observé de changement sur le seuil de douleur thermique avec un stimulus de chaleur, mais ils ont néanmoins rapporté une influence sur le seuil de douleur au stimulus de froid.

Dans le même sens, l'étude de Matsunaga *et al.* (2004) a utilisé la stimulation anodique sur le cortex moteur et a observé une augmentation de l'amplitude du potentiel évoqué somatosensoriel du nerf médian, montrant ainsi une augmentation de la sensibilité à un stimulus nociceptif.

En revanche, après la stimulation cathodique du cortex moteur, on a observé une augmentation de la tolérance à l'induction de la douleur par la stimulation au laser (Csifcsak *et al.*, 2009). Antal *et al.* (2008) et Terney *et al.* (2008) ont aussi observé qu'en stimulant avec la STCC cathodique le cortex somatosensoriel primaire, une réduction de la sensation de douleur induite par stimulation au laser était obtenue.

D'autres études n'ont cependant pas identifié d'effet analgésique, ni après la stimulation anodique, ni après la cathodique (Jürgens *et al.*, 2012). Dans l'étude de Jürgens *et al.* (2012), aucune influence d'une polarité n'a pu être observée, ni sur les tests quantitatifs sensoriels (QST), ni sur la douleur thermique (sommation sensorielle)

induite par la thermode. De même, Bachman *et al.* (2010) ont comparé, dans une étude pilote, l'effet des stimulations placebo, cathodique et anodique, et n'ont pas observé d'effet sur la variable seuil de douleur thermique induite par le test de la thermode.

Apparemment, l'effet de la STCC sur la douleur induite expérimentalement dépendrait du type de variable étudiée. S'ajoutant à ce facteur, des variations des paramètres de dosages (temps, intensité et densité de courant) de stimulation entre une étude et une autre sont également des facteurs qui exercent une influence sur les différentes réponses obtenues.

Dans notre étude, nous n'avons pu qu'observer une tendance inhibitrice de la stimulation cathodique sur la douleur thermique. Cependant, statistiquement, nos données ne confirment pas cette différence quand on compare les effets des trois modalités employées.

6.2.2.1 Variabilité de l'effet STCC sur le seuil de douleur thermique

On a analysé individuellement les réponses des sujets de notre étude aux différentes polarités de stimulation. En fait, ce qui attire notre attention est le fait que, considérant un point de coupure (un changement minimum de 10/100 en VAS), les sujets ont montré une tendance à un effet inhibiteur de la douleur thermique lors des procédures de STCC, soit lors de la séance cathodique, pendant laquelle 10 d'entre eux ont présenté une inhibition, soit lors de la séance anodique ou de la séance placebo, dans lesquelles 5 d'entre eux ont aussi présenté une inhibition de la douleur thermique.

Un autre facteur à prendre en considération est qu'aucun des 23 sujets n'a présenté de tendance à une facilitation de la douleur par la stimulation cathodique et seulement 3 des sujets ont présenté une tendance à une facilitation de la douleur par la stimulation anodique ou par la stimulation placebo. En effet, pour 8 sujets de l'étude, la STCC n'a pas été capable d'induire un changement minimum (10 en VAS) de la douleur thermique, ce qui indique qu'en prenant en considération un changement de la variable douleur, 30% des sujets n'ont pas répondu minimalement à la procédure de stimulation de cette étude, indépendamment de la polarité de la STCC.

Récemment, certaines études ont commencé à remettre en question le

pourcentage de sujets qui répondent selon ce que l'on attend des procédures de stimulation, dans le but d'augmenter ou de diminuer le niveau d'excitabilité corticale. Ces études rapportent une variabilité significative de la réponse entre les sujets (Maeda *et al.*, 2000b; Lopez-Alonso *et al.*, 2014; Wiethoff *et al.*, 2014).

Cependant, la plupart des auteurs ne rapportent pas, dans leurs résultats, quel est le nombre de sujets qui répond réellement ou pas, d'une certaine manière, aux différentes procédures de STCC.

L'étude de Lopez-Alonso *et al.* (2014) montre que, même si l'on n'a pas observé de différence significative entre les mesures des sujets étudiés en réponse à la stimulation anodique, certains sujets montrent clairement, de façon individuelle, un changement significatif de l'amplitude du potentiel évoqué moteur (MEP). En outre, ils rapportent que moins de la moitié des sujets (45%) ont répondu comme ce que l'on attendait dans la procédure de STCC employée.

Dans notre étude, un effet analgésique de la STCC sur la douleur thermique n'a pas pu être statistiquement confirmé, mais en analysant les réponses individuelles à chaque procédure de stimulation, on a pu voir parmi les sujets qui ont répondu minimalement à la procédure expérimentale une plus grande tendance à l'inhibition de la douleur par la stimulation cathodique. En effet, la stimulation cathodique a été capable de réduire l'intensité de la douleur sur 10 (43%) des 23 sujets testés. D'autre part, un grand nombre de sujets a semblé ne pas répondre à la procédure employée, montrant ainsi que la stimulation peut affecter les sujets d'une façon différente.

6.2.2.2 Facteurs influençant la variabilité de l'effet de la stimulation

La variabilité de l'effet de la stimulation sur la variable douleur observée dans notre étude peut être associée à plusieurs facteurs qui n'ont pas été nécessairement contrôlés ici. La variabilité de l'effet de la STCC anodique sur l'excitabilité corticale (MEP) chez les sujets sains a été récemment rapportée dans une étude (Wiethoff *et al.*, 2014) et indique que les réponses physiologiques à la STCC peuvent varier entre les sujets stimulés.

Les facteurs d'ordre psychologique ou cognitif, liés directement ou non à l'effet

des procédures expérimentales, tels que l'effet placebo ou nocebo, les attentes, la peur, peuvent avoir influencé le comportement des réponses observées. En fait, jusqu'à présent, aucune étude n'a analysé l'influence des facteurs tels que les attentes, la peur et l'anxiété devant les procédures de STCC sur les différentes réponses obtenues, qu'ils soient chez les sujets en bonne santé (douleur expérimentale) ou des patients (douleur clinique).

Dans notre étude, bien que les valeurs du IASTA_A aient été semblables lors des trois rencontres, les sujets se sont dits plus anxieux (échelle d'anxiété) devant les procédures de stimulation corticale, lors de la séance placebo, que lors des séances de la cathode et de l'anode.

L'anxiété et la peur sont des caractéristiques importantes associées à l'hyperalgésie chez les hommes et les femmes (Thibodeau *et al.*, 2013). Un faible niveau d'anxiété est aussi associé à un plus grand effet placebo et une anxiété élevée est associée à des niveaux plus élevés de douleur. L'influence de l'anxiété, qui bloque une possible analgésie, peut caractériser un effet nocebo (Goffaux *et al.*, 2009). Dans notre étude, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'effet de la STCC sur la douleur expérimentale et le niveau d'anxiété, la pensée catastrophique, la qualité du sommeil ou l'état de l'humeur.

Aslaksen *et al.* (2014) suggèrent que la perception de l'effet analgésique de la STCC peut varier en partie par la sensation de douleur engendrée par le stimulus nociceptif et en partie par l'intensité de ce stimulus. Il est important de souligner que, dans notre étude, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre l'intensité de la douleur avant la stimulation (ou même entre la température utilisée par le test de la thermode) et les effets analgésiques de chaque paramètre de stimulation.

6.2.2.3 Effet placebo de la STCC

Dans notre étude, l'une des limitations a été l'absence d'un groupe contrôle sans STCC. Après la séance placebo aussi bien qu'après l'anodique, il y a eu une augmentation significative de la sensibilité mécanique, sans avoir de différences significatives entre elles; cet effet n'a pas pu être attribué, spécifiquement, à aucune des procédures.

En analysant l'influence de la STCC sur la douleur thermique après les STCC placebo et anodique, des niveaux de douleur de base semblables ont été préservés, ne permettant pas de vérifier d'influence analgésique. Ce n'est que la stimulation cathodique qui a donné un effet analgésique significatif.

Ces résultats représentent les effets d'après les données de la moyenne du groupe à chaque séance. Quand nous analysons, par exemple, les effets individuels sur les 23 sujets de notre étude, nous observons que la douleur thermique a été influencée d'une façon non homogène à la séance placebo. Si l'on considère des valeurs ≥ 10 en VAS comme un effet minimum de la stimulation sur la sensation douloureuse, trois sujets du groupe ont eu une inhibition de la douleur post-stimulation placebo ; cinq sujets ont eu une augmentation (≥ 10 en VAS) et 15 autres sujets n'ont eu aucun changement après la stimulation placebo. Ces effets divergents montrent une variabilité sur le comportement des sujets en ce qui concerne la réponse aux procédures expérimentales lors de la séance placebo.

Une récente étude réalisée par Aslaksen *et al.* (2014) a comparé les effets de la STCC anodique sur un groupe de stimulation placebo et sur un autre contrôle (histoire naturelle). Ils ont observé que le groupe placebo post-stimulation a présenté une douleur plus faible par rapport au groupe de l'histoire naturelle, montrant ainsi un effet placebo important. Un facteur intéressant, observé dans cette étude, a été que quand les sujets ont reçu des stimuli avec des températures pré-définies de 43 et 45°C, induisant des niveaux de douleur d'intensité moyenne à modérée, l'effet de la STCC anodique ne peut pas être séparé de l'effet placebo. Cependant, dans les stimulations avec des températures de 47°C, dans lesquelles une sensation douloureuse plus intense a été observée, le groupe a ressenti un effet analgésique significatif après la stimulation anodique, comparativement aux groupes contrôle et placebo.

Ces données nous font penser au besoin d'explorer l'effet de la STCC par rapport à l'intensité de la douleur engendrée par un certain stimulus et pas seulement par rapport à l'intensité ou le type de stimulation nociceptive. En effet, les douleurs ressenties par les sujets de notre étude, pendant les séances cathode et placebo, ont été d'intensité modérée (moyenne = 50 et 54, respectivement). Même avec un niveau de

douleur modéré, il a été possible d'observer une inhibition de la douleur après la stimulation cathodique. Cependant, cette polarité de stimulation n'a pas été employée au cours de l'étude d'Aslaksen.

En outre, Aslaksen et ses collaborateurs ont observé un effet analgésique de la stimulation anodique supérieur à celui de la stimulation placebo quand une sensation douloureuse plus intense a été perçue. Dans notre étude, la moyenne de douleur rapportée au cours des séances anodiques (moyenne de 45,29) a été inférieure (mais non significativement) à la moyenne de douleur des séances de stimulation placebo et cathodique et, aussi, inférieure à la moyenne de douleur (moyenne de 56,36) rapportée par les sujets de cette étude d'Aslaksen. Si nous considérons cette possibilité avancée par Aslaksen selon laquelle l'action analgésique de la stimulation dépendrait, en partie, de la douleur expérimentale, la perception de l'effet analgésique de la stimulation anodique peut avoir été influencée par la plus faible intensité de la douleur ressentie par les sujets de notre étude pendant la séance anodique, comparativement à la séance cathodique.

6.2.3 Influence de la STCC sur l'activation du CIDN par le CPT

L'un des principaux objectifs de cette thèse était de vérifier si une période de STCC (placebo, cathodique, anodique), réalisée avant le CPT, pourrait influencer l'activation du CIDN. D'après les données des 23 sujets de cette étude, nous n'avons observé aucune différence significative entre les mesures d'inhibition obtenues lors de ces 3 séances expérimentales.

La moyenne d'inhibition de la douleur à la séance placebo, dans laquelle nous espérons qu'ait lieu normalement l'activation du CIDN, semble avoir été influencée par le contexte expérimental. Lors de la séance placebo, les valeurs obtenues de la réponse inhibitrice ont été bien inférieures comparativement aux valeurs rapportées dans d'autres études sur le CIDN (Oono *et al.*, 2011; Chalaye *et al.*, 2013 et 2014; Parent *et al.*, 2015). Par exemple, dans une étude menée par Oono *et al.* (2011) dans laquelle les chercheurs ont comparé l'efficacité de la réponse inhibitrice activée par 3 différents stimuli conditionnants (CPT, douleur ischémique au niveau du bras, douleur mécanique au niveau du visage), les résultats ont montré une inhibition de 31% en réponse à douleur

ischémique et de 20% pour la douleur mécanique. Dans cette étude, une inhibition encore plus importante (43,6%) a pu être observée quand le CPT était le stimulus conditionnant employé. Les études de Chalaye *et al.* (2013, 2014) ont trouvé respectivement une inhibition de la douleur thermique induite par le CPT de 42% (27,6 en VAS) et de 33% (18,8 en VAS) chez les sujets sains. Parent *et al.*, (2015) ont rapporté une inhibition de 48% de la douleur thermique avec le paradigme du CIDN (thermode – CPT – thermode).

Outre le fait que la moyenne d'inhibition de notre groupe soit restée sous la moyenne rapportée dans d'autres études, quand on analyse les données individuelles obtenues exclusivement lors de la séance placebo, nous observons qu'environ 50% des sujets de notre étude n'ont pas réussi à activer le CIDN comme l'on s'y attendait. Ce pourcentage est bien supérieur à ce qui est rapporté dans les autres études. Par exemple, dans l'étude de Gullander *et al.*, (2013), les auteurs ont analysé la réponse inhibitrice de sujets en bonne santé, dans un groupe de 40 participants. Ils ont observé que 15% des participants ne répondaient pas au paradigme expérimental d'activation du CIDN (6 sujets ou 15%). Une autre étude, réalisée par Locke *et al.* (2014), rapporte que parmi 125 sujets en bonne santé, seulement 9 (7,2%) n'ont pas montré de réponse inhibitrice.

Malheureusement, nous n'avons pas de valeurs de référence des CIDN des sujets de notre étude sans que le facteur expérimental associé au protocole de STCC soit présent. Nous ne savons donc pas quelle réponse inhibitrice nous pourrions attendre de ces mêmes sujets hors de ce contexte de stimulation corticale.

Il est possible que des facteurs psychologiques des participants liés au contexte expérimental d'une procédure de stimulation corticale par courant électrique puissent exercer des influences sur les résultats. L'anxiété, la peur ou les attentes de participants face à ces procédures expérimentales (même la STCC placebo) pourraient influencer la perception de la douleur et l'activation des CIDN.

Toutefois, dans l'étude 1 de cette thèse, nous avons utilisé ce même paradigme d'activation du CIDN (outre la STCC) sur un groupe de sujets en bonne santé, avec des expériences conduites par le même examinateur et dans un même *setting* expérimental. Comparativement à la réponse inhibitrice observée chez les sujets de cette étude 1

(21,42 en VAS et 41,9 en pourcentage), nos données actuelles suggèrent que la séance de STCC placebo a influencé l'activation de ce mécanisme (9,62 en VAS et de 22,19 en pourcentage). Nous allons donc considérer certains facteurs qui peuvent avoir contribué à une telle réduction de l'efficacité de la réponse inhibitrice chez les sujets de notre étude 2.

Étant donné que la douleur pendant le SC (i.e. CPT) et la douleur provoquée par le ST (i.e. thermode) pourraient influencer la stabilité de cette réponse inhibitrice (Martel *et al.*, 2013), nous avons examiné initialement les scores de douleur induits par ces stimuli à chaque séance (Tableaux 9 et 11). Si l'on compare les données du groupe complet, aussi bien selon l'ordre des séances que selon les paramètres de stimulation, ces variables ont eu un effet semblable dans les trois rencontres. Nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative au cours des 3 jours de test pour ces variables, ni de corrélations significatives entre ces variables et l'efficacité de la réponse inhibitrice. À partir de cela, nous nous sommes proposés d'analyser les données des sujets selon le niveau d'inhibition obtenue, c'est-à-dire des sujets qui ont répondu et des sujets qui n'ont pas répondu en activant le CIDN.

Dans les prochaines lignes, nous allons explorer certaines caractéristiques qui pourraient avoir influencé les sujets chez qui la réponse inhibitrice était inefficace (ou hyperalgésique) lors de la STCC placebo. Par exemple, l'intensité de la douleur provoquée par le SC et par le ST, l'effet de la STCC placebo et les niveaux d'anxiété pré-stimulation pertinente à chaque groupe établi seront caractérisés.

- Stimulus conditionnant (SC)

Les valeurs d'intensité et d'aspect désagréable de la douleur pendant le CPT (SC), obtenues pour chacun des 2 groupes, n'étaient pas significativement différentes entre une séance et l'autre (placebo, cathode, anode). Cependant, la moyenne des valeurs de douleur et d'inconfort du CPT était plus petite dans le groupe CIDN inefficace.

Si, d'après certains auteurs, le facteur intensité du SC pourrait exercer une influence sur la force d'activation du CIDN (Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008; Pud *et al.*, 2009), le fait que cette différence au niveau de la douleur et de l'aspect désagréable évoqués par l'immersion ait été présente lors des trois séances ne nous permet pas

d'attribuer directement à ce facteur la cause de cette inefficacité observée spécifiquement pendant la séance placebo. En effet, la différence significative d'efficacité de CIDN entre les groupes a été observée lors de la séance placebo (Tableau 17). Lors des séances cathode et anode, la réponse inhibitrice a été présente dans les deux groupes, indépendamment des différentes valeurs de douleur et d'inconfort provoquées par le CPT. Ainsi, la contribution de ce facteur à l'absence de réponse inhibitrice observée ici est questionnable.

Un autre aspect que l'on pourrait prendre en considération est le fait que les moyennes d'intensité de la douleur et d'aspect désagréable, ressenties par les sujets de notre étude pendant les 2 minutes de CPT ($> 50/100$ en VAS), devraient quand même être suffisantes pour activer ce mécanisme lors de la séance placebo pour les deux groupes (Cormier *et al.*, 2012; Bogdanov *et al.*, 2014).

- Stimulus test (ST)

L'étude de Brissette (2013) suggère que l'intensité de la douleur induite par le stimulus test (thermode) est l'un des facteurs qui pourrait influencer l'efficacité du CIDN. Cette étude a vérifié qu'une immersion du bras dans l'eau froide (CPT) pendant 30 secondes était suffisante pour induire le CIDN. Pourtant, l'inhibition était plus grande sur les stimuli tests de faible intensité. Pour la douleur de faible intensité (< 50), il y a eu une diminution de 54% de la douleur; pour les douleurs moyennes ($= 50$) ou fortes (> 50), l'inhibition était de 19% et 11% respectivement.

Pourtant, la moyenne de douleur (ST) du groupe CIDN inefficace a été de 44,05 en VAS; une intensité tout à fait similaire au groupe avec CIDN efficace, lequel avait une moyenne de 49,64. Ces résultats suggèrent que la douleur induite par le stimulus test, même après la procédure de stimulation placebo, n'a pas contribué au patron de résultats observés dans la présente étude.

- Effet de la STCC

Un autre aspect aussi analysé était l'effet de la stimulation (qui a précédé le CPT) sur la douleur thermique induite par la thermode (différence avant/après la STCC). En effet, le niveau d'inhibition de douleur par la STCC placebo n'a pas été significativement différent entre les groupes CIDN efficace et CIDN inefficace.

Cependant, quand on analyse la relation entre l'effet de la STCC et la réponse inhibitrice (CIDN) induite par le CPT lors des 3 séances expérimentales, chez les 23 sujets, une corrélation négative significative ($r = -0,531$; $p = 0,001$) entre ces deux variables est observée. Cette corrélation est restée significative même quand nous étudions séparément les groupes CIDN efficace ($r = -0,491$; $p = 0,004$) ou inefficace ($r = -0,335$; $p = 0,046$). Ces résultats indiquent que l'inhibition du CIDN a été partiellement influencée par l'effet de la STCC sur la douleur thermique de base dans l'ensemble de résultats.

Lors de cette analyse, si nous considérons exclusivement les données de la séance placebo dans le groupe CIDN efficace, la corrélation (entre l'effet STCC x l'effet CIDN) est marginalement significative ($r = -0,571$; $p = 0,053$). Lors de la séance placebo de ce même groupe, nous avons observé l'inhibition plus petite de la douleur post-stimulation placebo et l'activation plus importante du CIDN.

En ne prenant en compte que les moyennes des séances cathodique et anodique, une corrélation entre l'effet de la STCC et l'activation du CIDN est encore vérifiée sur le groupe CIDN efficace. Ces corrélations dans ce groupe CIDN efficace laissent croire que le fait que la stimulation cathodique ait exercé une plus grande inhibition de la douleur thermique peut avoir contribué à la réduction du CIDN observé lors de la séance cathodique. Malgré cela, dans le groupe CIDN inefficace, il n'a pas été observé de corrélation entre l'effet de la stimulation et l'activation du CIDN, aussi bien lors des séances de stimulation placebo que cathodique et anodique. Sur ces sujets, la réponse inhibitrice ne semble pas être influencée par la STCC sur la douleur thermique au préalable. Avec ces résultats, il est difficile d'attribuer la cause de la réponse inefficace du CIDN post-STCC placebo, observée chez certains sujets, à un facteur spécifique. Il est possible que d'autres facteurs, non-évalués dans cette étude, comme le stress ou les attentes devant le protocole utilisé, puissent contribuer à de telles différences de CIDN entre les sujets de notre étude.

- Facteurs psychologiques

La perception de la douleur peut être influencée par des facteurs psychologiques comme l'attention, les attentes, la distraction, l'anxiété, le stress (Levine

et al., 1982; *Villemure et al.*, 2002; *Goffaux et al.*, 2007; *Lovick*, 2008; *Asmundson et al.*, 2009). Un stress extrême peut inhiber la douleur (analgésie induite par le stress), alors qu'un stress prolongé tend, au contraire, à augmenter la douleur (*Crettaz et al.*, 2013).

Des modèles psychologiques fondés sur le stress engagent habituellement des paradigmes expérimentaux qui provoquent un état d'anxiété anticipatrice qui influence la perception de la douleur (*Geva et al.*, 2014). Par exemple, *Rhudy et Meagher* (2000) rapportent dans leurs expériences que la menace (anticipation) d'un choc électrique a provoqué une diminution du seuil de douleur thermique. De même, des sujets en bonne santé ont vécu une plus grande intensité de la douleur provoquée par un stimulus électrique en présence d'un contexte négatif (*Senkowski et al.*, 2011; *Yoshino et al.*, 2012, 2010). En effet, tel que dans ces études, la menace d'une procédure de stimulation corticale pourrait provoquer un certain niveau d'anxiété.

De leur côté, *Geva et al.* (2014) et *Nilsen et al.* (2012) ont analysé l'influence du niveau de stress sur la modulation de la douleur. Ils ont montré que l'exposition à un niveau élevé de stress mental expérimental pourrait contribuer à la diminution de la réponse inhibitrice du CIDN.

Des résultats similaires ont été observés par *Vidor et al.* (2014). Les chercheurs ont observé que la douleur clinique et l'anxiété diminuaient la réponse inhibitrice (CIDN). Contrairement à cette observation, *Edwards et al.* (2006) n'ont pas trouvé d'association entre l'efficacité du CIDN et les paramètres psychologiques comme l'humeur et le stress, par exemple.

Si l'on considère le facteur anxiété face à une stimulation corticale, évaluée par les valeurs de l'échelle d'anxiété et obtenues avant la procédure de STCC (Tableau 19), nous pouvons constater que les sujets du groupe avec CIDN inefficace avaient tendance à être plus anxieux que ceux du groupe avec CIDN efficace aux jours 1, 2 et 3. En effet, le groupe de sujets qui se sont montrés les plus anxieux (22/100 en VAS comparativement à 14/100 dans le groupe CIDN efficace) au début des expériences (séance 1) est le groupe dans lequel l'activation du CIDN a été inefficace lors de la séance placebo.

Néanmoins, lorsque nous avons analysé les réponses inhibitrices des groupes, obtenues lors des séances de stimulations cathodique et anodique, on a observé une tendance à l'inversion de la réponse inhibitrice obtenue lors de la séance placebo. Ceci peut indiquer une influence des procédures de stimulation sur l'activation de la réponse inhibitrice lors des séances actives de STCC. Les mesures d'anxiété ont toujours été obtenues avant les procédures de stimulation. Pourtant, nous ne pouvons pas exclure une modulation des niveaux d'anxiété par les périodes de stimulation active; l'anxiété qui peut-être aurait influencé ce mécanisme lors de la séance de STCC placebo.

Un autre aspect observé est le fait que dans le groupe CIDN inefficace, c'est après la stimulation anodique que nous avons observé une croissance plus importante des valeurs d'inhibition. Inversement, dans le groupe de CIDN efficace, il y a eu une plus grande tendance à la réduction de la réponse inhibitrice quand le paradigme expérimental du CIDN a été réalisé après la stimulation cathodique.

Si on considère qu'une corrélation inverse entre l'effet STCC placebo et l'effet CIDN n'a été observée que dans le groupe où le CIDN a été efficace, une incapacité à réduire encore plus l'intensité de la douleur lors d'une autre intervention (le CPT) pourrait être prise en compte ici pour justifier la réduction de cette réponse lors de la séance cathodique du groupe CIDN efficace.

Ces données peuvent indiquer des influences opposées de ces deux polarités de stimulation sur la réponse inhibitrice ou simplement représenter une régression vers la moyenne, situation dans laquelle les données changent spontanément dans le temps vers la moyenne du groupe, indépendamment d'une intervention (Stigler, 1997; Bjørkedal et Flaten, 2011).

En ce qui concerne l'effet analgésique de la STCC sur le cortex moteur, curieusement, dans la plupart des études de STCC sur des sujets qui souffrent de douleur chronique, on a observé un effet positif de la stimulation anodique apportant un soulagement de la douleur (Antal *et al.*, 2010; Fenton *et al.*, 2009; Mori *et al.*, 2010; Fregni *et al.*, 2006). Aucune étude clinique ne rapporte une inhibition de la douleur par des périodes de STCC cathodique (Luedtke *et al.*, 2012b). Une possible influence de la stimulation anodique sur les mécanismes d'inhibition est souvent avancée pour justifier

un tel effet. Cependant, aucune de ces études n'a analysé le comportement du CIDN des sujets traités avec cette procédure de stimulation.

En effet, un déficit de CIDN a été identifié comme étant l'un des facteurs potentiels de la présence de la douleur chronique (Yarnitsky *et al.*, 2008; Edwards *et al.*, 2005; Wilder-Smith *et al.*, 2010). Celle-ci est souvent associée à un niveau augmenté d'anxiété (Asmundson et Katz, 2009). Cette association entre anxiété et douleur est supportée par les études démontrant la prévalence plus élevée de troubles anxieux chez les sujets souffrant de douleur chronique, ainsi que par les études décrivant l'anxiété comme un prédicteur de la douleur post-opératoire (Asmundson and Katz, 2009; Kroenke *et al.* 2013; Granot et Ferber, 2005; Theunissen *et al.*, 2012). En effet, une étude menée par Tang et Gibson (2005) démontre que tant l'anxiété-trait (considérée comme un trait de personnalité) et l'anxiété-état (considérée comme une condition émotionnelle transitoire) augmentent la sensibilité à la douleur.

L'étude de Vidor *et al.* (2014) met en évidence l'effet du trait anxieux sur la réduction de la modulation de la douleur dans un groupe de sujets atteints du syndrome douloureux myofacial. L'existence d'une relation entre la variable trait anxieux et l'excitabilité du cortex moteur a été démontrée dans cette étude.

Ensemble, les résultats suggèrent que le trait anxieux est associé à une augmentation de l'excitabilité corticale : corrélations positives entre le trait anxieux et la facilitation intra-corticale (ICF) et corrélations négatives avec la période de silence cortical (CSP) caractérisent une réduction de l'inhibition intracorticale chez les sujets plus anxieux. Entre autres, toujours dans cette étude, il a été observé que l'association entre les dysfonctions liées à la douleur clinique et l'anxiété diminue la réponse inhibitrice des CIDN.

Ces résultats de Vidor *et al.* (2014) suggèrent que les patients avec des hauts traits anxieux peuvent avoir une réduction de la réponse modulatrice de la douleur pendant les tests quantitatifs sensoriels et, conséquemment, une augmentation du MEP (lequel caractérise l'excitabilité corticospinale) lors d'un stimulus nociceptif.

Chez les sujets sains, l'étude de Bogdanov *et al.* (2014) analyse la présence d'une association entre l'anxiété et la réponse inhibitrice. Les résultats démontrent une

corrélation inverse ($r=-0,46$, $p < 0,05$) entre les scores de trait d'anxiété et l'analgésie en réponse à un stimulus conditionnant (CIDN). Ces auteurs observent que l'inhibition de la douleur était prédite par les réponses hémodynamiques des aires corticales préfrontales (cortex orbitofrontal médial et latéral, CCA et cortex préfrontal antérieur droit et postérieur gauche) pendant la phase initiale du SC (*cold pressor test*). Ces résultats suggèrent une association entre les niveaux d'anxiété, le niveau d'activité des aires corticofrontales et l'activation des CIDN.

D'ailleurs, certaines études ont observé une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal (Piché *et al.*, 2009; Moont *et al.*, 2011) et de l'amygdale pendant le CPT (Moont *et al.*, 2011). À la suite de cette augmentation de l'activité cérébrale, une réduction de l'activité évoquée par le ST était observée sur des aires corticales (SI, SII, SMA, insula postérieure, CCA) associées à la douleur. Ces aires, normalement activées par un stimulus douloureux, sont associées tant à la composante sensori-discriminative (SI, SII) qu'émotionnelle/affective (CCA) de la douleur.

De plus, l'activation du cortex orbitofrontal et de l'amygdale pendant la phase initiale du CPT a été associée au soulagement de la douleur (réponse inhibitrice) lors de ces études.

La présence de connexions réciproques entre le cortex orbitofrontal et les structures sous-corticales, telles que l'amygdale, le thalamus et la substance grise périaqueducale (SGPA), est rapportée (Barbas *et al.*, 2002; Kringelbach et Rouleaux, 2004). Une corrélation entre la réponse inhibitrice et l'augmentation de la connectivité entre le cortex cingulaire antérieur (subgénual), la SGPA et l'amygdale, a été identifiée (Sprenger *et al.*, 2011). Ces connexions entre les aires associées à la douleur et au traitement des émotions permettent possiblement de croire que le paradigme de STCC du cortex moteur/aire supra-orbitale puisse exercer une influence sur l'activité neuronale associée à la composante affective de l'information douloureuse.

Chez les sujets sains, la modulation de l'anxiété par la STCC de M1/aire supra-orbitale n'a pas encore été explorée. Pourtant, Lang *et al.* (2005) ont montré que cette procédure de STCC du cortex moteur est capable d'exercer une influence sur le flux sanguin cérébral des aires corticales sous les deux électrodes (aire frontale et motrice) et

sur des aires éloignées.

Le niveau d'excitabilité corticale des sujets lors des procédures de stimulation corticale peut influencer la réponse aux procédures de stimulation (Moloney et Witney, 2013). Si on considère la possibilité d'un niveau plus élevé d'excitabilité corticale (due à l'anxiété) chez les sujets du groupe CIDN inefficace, il est plausible de penser que la réponse aux procédures de STCC cathodique et anodique pourrait avoir une direction ou magnitude différente de la réponse lorsqu'on la compare au groupe de sujets moins anxieux. Dans notre étude, c'est la stimulation anodique qui a montré une plus forte tendance à augmenter la réponse inhibitrice du groupe CIDN inefficace (sujets plus anxieux). La stimulation cathodique semble avoir exercé une plus grande influence analgésique sur la douleur expérimentale thermique chez les sujets moins anxieux.

D'après Passard *et al.* (2007), la stimulation corticale motrice pourrait exercer une plus grande influence sur la douleur en modulant les structures corticales associées aux composantes affectives/émotionnelles de la douleur. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a exploré si les différentes polarités de STCC pourraient influencer différemment ces composantes.

Il est possible que la STCC ait influencé l'efficacité de la réponse inhibitrice indirectement par modulation du niveau d'anxiété de ces sujets. En effet, les bénéfices analgésiques de la STCC (anode M1/cathode aire supra-orbitale) pourraient avoir lieu par l'entremise de la modulation de l'anxiété et donc, facilitation des mécanismes d'inhibition de la douleur (Antal *et al.*, 2010; Fenton *et al.*, 2009; Mori *et al.*, 2010; Fregni *et al.*, 2006).

Nos données chez les sujets sains démontrent que la stimulation cathodique a exercé une plus importante influence analgésique sans induire une augmentation de la douleur. La stimulation anodique a entraîné une augmentation de la douleur pour seulement 3 sujets, sachant que pour les sujets ayant eu une moindre activation du CIDN, c'est cette polarité qui a le plus contribué à l'augmentation de l'activité inhibitrice descendante.

La possibilité d'avoir un effet de la STCC sur la douleur thermique, retardé ou de longue durée, existe. Cependant, il ne nous semble pas possible d'attribuer un tel effet

aux changements de CIDN observés dans les deux groupes après les stimulations anodique et cathodique. La tendance initiale observée dans les deux groupes a été celle d'une inhibition de la douleur thermique (effet STCC), donc un effet de longue durée de la STCC sur la douleur thermique ne justifierait pas l'inversion observée entre les séances placebo et les séances actives de STCC. Cependant, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une variabilité de l'effet de STCC dans le temps

6.3 Forces et limites des études

Plusieurs précautions ont été prises afin de contrôler la variabilité et limiter les biais pouvant affecter les données collectées. Tout d'abord, pour l'étude 2, était utilisé un essai randomisé croisé, dont les sujets sont leurs propres contrôles. Chacun des sujets a participé à toutes les séances (étude 1) et conditions de stimulation (étude 2). Les séances de STCC placebo, cathode et anode ont été assignées aléatoirement afin de limiter le biais de l'ordre de présentation des différentes séances de stimulation.

Nous utilisons des paradigmes de douleur expérimentale, ce qui nous a permis de standardiser les niveaux de douleur provoquée pour le test stimulus tout au long des expérimentations. Pour les données de CIDN de l'étude 1 et pour les données référant à l'effet de la STCC de l'étude 2, cette standardisation permet d'explorer une relation causale entre les variables. D'autre part, pour l'effet de la STCC sur l'activation du CIDN (étude 2), il est possible d'assumer un effet *carry over* de la STCC sur les mesures des douleurs lors du paradigme du CIDN.

Malgré les effets de longue durée de la STCC confirmés par d'autres études et démontrés par des changements au niveau de l'excitabilité corticale, la durabilité des effets analgésiques ou hyperalgésiques de la stimulation n'a pas été définie. Une limite de notre étude est l'absence d'un groupe contrôle de stimulation sur lequel les effets de longue durée de la STCC auraient été évalués, sans que le CPT n'ait été appliqué.

Le point intéressant, c'est que les mêmes procédures de stimulation corticale ont eu des effets opposés selon les groupes CIDN efficaces et inefficaces. Une des limites est très certainement l'inefficacité des CIDN vérifiés lors de la condition placebo qui n'était pas attendu et donc, l'absence des mesures basales des CIDN du groupe de sujets de l'étude 2.

Il est important de mentionner l'influence des attentes sur les résultats. Tout d'abord, dès le début de nos études, les participants étaient au courant qu'ils allaient être soumis aux procédures du CPT et de la STCC à toutes les séances. Néanmoins, les participants n'étaient pas au courant de l'ordre de stimulation présentée.

Même si l'environnement et les procédures expérimentaux étaient similaires d'une séance à l'autre, pour les deux études, il est possible que la perception du contexte expérimental ait varié d'une séance à l'autre pour les sujets.

Le facteur anxiété face aux procédures de stimulation corticale et leurs possibles interactions étaient mis en évidence par les résultats. Cependant, notre étude n'était pas élaborée pour tester l'influence des attentes ou de l'anxiété. Entre autres, une possible modulation de l'anxiété par les différentes polarités de stimulation ne peut pas être ignorée. Une telle modulation pourrait avoir indirectement influencé le CIDN. D'une perspective clinique, les résultats de cette étude suggèrent que l'influence de la STCC sur les facteurs émotionnels devrait être considérée dans les prochaines études.

Il est donc difficile d'affirmer si les résultats observés dans l'étude 2 reflètent vraiment une interaction entre l'anxiété et les procédures de stimulation corticale. L'anxiété face aux procédures de stimulation et sa possible implication sur l'effet analgésique de la STCC n'ont jamais été étudiées.

La possibilité que la STCC puisse avoir une influence analgésique via l'activation ou régulation de mécanismes inhibiteurs nous semble intéressante. Nos résultats ont indiqué que l'influence de la STCC sur la douleur expérimentale et sur l'activation du CIDN a varié entre les sujets, d'une façon non totalement dépendante de la polarité de stimulation. Nos résultats chez les sujets sains ont indiqué des effets opposés de la STCC anodique et cathodique, selon le niveau de CIDN vérifié lors de la séance placebo. Le niveau de base de CIDN des sujets traités par les procédures de stimulation corticale devrait être pris en considération pour les prochaines études sur les implications analgésiques de la STCC. Alors, des études ultérieures sont donc nécessaires pour confirmer cette hypothèse et éventuellement conclure à une plus grande influence analgésique de la STCC chez les sujets atteints d'un déficit de CIDN.

La première étude présente des implications cliniques importantes.

Premièrement, il a été démontré la stabilité d'un paradigme expérimental d'évaluation de la réponse inhibitrice descendante. Le stimulus test (test de 2 min de la thermode) et le stimulus conditionnant (CPT) se sont montrés capables d'évoquer des mêmes niveaux de douleurs aux 4 jours d'expérimentation. La réponse inhibitrice évaluée par le paradigme proposé a présenté une bonne stabilité à court et long terme. Cependant, la plus grande implication clinique était l'observation de que cette stabilité peut être augmentée, si lors de l'évaluation de ce mécanisme plus d'un temps de mesures est considéré. La stabilité à long terme de cette mesure permettra une évaluation plus fiable de la relation causale entre des interventions thérapeutiques et un possible changement de la réponse inhibitrice. En effet, nos résultats suggèrent que pour bien évaluer et décrire ce mécanisme dans la population, il serait important que les prochaines études considèrent, dans les différents paradigmes de CIDN, non seulement la force de l'inhibition, mais aussi la durée de cette réponse.

CONCLUSION

Les résultats de cette thèse suggèrent que la réponse inhibitrice évaluée par le paradigme expérimental proposé (étude 1) est stable à court (1 jour, 1 semaine) et long terme (20 jours, 1 mois). Pourtant, une augmentation de cette stabilité peut être obtenue lorsque plus d'une mesure d'inhibition, post activation du CIDN est considérée. Cette stabilité de la réponse inhibitrice est importante lorsque l'on veut évaluer et attribuer l'effet d'une intervention thérapeutique sur l'efficacité de ce mécanisme. Nos données suggèrent que non seulement l'intensité de l'inhibition, mais aussi la durée de cette réponse peuvent influencer le profil inhibiteur de sujets, ainsi que la stabilité de telles réponses. Ces résultats indiquent que la réponse de modulation de la douleur par un stimulus conditionnant (CIDN) présente plus d'une dimension qui devra être considérée dans les prochaines études cliniques.

Par la suite, lors de l'étude 2, l'influence analgésique de la STCC sur les douleurs expérimentales ainsi que leur influence sur la réponse inhibitrice, activée par le paradigme du CIDN, ont été explorées. Il n'a pas été possible d'observer des différences significatives entre l'effet de la STCC placebo, cathodique et anodique sur le seuil de douleur mécanique (algomètre) ainsi que sur la douleur thermique (test de 2 min de la thermode).

Finalement, considérant la moyenne de douleur des 23 sujets testés, l'influence de la STCC sur l'activation du CIDN n'était pas différente entre les trois séances de stimulation. Pourtant, l'analyse de données individuelles nous a permis d'observer que chez les sujets plus anxieux dont le mécanisme d'inhibition était inefficace lors de la séance de STCC placebo, une croissance plus importante des valeurs d'inhibition était vérifiée après la STCC anodique. Inversement, chez les sujets dont le mécanisme était efficace lors de la séance placebo (sujets moins anxieux), il y a eu une tendance à la réduction de la réponse inhibitrice quand le paradigme expérimental du CIDN était réalisé, cette fois, après la stimulation cathodique. Ces données nous ont amenés à se questionner si la STCC avait une influence sur la modulation de la douleur via la modulation de l'anxiété. Des études futures pourront explorer si les réponses thérapeutiques aux procédures de stimulation corticale chez les sujets atteints de la

douleur chronique sont dépendantes du niveau d'anxiété et dépendantes de la présence ou pas d'un déficit des mécanismes d'inhibition.

Au vu des données récentes de la littérature, la variabilité de l'effet analgésique de la STCC sur les sujets testés est un facteur limitant pour la confirmation de son efficacité clinique. Il serait intéressant que des études futures, utilisant un paradigme stable d'évaluation du CIDN, puissent comparer l'influence analgésique de la STCC entre les sujets atteints de douleur chronique ayant ou pas un déficit de CIDN.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent d'abord à mon directeur de recherche, Professeur Serge Marchand, pour m'avoir accordé votre confiance en acceptant de diriger cette thèse, l'accueil, la liberté et les conditions de travail qui m'ont été offertes. Je remercie également les membres de jury de thèse : les professeurs Michel Tousignant, Catherine Mercier et Mathieu Piché pour être disponibles à évaluer ce travail.

Merci également à Isabelle Gaumont, pour ses relectures à différentes étapes et les conseils sur l'écriture de ce travail qui ont contribué à donner une direction à mes phrases.

De façon toute spéciale, ma gratitude aux participants qui ont accepté de prendre part à ces projets de recherche.

À tous mes collègues de laboratoire pour les moments partagés. Tout particulièrement à Mylène Lévesque, Marie-Hélène et Guillaume pour la disponibilité, dont je suis particulièrement reconnaissante.

Je tiens aussi à remercier énormément chaque ami que j'ai rencontré ici au Canada. Merci Juliana et Fernando, vous étiez présents au début et à la fin de cette route.

Considérant que la langue est la vraie frontière : Caro, Manon, Suzanne, Béatrice, Guillaume, Lucie, Myriam et Jeanne, vous m'avez aidé à la traverser.

Toute ma gratitude à ma famille et mes amis qui ont été très compréhensifs et un support moral de tous les instants :

Ma mère, mon père et ma grande mère, je remercie votre existence.

À ma sœur et mon neveu qui ont accepté la longue distance.

Mariella, mille mercis pour m'avoir soutenue tout au long de ce parcours. Sans ton aide, ce projet n'aurait pu se terminer.

Daniel et Marielle, pour m'inviter à jouer!

Je vous aime!

RÉFÉRENCES

- Ab Aziz CB, Ahmad AH (2006) The Role of the Thalamus in Modulation Pain. *Malays J Med Sci* 13(2): 11-18.
- Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, Martinez-Barbera JP, Nassar MA, Dickenson AH, Wood JN (2008) The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321(5889): 702–705.
- Albert, D J (1966a) The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia* 4(1): 49–64.
- Albert, D J (1966b) The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia* 4(1): 65–77.
- Ansah OB, Gonçalves L, Almeida A, Pertovaara A (2009) Enhanced pronociception by amygdaloid group I metabotropic glutamate receptors in nerve-injured animals. *Exp Neurol* 216(1): 66-74.
- Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W (2008) Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain* 24(1): 56–63.
- Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W (2010) Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 39(5): 890-903.
- Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W (2007) Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 26(9): 2687-2691.
- Antonacci F, Sand T, Lucas GA (1998) Pressure Algometry in Healthy Subjects: Inter-Examiner Variability. *Scand J. Rehab MED* 30 (1): 3-8.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*; 9(4): 463–84.
- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB et al. (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24(46):10410–10415.
- Arendt-Nielsen L, Sluka KA, Nie HL (2008) Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain* 140(3): 465–71.
- Aslaksen PM, Vasylenko O, Fagerlund AJ (2014) The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Exp Brain Res* 232(6) : 1865-1873.
- Asmundson GJG, Katz J (2009) Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety* 26(10): 888–901.
- Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P (2005) Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). *Pain* 116 (3): 359-365.

- Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, Rolke R, Magerl W, et al. (2010) Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clin Neurophysiol* 121(12): 2083–2089.
- Barbas H, Ghashghaei H, Rempel-Clower N, Xiao D. (2002) Anatomic basis of functional specialization in prefrontal cortices in primates. In *Handbook of Neuropsychology*, ed. J Grafman, Amsterdam: Elsevier Science B.V, pp. 1–27.
- Bastani A and Jaberzadeh S (2014) Within-session repeated a-tDCS: the effects of repetition rate and inter-stimulus interval on corticospinal excitability and motor performance. *Clin Neurophysiol* 125(9): 1809-1818.
- Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA (2013) Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 1; 591(Pt 7): 1987–2000.
- Beck AT, Steer RA, Carbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Dépression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8:77-100.
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M (1998) Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 122(1): 79-84.
- Besson JM, Chaouch A (1987) Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological reviews* 61(1): 67-186.
- Biais FC, Gendron L, Mimeault V, Morin CM (1997) Evaluation of insomnia: validity of 3 questionnaires. *Encéphale* 23(6): 447-453.
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW (1982) Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 2(1): 32– 48.
- Bindman, LJ, Lippold, OC, Redfearn, JW (1964) The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 172(3): 369-382.
- Bjørkedal E, Flaten M A (2011) Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology* 215(3): 537–548.
- Bland JM, Altman DG (1996) Statistical notes: measurement error. *British Med Journal* 313(70594): 744.
- Bliss, TVP, Cooke, SF (2011) Long-term potentiation and long- term depression: a clinical perspective. *Clinics* 66 (S1): 3-17.
- Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, Bogdanova OV, Guy N, Laureys S, Renshaw PF, Dallel R, Phillips C, Schoenen J (2014) Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. *Behav Brain Res* 281:187-98.

- Boggio P S, Zaghi S, Lopes M, Fregni F (2008) Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 15(10): 1124-1130.
- Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H, Reeves ST, Datta A, Bansal V (2012) A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *J Pain* 13(2): 112-120.
- 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(3): 211-218.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10(4): 287-333.
- Brissette, N. (2013) Durée minimale d'immersion pour l'activation des contrôles inhibiteurs diffuse nociceptifs. Ann Arbor: Université de Sherbrooke (Canada); 2013. p. 117
- Buysse DJ, Reynolds RCF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatry practice and research. *Psychiatry Res* 28(2): 193-213.
- Cameron AA, Khan IA, Westlund KN, Cliffer KD & Willis WD (1995). The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. *Journal of Comparative Neurology*, 351: 568-584.
- Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR, Fillingim RB. (2008) Ethnic Differences in Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 9(8):759-766.
- Canedo A (1997) Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol* 51(3): 287-335.
- Carpenter JS, Andrykowski MA (1998) Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res* 45(1): 5-13.
- Casey KL (2000) Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain. *Prog Brain Res* 129: 277-287.
- Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA (1994) Positron emission tomography analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 71(2): 802-807.
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA (1996) Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76(1): 571-581.
- Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, Minoshima S (2001) Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 85(2): 951-959.

- Cathcart S, Winefield AH, Rolan P, Lushington K (2009) Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society* 14(6):433-438.
- Catsman-Berrevoets CE and Kuypers HGJM (1981) A search for corticospinal collaterals to thalamus and mesencephalon by means of multiple retrograde fluorescent tracers in cat and rat. *Brain Res* 10; 218(1-2): 15–33.
- Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, et al.(2009) Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioural responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106(22): 9075–9080.
- Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S (2013) Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain* 154(8):1377-1382.
- Chalaye P., Lafrenaye S., Goffaux P., Marchand S. (2014) The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain* 155(6):1064–1069.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48(5): 1398-1403.
- Chen-Tung Yen Pen-Li Lu (2013) Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 51(2):73-80.
- Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright C (2003) Gender differences in pressure pain threshold in health humans. *Pain* 101(3): 259-266.
- Cicirata F, Angaut P, Cioni M, Serapide MF, Papale A (1986) Functional organization of thalamic projections to the motor cortex An anatomical and electrophysiological study in the rat. *Neuroscience* 19(1): 81–99.
- Classen J, Ziemann U (2003) Stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. In: Boniface S, Ziemann U, editors *Plasticity in the Human Nervous System*. Cambridge University Press, pp 135–165.
- Coghill RC, McHaffie JG, Yen Y-F. (2003) Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(14): 8538-8542.
- Cormier, S, Piché, M, Rainville, P (2012) Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *J Pain* 14(2): 114-125.
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*, 13(4): 500-505.
- Crettaz B, Marziniak M, Willeke P, Young P, Hellhammer D, Stumpf A, Burgmer M (2013) Stress-Induced Allodynia – Evidence of Increased Pain Sensitivity in Healthy Humans and Patients with Chronic Pain after Experimentally Induced Psychosocial Stress. *PLoS ONE*, 8(8): e69460.

- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS (2007) EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14(9): 952-970.
- Csifcsak G, Antal A, Hillers F, Levold M, Bachmann CG, Happe S, Nitsche MA, Ellrich J, Paulus W (2009) Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain Med* 10(1): 122–132.
- Da Silva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F. (2012) tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine headache. *Headache* 52(8): 1283–1295.
- de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D (2011) Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 152(2): 320-326.
- De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D (1990) Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 113:1223–1234
- de Souza JB, Potvin S, Goffaux P, Charest J, Marchans S (2009) The Deficit of Pain Inhibition in Fibromyalgia Is More Pronounced in Patients With Comorbid Depressive Symptoms. *Clin J Pain* 25(2): 123-127.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998). Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp. Brain Res.* 119(2): 265–268.
- Duerden EG, Albanese M-C (2013) Localization of pain-related brain activation: A meta analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp* 34(1):109–149.
- Duggan AW, Griersmith BT, Johnson SM (1981) Supraspinal inhibition of the excitation of dorsal horn neurones by impulses in unmyelinated primary afferents: lack of effect by strichnine and bicuculline. *Brain Research* 6, 210(1-2): 231-241.
- Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL (2007) Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol* 118(5):1166–1170.
- Dymond AM, Cogger RW, Serafetinides EA (1975) Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry* 10(1): 101-104.
- Edwards RR, Smith MT, Stonerock G, Haythornthwaite JA (2006) Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. *Clin J Pain* 22(8): 730–737.
- Edwards, R R (2005) Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 9, 65(3): 437-443.
- Eschalièr A, Coudore F, Pickering G (2000) Physiopathologie de la douleur. *Neurochirurgie* 46(5): 422-428.

- Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. (2015) Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 156 (1): 62-71.
- Farina S, Valeriani M, Rosso T, Aglioti S, Tamburin S, Fiaschi A, Tinazzi M (2001) Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin- induced pain A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 314(1-2): 97–101.
- Farkas T, Kis Z, Toldi J, Wolff JR (1999) Activation of the primary motor cortex by somatosensory stimulation in adult rats is mediated mainly by associational connections from the somatosensory cortex. *Neuroscience* 90(2): 353–361.
- Fei Y, Han F, Yun-Fei L, Xiao-Liang W, Yan Y, Fan Y, Yao-Qing Y et al. (2014) Post-stroke pain hypersensitivity induced by experimental thalamic hemorrhage in rats is region-specific and demonstrates limited efficacy of gabapentin. *Neurosci Bull* 30(6): 887-902.
- Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F (2009) A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul* 2(2): 103-107.
- Fields HL, Basbaum A, & Heinricher MM (2006) Central nervous system mechanisms of pain modulation In: McMahon & M Koltzenburg (Eds), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* 5th ed. London: Elsevier, pp 125–142.
- Fields HL, Basbaum AI (1999) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD & Melzack R, (eds) *Textbook of pain*, Ed 4 London: Churchill Livingstone, pp 309–329.
- Fields HL, Heinricher MM & Mason, P (1991) Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annual Rev of Neurosci* 14:219-245.
- Finocchietti S, Mørch CD, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. (2011) Effects of adipose thickness and muscle hardness on pressure pain sensitivity. *Clin J Pain* 27(5): 735–745.
- Fischer AA (1987) Pressure algometry over normal muscles – standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 30(1): 115–126.
- Fleiss JL. (1986) Reliability of measurement. In: Fleiss JL ed. *Design and analysis of clinical experiments*. New York: John Wiley & Sons, pp 1–32.
- Flor H, and Hermann C (2004) Biopsychosocial Models of Pain In *Psychosocial Aspect of Pain. A Handbook for Health Care Providers* (RH Dworkin, and WS Breitbart, Eds) Seattle: IASP Press, pp 47-75.
- Fomberstein K, Qadri S, Ramani R (2013) Functional MRI and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 26(5): 588-593.
- Fonoff ET, Dale CS, Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ, Giorgi R (2009) Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. *Behav Brain Res* 3, 196(1): 63–70.

- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006a) A sham controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122(1-2): 197–209.
- Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A (2007) Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 6(2): 188-191.
- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2006b) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*; 54(12): 3988–3998.
- French DJ, Noel M, Vigneau F, French, JA, Cyr CP, Evans RT (2005) L'échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF - Adaptation canadienne en langue française de l'échelle Pain Catastrophizing Scale. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne des Sciences du Comportement* 37(3): 181-192.
- Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE (2001) Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 38(6): 633–638.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006) Transcranial dc stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117(14): 845–850.
- Garcia-Larrea L, Peyron R (2007) Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* 37(1): 71–79.
- García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, et al (1997) Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control *Stereotact Funct Neurosurg* 68: 141-148
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B (1999) Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83(2): 259-273.
- Geisser ME, Roth RS, Robinson ME. (1997) Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis. *Clin J Pain* 13(2): 163–170.
- Geva N, Pruessner J, Defrin R (2014) Acute psychosocial stress reduces pain modulation capabilities in healthy men. *Pain* 155(11): 2418-2425.
- Goffaux P, de Souza JB, Potvin S, Marchand S. (2009). Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain* 145(1-2): 18-23.

- Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S (2007) Descending analgesia - When the spine echoes what the brain expects. *Pain* 8, 130 (1-2): 137-143.
- Granot M, Ferber SG (2005). The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin J Pain* 21(5): 439-445.
- Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yarnitsky D (2006) Contact heat evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 122(3): 295-305.
- Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, Yamitsky 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(1-2): 142-149.
- Grundmann L, Rolke R, Nitsche MA, Pavlakovic G, Happe S, Treede R-D, Paulus W, Bachmann CG (2011) Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul* 4(4): 253-260.
- Gullander M, Knardahl S, Matre D. (2013) Painful heat attenuates electrically induced muscle pain in men and women. *Scand J Pain* 4(2):103–108.
- Gwilm SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I (2010) Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 62(10): 2930–2940.
- Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I (2006) Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain* 123 (1-2): 169-178.
- Harstall C, Ospina M (2003) How prevalent is chronic pain. *Pain Clinical Updates* 11: 1-4.
- Hodge CJ, Apkarian AV (1990) The spinothalamic tract. *Crit Rev Neurobiol* 5(4): 363-397.
- Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH et Bushnell C (2001) Cortical Representation of the Sensory Dimension of Pain. *J Neurophysiol* 86(1): 402-411.
- Hosobuchi Y., Adams J. E., Linchitz R. (1977) Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197(4299): 183-185.
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005) Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 8, 64(5): 872–875.
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM (2003) Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23(34): 10867-10872.

- Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, Gorassini MA (2007) Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Exp Brain Res* 182(2): 281-287.
- Johnson S, Summers J, Pridmore S (2006) Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 123(1-2): 187-192.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 14(1-2): 295-302.
- Jurgens T P, Schulte A, Klein T, May A (2012) Transcranial Direct Current Stimulation Does Neither Modulate Results of a Quantitative Sensory Testing Protocol nor Ratings of Suprathreshold Heat Stimuli in Healthy Volunteers. *Eur J Pain* 16 (9): 1251-1263.
- Kakigi R (1994) Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J Neurol Sci* 125(2): 198-205.
- Keizer K, Kuypers HG (1984) Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brainstem reticular formation in cat. *Exp Brain Res* 54(1): 107–120.
- Keizer K, Kuypers HG (1989) Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brainstem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res* 74(2): 311–318.
- Keogh E, Birkby J (1999) The effect of anxiety sensitivity and gender on the experience of pain. *Cognition and Emotion* 13(6): 813–829.
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC (2005) Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(6): 833-838.
- Kim S, Stephenson MC, Morris PG, Jackson, SR (2014) tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7 T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage* 99(100): 237-243.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2(3): 145-156.
- 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(1): 69-78.
- Kringelbach M L and Rolls E T (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology* 72(5):341–372.
- Kroenke K, Outcalt S, Krebs E, Bair MJ, Wu J, Chumbler N, Yu Z (2013) Association between anxiety, health-related quality of life and functional impairment in primary care patients with chronic pain. *Gen Hosp Psychiatry* 35(4): 359–365.

- LaMotte, RH & Campbell, JN (1978) Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. *J Neurophysiol* 41(2):509-528.
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 22(2): 495–504.
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F (2002) 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* 6(5): 365–374.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory Controls (DNIC) I Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6(3):283-304.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979b) Diffuse noxious inhibitory Controls (DNIC) II Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6(3): 305-327.
- Le Bars D, Villanueva L, Willer JC, Bouhassira D (1991) Diffuse noxious inhibitory Controls (DNIC) in animals and in man. *Acupunct Med* 9(2): 47-56.
- Le Bars D, Willer JC (2002) Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia? *Int Congr Ser* 1238:11-29.
- Le Bars D, Willer JC (2008) Plasticité de la douleur : rôle des contrôles inhibiteurs diffuse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Neurologie, 17-003-G10, 2008.
- Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, Arendt-Nielsen L (2001) Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol* 112(9):1633-1641.
- Lefaucheur J.P., Antal A., Ahdab R., Ciampi de Andrade D., Fregni F., Khedr E.M., Nitsche M., Paulus W. (2008) The use of repetitive transcranial stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4) : 337-344.
- Lefaucheur JP (2009) Methods of therapeutic cortical stimulation. Méthodes de stimulation corticale thérapeutique. *Clin Neurophysiol* 39(1): 1-14.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP (2006) Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 14 (67): 1568-1574.
- Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P (2002) Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain* 6(2): 161–176.
- Leo RJ, Latif T (2007) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain* 8(6): 453-459.

- Leonard G, Goffaux P, Mathieu D, Blanchard J, Kenny B, Marchand S (2009) Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain* 147(1-3): 217–223.
- Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL (1982) Post-operative pain: effect of extent of injury and attention. *Brain Res* 234 (2): 500–504.
- Lewis GN, Rice DA, McNair PJ (2012a) Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 13(10): 936–944.
- Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome k, McNair PJ (2012b) Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag* 17(2): 98-102.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125(10): 2238–2247.
- Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M, Kosek E (2011) Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One* 28, 6(3): e18252.
- Locke D, Gibson W, Moss P, Munyard K, Mamotte C, Wright A (2014) Analysis of meaningful conditioned pain modulation effect in a pain-free adult population. *J Pain* 15(11) :1190-1198.
- López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-del-Olmo M (2014) Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul* 7(3): 372–380.
- Lovick, T. (2008). Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neuroscience and Behavioral Review*, 32(4): 852-862.
- Lucas JM, Ji Y, Masri R (2011) Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain. *Pain* 152(6): 1398–1407.
- Luedtke K, May A, Jurgens TP (2012a) No Effect of a Single Session of Transcranial Direct Current Stimulation on Experimentally Induced Pain in Patients with Chronic Low Back Pain-an Exploratory Study. *PLoS One* 7 (11): e48857.
- Luedtke K, Rushton A, Wright C, Geiss B, Juergens TP, May A (2012b) Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 28(5): 452–461.
- Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L (2007) Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 69 (9): 827-834.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000a) Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111(5):800 – 805.

- Maeda, F, Keenan, J P, Tormos, J M, Topka, H, and Pascual-Leone, A (2000b) Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 133(4): 425–430.
- Maihofner C, Forster C, Birklein F, Neundorfer B, Handwerker HO (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114(1-2): 93–103.
- Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F (2006) Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 66(5): 711–717.
- Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A (1995) Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 63(3): 341–351.
- Marchand S (2008) The physiology of pain mechanisms: From the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* 34(2): 285–309.
- Marchand S (2009) *Le phénomène de la douleur*, Éditions de la Chenelière, Montréal pp 392.
- Marchand S. (2010) Applied pain Neurophysiology. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F e Dickenson AH, Pharmacology of pain. IASP Press, Seattle, 3-26.
- Martel M, Wasan A, Edwards R. (2013) Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Medicine (Malden,Mass)* 14(11): 1578-1568.
- Matre D (2013) Conditioned pain modulation (CPM) is not one single phenomenon—large intra-individual differences depend on test stimulus (TS) and several other independent factors. *Scand J Pain* 4(1): 8–9.
- Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell, JC (2004) Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115(2): 456–460.
- Melzack R (1993) Pain :past, present and future. *Can J Exp Psychol* 47(4) : 615-629.
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, NY)*, 150(3699): 971-979.
- Melzack, (1999) From the gate to the neuromatrix. *Pain* 6 : S121-6.
- Mendell, LM, Wall, PD, (1965) Responses of single dorsal cells to peripheral cutaneous unmyelinated Fibers. *Nature* 206: 97-99.
- Merskey, H (1986) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain Suppl* 3:S1-226.
- Meulders M, Boisacq-Schepens N, (1977) Fonctions sensori-motrices. In: *Abrégées de neuro-psychophysiologie*. Paris: Masson et Cie 168p.
- Millan, MJ (1999) The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57(1): 1-164.

- Mitchell LA, MacDonald RAR, Brodie EE (2004) Temperature and the cold pressor test. *J Pain*, 5(4): 233-237.
- Moayed M, Davis KD (2013) Theories of pain from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 109(1): 5–12.
- Moloney TM, Witney AG (2013) Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds. *Neurosci Lett* 534: 289–294.
- Moloney, TM and Witney, AG (2014) Pressure pain thresholds increase after preconditioning 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation. *PLoS One*, 9(3): e92540.
- Monte-Silva, K, Kuo, M-F, Hessenthaler, S, Fresnoza, S, Liebetanz, D, Paulus, W, Nitsche MA (2013) Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 6(3): 424–432.
- Moont R, Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D (2011). Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain* 152(7) 1469–1477.
- Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, Bernardi G, Koch G, Cenotnze D (2010) Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* 11(5): 436–442.
- Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP (2012) Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153 (7):1350–1363.
- Nahman-Averbuch H, Yarnitsky D, Granovsky Y, Gerber E, Dagul P, Granot M (2013) The role of stimulation parameters on the conditioned pain modulation response. *Scand J Pain* 4(1): 10–14.
- Namba S, Nishimoto A (1988) Stimulation of internal capsule, thalamic sensory nucleus (VPM) and cerebral cortex inhibited deafferentation hyperactivity provoked after Gasserian ganglionectomy in cat. *Acta Neurochir* 42(Suppl):S243–7.
- Nathan PW (1977) Pain. *Br Med Bull* 33(2): 149–155.
- Navez ML, Laurent B, Peyron R, Queneau P (2004) Données physiopathologiques concernant les douleurs et les antalgiques. In: Queneau P, Ostermann G (eds) *Le médecin, le malade et la douleur*. Elsevier Masson p 11-28.
- Nikolajsen L, Ilkjær S, Jensen TS. (2000) Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: A prospective study. *Eur J Pain* 4(4): 327-334.
- Nilsen KB, Christiansen SE, Holmen LB, Sand T (2012) The effect of a mental stressor on conditioned pain modulation in healthy subjects. *Scand J Pain* 3(3): 142–148.
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F and Paulus W (2003b). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*, 553(1): 293-301.

- Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N et al. (2003c) Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56: 255–276.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Lang N, Henning S, Frommann K, Paulus W & Tergau F (2004). GABAergic modulation of DC-stimulation-induced motor cortex excitability shifts in the human. *Eur J Neurosci* 19(10): 2720–2726.
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, et al. (2003a) Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(4): 600–604.
- Nitsche MA, Paulus W (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 527(pt 3): 633-639.
- Nitsche MA, Paulus W (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 57(10):1899-1901.
- Norrsell U, Finger S, Lajonchere C (1999) Cutaneous sensory spots and the "law of specific nerve energies": history and development of ideas. *Brain Res Bull* 48(5): 457-465.
- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH (2014) Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 4: CD008208.
- Ohara PT, Vit JP, Jasmin L (2005) Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci* 62: 44–52.
- Older SA, Battafarano DF, Danning CL, et al (1998) The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 25:1180-1186.
- Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C (2001) The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 10(1): 35-42.
- Oono Y, Nie H, Matos RM, Wang K, Arendt-Nielsen L (2011) The inter- and intraindividual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scand J Pain* 2: 162–1699.
- Ossipov MH (2012). The Perception and Endogenous Modulation of Pain. *Scientifica*, 2012:561761.
- Pagano RL, Assis DV, Clara JA, Alves AS, Dale CS, Teixeira MJ, et al (2011) Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur J Pain* 15 (268): 1–14.
- Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LR (2012) Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. *Pain* 153 (12): 2359-69.

- Parent AJ, Beaudet N, Daigle K, Sabbagh R, Sansoucy Y, Marchand S, Sarret P, Goffaux P (2015) Relationship between blood- and CSF-bound neurotransmitter concentrations and conditioned pain modulation in pain-free and chronic pain subjects. *J Pain*. pii: S1526-5900(15)00045-0. [Epub ahead of print]
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994) Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117: 847–858.
- Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR, Roesen K. (2005) Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *Clin J Pain*. 21(1): 83–90.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002) Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 295(5560): 1737–1740.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. *Neurophysiol Clin* 30(5): 263–288.
- Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguière F (2002). Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 17(3): 1336–1346.
- Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L (2007) Motor cortex stimulation in neuropathic pain Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain A PET study. *Neuroimage* 34(1): 310–321.
- Piché M, Arsenault M, Rainville P (2009). Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 29(45): 14236– 14246.
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284(5422):1979-1981.
- Portney LG, Watkins MP. (2009) Reliability of Measurement. In: Portney LG e Waltkins MP, editores. *Foundations of clinical research*. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall Health, p. 77-96.
- Price DD (1988) *Psychological and Neural Mechanisms of Pain*. Raven Press, New York. 241p.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B (1983) The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1): 45-56.
- Price DD, McHaffie JG (1988) Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain* 34(3): 245–252.
- Priori A, (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*. 114 (4) : 589-595.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998) Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10): 2257-2260.

- Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D (2009) The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC) - like effect in humans. *Pain* 144 (1-2):16-19.
- Pud D, Sprecher E, Yarnitsky D (2005) Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 380 (3): 209–213.
- Purpura, DP and McMurtry JG (1965) Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28: 166–185.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH (1999) Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82(2): 159–171.
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997) Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate but not Somatosensory Cortex. *Science*, 277(5328): 968-971.
- Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choinière M (2001) Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*, 92(3): 381-388.
- Reid K, Harker J, Baia MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. (2011) Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia? *Epidemiology of non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin*, 27 (2): 449-462.
- Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, Marchand S, Latif L, Fregni F (2012) Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain* 13(5): 450–458.
- Reynolds DV (1969) Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164 (878): 444-445.
- Rhudy JL, Meagher MW. (2000) Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 84(1): 65–75.
- Rojas-Piloni G, Martinez-Lorenzana G, Condes-Lara M, Rodriguez-Jimenez J (2010) Direct sensorimotor corticospinal modulation of dorsal horn neuronal C-fiber responses in the rat. *Brain Res* 1351:104–114.
- Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC (2002) Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* 98(1-2): 205-216.
- Rothwell, JC, Thompson, PD, Day, BL, Boyd, S and Marsden, CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*, 76(2): 159-200.
- Rudy, TE, Kerns, RD, Turk, DC (1988) Chronic pain and depression: Toward a cognitive-behavioral mediation model. *Pain* 35(2): 129-140.
- Rush S, Driscoll DA (1968) Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anaest Analg Curr Res* 47(6): 717-723.

- Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini A, Nappi G (2006) Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 26(7): 782–789.
- Seminowicz DA, Davis KD (2006) Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 120(3): 297–306.
- Senkowski D, Kautz J, Hauck M, Zimmermann R, Engel AK (2011). Emotional facial expressions modulate pain-induced beta and gamma oscillations in sensorimotor cortex. *J. Neurosci.* 31(41): 14542–14550.
- Siebner HR, Rothwell J (2003) Transcranial magnetic stimulation: New insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148(1): 1-16.
- Siebner, HR, Lang, N, Rizzo, V, Nitsche, MA, Paulus, W, Lemon, RN, Rothwell, JC (2004) Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24 (13): 3379-3385.
- Silva G, Miksad R, Freedman SD, Pascual-Leone A, Jain S, Gomes DL, Amancio EJ, Boggio PS, Correa CF, Fregni F (2007) Treatment of cancer pain with noninvasive brain stimulation. *J Pain Symptom Manage* 34(4): 342–345.
- Slugg RM, Meyer RA, Campbell JN (2000) Response of cutaneous A- and C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli. *J Neurophysiol* 83(4): 2179-2191.
- Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA (2007) The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep* 30(4): 494-505.
- Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A. (2010) Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* 133(9):2565-2577.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y) (self-evaluation questionnaire) Palo Alto: Consulting Psychologists Press
- Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H (2009) Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 29(16): 5202–5206.
- Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD (2007) Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129(1-2): 130-142.
- Stigler, SM (1997). Regression toward the mean, historically considered. *Statistical Methods in Medical Research* 6 (2): 103–114.
- Strafella AP, Vanderwerf Y, Sadikot AF (2004) Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 20(8): 2245–2249.
- Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J (1995) The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* 7(4): 524-532.

- Sullivan MJ, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA (1998) Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*, 77(3): 253-260.
- Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC (2001) Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 17(1): 52-64.
- Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi D (2004) Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosci Letters* 368(2): 197-200.
- Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL (1997) Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 78(1): 450-460.
- Tang J, Gibson SJ (2005) A Psychophysical Evaluation of the Relationship Between Trait Anxiety, Pain Perception, and Induced State Anxiety. *J Pain* 6(9): 612-619.
- Tang NKY, Salkovskis PM, Hodges A, et al. (2008) Effects of mood on pain responses and pain tolerance: An experimental study in chronic back pain patients. *Pain*, 138(2): 392-401.
- Terney D, Bergmann I, Poreisz C, Chaieb L, Boros K, Nitsche MA, Paulus W, Antal A (2008) Pergolide Increases the Efficacy of Cathodal Direct Current Stimulation to Reduce the Amplitude of Laser-Evoked Potentials in Humans. *J Pain Symptom Manage* 36(1): 79-91.
- Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke H-F, Marcus MA. (2012) Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 28(9): 819-841.
- Thibodeau MA, Welch PG, Katz J, Asmundson GJ (2013) Pain-related anxiety influences pain perception differently in men and women: A quantitative sensory test across thermal pain modalities. *Pain* 154(3): 419-426.
- Todd KH and Funk JP (1996a) The Minimum Clinically Important Difference in Physician-assigned Visual Analog Pain Scores. *Acad Emerg Med* 3(2): 142-146.
- Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R (1996b) Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med* 27(4): 485-489.
- Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Gouffaux P, Marchand S (2008) An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* (1230): 73-79.
- Tracey I (2005) Functional connectivity and pain: how effectively connected is your brain? *Pain*, 116(3): 173-174.
- Tracey I, & Mantyh P W (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55(3): 377-391.
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN (1995) Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 483(3): 747-58.

- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T (1991) Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation Pacing. *Clin Electrophysiol* 14 (1): 131-134.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S (1993) Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78(3): 393–401.
- Turrigiano GG, Nelson SB (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5(2): 97-107.
- Tuveson B, Leffler AS, Hansson P (2006) Time dépendent différences in pain sensitivity during unilatéral ischémie pain provocation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 10(3): 225-232.
- Uy J, Ridding MC (2003) Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 127(2): 193-197.
- Valencia C, Kindler LL, Fillingim RB, George SZ (2013) Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord* 14: 182.
- Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR (2004) Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis. *Pain* 109(3): 399–408.
- van Wijk G, Veldhuijzen DS (2010) Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 11(5): 408-19.
- Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S (2014) Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol* 125(9): 1847-1858.
- Veillette, Y, Dion, D, Altier, N, & Choinière, M (2005) The treatment of chronic pain in Québec: a study of hospital-based services offered within anesthésia departments. *Canadian Journal of Anesthesia* 52(6): 600-606.
- Vidor LP, Torres ILS, Medeiros LF, Dussán-Sarria JA, Dall'agnol L, Deitos A, Brietzke A, Laste G, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. (2014) Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome. *BMC Neuroscience* 19, 15: 42.
- Villemure C, Bushnell C (2002) Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 95(3): 195–199.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303(5661): 1162-1167.
- Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D (2008) Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res* 186(1): 79-85.
- Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC (2014) Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 7(3): 468-75.

- Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirikko A (2004) Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy Controls. *Gut* 53(11): 1595-1601.
- Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L, Schreyer T, Scheffer GJ (2010) Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 24(2): 119-128.
- Willer JC, Roby A, Le Bars D. (1984) Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain - relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107 (Pt 4): 1095–1112.
- Willer JC, De Broucker T, Le Bars D (1989) Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory Controls in humans. *J Neurophysiol* 62(5): 1028-1238.
- Willer JC, Le Bars D, De Broucker T (1990) Diffuse noxious inhibitory Controls in man: involvement of an opioidergic link. *Euro J Pharmacol* 182(2): 347-355.
- Willis WD (1985) Nociceptive Pathways: Anatomy and Physiology of Nociceptive Ascending Pathways. *Philos Trans R Soc Lond B. Biol Sci* 308(1136): 253-268
- Woolf CJ (1983) Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306(5944): 686-8.
- Xie YF, Huo FQ, Tang JS (2009) Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacol Sin* 30(1): 31–41.
- Yamitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best L A (2008) Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138(1) : 22-28.
- Yarnitsky D (2010) Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anesthesio* 23(5): 611–615.
- Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, Shishida K, Yoshimura S, Kunisato Y, Demoto Y, Okada G, Toki S, Yamashita H, Yamawaki S (2012) Sadness enhances the experience of pain and affects pain-evoked cortical activities: an MEG study. *The Journal of Pain*. 13(7): 628–635.
- Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, Yoshimura S, Kunisato Y, Demoto Y, Okada G, Yamawaki S (2010) Sadness enhances the experience of pain *via* neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study. *NeuroImage*. 50(3): 1194–1201.
- Zaghi S, Thiele B, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F (2011) Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation. *Restor Neurol Neurosci*. 229 (6): 439–51.
- Zandieh, A, Parhizgar, S E, Fakhri, M, Taghvaei, M, Miri, S, Shahbabaie, A, Esteghamati, S, & Ekhtiari, H (2012) Modulation of cold pain perception by

transcranial direct current stimulation in healthy individuals. *Neuromodulation* 16(4): 345-348.

Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC (2008) Consensus: motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation* 1(3): 164-182.

Ziemann U, Siebner HR (2008) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulation* 1(1): 60-66□

ANNEXES

Annexe 1 - Approbation Santé Canada



March 7, 2011

236 4^eme boul. St Laurent
Montreal, Quebec
H2W 1T7 Canada

Phone: 4 384 284 3888
Fax: 514 284 6750
roch@rogue-research.com
www.rogue-research.com

TO

Serge Marchand, Ph.D.

fax: 819 564-5424

RE

Health Canada Approval for tDCS

Here is the Health Canada approval.

Thank you for your patience in all of this and please keep me up to date on how the tDCS it works for you.

Sincerely,



Roch M. Comeau.
President,
Rogue Research Inc.



Health
Canada

Santé
Canada

Health Products
and Food Branch

Direction générale des produits
de santé et des aliments

Therapeutic Products Directorate
Room 1605, Main Building
150 Tunney's Pasture Driveway
Tunney's Pasture, A.L. 0301H1
Ottawa ON K1A 0K9

DATE: MAR 07 2011

Application No. 176194

Dr. Roch Comeau
Rogue Research
206-4398 Boul. St-Laurent
Montreal QC H2W 1Z5

Investigational Testing Authorization - Class III

Dear Dr. Roch Comeau:


This is in reference to your application for Authorization to conduct Investigational Testing in Canada, received on 12 January 2011 and additional information received on 3 March 2011, and submitted pursuant to Part 3 of the *Medical Devices Regulations*. This pertains to the following:

Protocol: Effet de la stimulation transcranienne a courant direct (STCD) sur les mecanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur Protocol Date: 21 June 2010
Objectives: To investigate the effect of tDCS on the length and intensity of analgesia following nociceptive responses.
Device: NeuroConn DC-Stimulator Plus
No. of devices: One (1)
No. of subjects: Forty (40) healthy subjects

The information has been reviewed and you are hereby authorized under Section 83 of the *Medical Devices Regulations* to sell the subject device for investigational testing to the investigator(s) listed in the attached Appendix 1.

Sections 86, 87 and 88 of the *Medical Devices Regulations* impose additional requirements regarding the advertisement, record keeping and labelling of devices involved in investigational trials. Please advise the Bureau of any changes to the device, protocol or list of investigators. Any changes to the device or protocol that fall outside the scope of the risk assessment of this protocol will require a new application.

Yours sincerely,


R.G. Rotter, Ph.D.
Director
Medical Devices Bureau

RGR/wr
Attach.

Canada



Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Therapeutic Products Directorate

Direction des produits thérapeutiques

NOTRE MISSION : Nous contribuons à la santé des Canadiens et des Canadiennes et à l'efficacité du système de soins de santé en évaluant, à temps, l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques et des instruments médicaux.

OUR MISSION: We contribute to the health of Canadians and to the effectiveness of the health care system by assessing the safety, efficacy and quality of pharmaceuticals and medical devices in a timely manner.

If you receive this fax in error, please advise the sender immediately.
Si vous recevez cette télécopie par erreur, veuillez en aviser immédiatement l'expéditeur.

Date:

No. of pages including this page/
No. de pages incluant cette page:

To/A: Dr. Roch Comeau
Fax no./
No. de télécopieur: 1-514-284-6750

Application #: 176194

FROM/DE

Division
Bureau
Directorate
Telephone
Fax
E-Mail
Website

Device Evaluation Division / Division de l'évaluation des matériels
Medical Devices Bureau / Bureau des matériels médicaux
Therapeutic Products Directorate / Direction des produits thérapeutiques
1-613-954-4598
1-613-957-9969
sap_devices_mdb@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/

Division
Bureau
Direction
Téléphone
Télécopieur
Courriel
Site Web

Message:

03/07/2011 13:16 FAX 613 957 9969

WDB DED

003/00:

Appendix 1 - List of Investigator(s) and Institution(s)**Application No. 176194**

Dr. Serge Marchand
Sherbrooke University
3001, 12e Ave. N.
Sherbrooke, QC J1H 5N4

Date: **MAR 07 2011**

Annexe 2 - Certificats des comités d'éthique de la recherche en santé chez l'humain

APPROBATION ET ATTESTATION

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

MEMBRES DU COMITÉ :

ALLARD, Jacques, MD, médecine de famille (retraité)	GAGNÉ, Ginette, représentante du public
APRIL Marie-Josée, Ph.D. rep. en éthique, FMSS, v.-présidente	GRÉGOIRE, Nathalie, avocate, extérieur
BOUFFARD, Nicole, représentante scientifique, extérieur	JETTÉ, Sylvie, Ph.D., infirmière, FMSS
BRISSON, Sophie, avocate, extérieur	LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
BRODEUR, Louise, représentante du public	MÉNARD, Julie, Ph.D. représentante scientifique, CRC
CHAÁLALA, Chiraz, MD, neurochirurgienne, CHUS	PINERO-MEDINA, Francisco Jose, MD, psychiatre, CHUS
CLICHE, Jocelyne, représentante du public	POIRIER, Marie-Sol, M.Sc (c), représentante en éthique
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS	ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
CLOUTIER, Yvan, représentant en éthique, extérieur	ROUSSEAU, Marie-Pierre, pharmacienne, CHUS
CÔTÉ, Anne-Marie, MD, néphrologue, CHUS	TÉTRAULT, Jean-Pierre, MD, anesthésiste, CHUS, préside
CYR, Claude, MD, pédiatre, CHUS	

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

Approbation demandée par: Pr Serge Marchand

Pour le projet # 10-145

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide : fiabilité et variabilité des mesures.

Approbation donnée par la vice-présidence le 13 septembre 2010 pour 12 mois.

- Protocole complet : Version 1 4 août 2010
- Formulaire de consentement principal : 9 septembre 2010 v. française
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) : Formulaire d'information démographique et de santé, PCS-CF, Inventaire de Beck, PSQI: v. françaises
- Amendement # : . Date amendement :
- Autre : Affiche de recrutement, questionnaire d'évaluation personnelle (STAI): v. française

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.

Signé par:

Marie-Josée April, Ph. D.
 Vice-présidente du comité

13 septembre 2010

Date de la signature

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

MEMBRES DU COMITÉ :

APRIL Marie-Josée, Ph.D. rep. en éthique, FMSS, v.-présidente
 BERNIER, Louise, juriste, extérieur
 BOUFFARD, Nicole, représentante scientifique, v.-présidente
 BRISSON, Sophie, avocate, extérieur
 BRODEUR, Louise, représentante du public
 CHAÁLALA, Chiraz, MD, neurochirurgienne, CHUS
 CISSÉ, Aboubacar, professeur, FMSS
 CLICHE, Jocelyne, représentante du public / d'riut
 CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS
 CLOUTIER, Yvan, représentant en éthique, extérieur
 CÔTÉ, Anne-Marie, MD, néphrologue, CHUS
 CYR, Claude, MD, pédiatre, CHUS

DESPATIS, Marc-Antoine, MD, chirurgie vasculaire, CHUS
 GAGNÉ, Ginette, représentante du public
 GRÉGOIRE, Nathalie, avocate, extérieur
 JETTÉ, Sylvie, Ph.D. infirmière, FMSS
 LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
 MÉNARD, Julie, Ph.D, représentante scientifique, CRC
 MONETTE, Marcelle, Ph.D. rep. en éthique / scientifique, Présidente
 POIRIER, Marie-Sol, M.Sc (c), rep. en éthique / scientifique
 ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
 ROUSSEAU, Marie-Pierre, pharmacienne, CHUS
 SAVARD, Anne-Marie, avocate, extérieur

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

S/O

Approbation demandée par: Pr Serge Marchand

Pour le projet # 10-055-M2

Effet de la stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) sur les mécanismes de la douleur.

Approbation donnée par la présidence le 22 juillet 2011

Protocole complet : version 29 juin 2011 reçu le 5 juillet 2011

formulaire de consentement principal : 5 juillet 2011 v. française

Autre formulaire de consentement :

Questionnaire(s) :

Amendement # : #1 Date amendement : 29 juin 2011

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.

Signé par:

 Marcelle Monette, Ph.D.
 Présidente du comité

22 juillet 2011

Date de signature

Annexe 3 - Formulaires d'information et de consentement à la recherche



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

Titre du projet: Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide : fiabilité et variabilité de mesures

Date du projet 22 juillet 2010

Organisme subventionnaire : Institut de recherche en santé du Canada (IRSC)

Chercheur principal : Serge Marchand, Ph.D., Département de chirurgie, Université de Sherbrooke

Chercheur(s) associé(s): Andréa Fontoura Motta, M.Sc., étudiante au doctorat en sciences cliniques, Université de Sherbrooke

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Si vous acceptez de participer au projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

COORDONNÉES DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE

Si vous avez des questions concernant la présente étude, vous n'avez qu'à composer le (819) 346-1110 et contacter Pr Serge Marchand au poste 15889 ou l'assistante scientifique de recherche, Mme Émilie Paul-Savoie au poste 12858.

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide :
fiabilité et variabilité de mesures

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

La douleur chronique constitue une cause courante d'invalidité et d'incapacité et il en découle d'importantes pertes économiques à travers le monde. Au Canada seulement, on estime qu'environ un million et demi de personnes âgées entre 15 et 64 ans sont touchées par des incapacités liées à la douleur. La douleur chronique peut être associée à un désordre physiologique. Par exemple, elle peut être due à un mauvais fonctionnement des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. Ces mécanismes sont présents dans le corps humain et permettent de diminuer la douleur. Ainsi, ces mécanismes méritent notre attention. Le but de ce présent projet de recherche est donc d'étudier plus en détails le fonctionnement de ces mécanismes.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Si vous participez à cette étude, vous aurez à rencontrer notre équipe de recherche à quatre reprises. Les quatre rencontres seront réparties sur une période de trois semaines. La première rencontre sera d'une durée approximative de 2 heures, tandis que les trois autres seront d'environ 1h30. Ces rencontres se dérouleront dans nos laboratoires de recherche sur la douleur, situés au Centre de Recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS).

Lors de vos visites, vous devrez répondre à divers questionnaires et faire différents tests de douleur. Les questionnaires et tests utilisés sont décrits ci-dessous.

Questionnaires

Au début de la première rencontre seulement, nous vous demanderons de compléter la version française des questionnaires suivants :

- Un questionnaire concernant votre état de santé permettant de s'assurer de votre admissibilité à cette étude;
- Un questionnaire concernant votre statut émotionnel;
- Un questionnaire évaluant la pensée catastrophique (dramatisation) face à la douleur;
- Un questionnaire concernant la qualité de votre sommeil;
- Un questionnaire concernant votre niveau d'anxiété général.

De plus, au début de chaque rencontre, nous vous demanderons de compléter la version française des questionnaires suivants :

- Un questionnaire sur votre état d'anxiété situationnelle
- Une échelle visuelle analogique évaluant votre niveau d'anxiété, où 0 représente *aucune anxiété* et 100 représente *anxiété maximale*.

Mesures du système nerveux autonome

Lors de chacune des quatre séances expérimentales, nous enregistrerons aussi des mesures de votre tension artérielle et de votre fréquence cardiaque. Ces mesures seront prises à divers moments durant la séance.

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide :
fiabilité et variabilité de mesures

Évaluation de la douleur

Vous évaluez votre douleur à l'aide de deux échelles visuelles analogues (EVA), une pour l'intensité de la douleur et l'autre pour son aspect désagréable. Ces échelles sont graduées de 0 à 100. Le 0 représente une absence de douleur et 100 la douleur maximale que vous pouvez tolérer. Vous devrez évaluer mentalement votre douleur et dire verbalement le nombre qui y correspond. Vous direz un nombre pour l'intensité et un autre pour l'aspect désagréable. Cette évaluation se fait lors du test de stimulation thermique et lors du test d'immersion qui sera présentés plus loin. À ce moment-là, ces instructions vous seront retransmises.

Tests de douleur

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

Le test d'immersion : Ce test consiste en l'immersion du bras dans de l'eau circulante froide à 10°C, pendant 2 min. Pendant ce test, vous évaluez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes. La douleur est évaluée à l'aide des échelles verbales décrites précédemment. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

COLLABORATION DU SUJET DE RECHERCHE

Afin de bien évaluer votre douleur lors des tests, nous vous demandons de ne pas avoir pris de médication antidouleur (acétaminophène (Tyléno[®]), ibuprofène (Advil[®], Motrin[®])) au moins 24 heures avant les rencontres. Veuillez prendre note qu'il ne s'agit pas d'une liste exhaustive et qu'il existe d'autres types de médication antidouleur que celles mentionnées. Nous vous demandons également de ne pas avoir pris de caféine, 3 heures avant l'expérimentation. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur ou encore de la caféine, veuillez nous avertir immédiatement.

INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

Les tests de stimulation thermique et le test d'immersion dans l'eau froide 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.

Il vous sera demandé de venir nous rencontrer à quatre reprises pour ce projet. Le temps requis peut entraîner certains inconvénients. De plus, parmi les questionnaires

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide :
fiabilité et variabilité de mesures

qui vous seront administrés, certaines questions peuvent être d'ordre personnel et vous occasionner un certain inconfort. Par contre, dans aucun cas votre nom ne sera inscrit sur les questionnaires et votre anonymat sera préservé à l'aide d'un code alphanumérique que seul l'investigateur de cette étude est en mesure de décoder.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide : fiabilité et variabilité de mesures

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

COMPENSATION

Vous recevrez une somme forfaitaire de 20\$ par séance en compensation des frais encourus et des contraintes subies.

DROITS DU SUJET ET INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, 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 droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civile et professionnelle.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur utilisera ses fonds de recherche personnels pour mener à bien ce projet de recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à ce projet de recherche.

PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Pr Serge Marchand au numéro suivant : 819-346-1110 poste 15889 ou l'assistante scientifique de recherche, Mme Émilie Paul-Savoie au poste 12858.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec la Commissaire aux plaintes du CHUS au numéro suivant : 819-346-1110, poste 14525.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide :
fiabilité et variabilité de mesures

pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de
recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) par le test d'immersion dans l'eau froide :
fiabilité et variabilité de mesures

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.

OUI NON

Nom du participant
(lettres moulées)

Signature du participant

Date

Nom du témoin
(lettres moulées)

Signature du témoin

Date

Nom de la personne qui
obtient le consentement
(lettres moulées)

Signature de la personne qui
obtient le consentement

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 à en remettre copie signée au sujet de recherche.

Nom du chercheur
(lettres moulées)

Signature du chercheur

Date



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

Titre du projet : Effet de la stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur

Organisme subventionnaire : Institut de recherche en santé du Canada (IRSC)

Chercheur principal : Serge Marchand, Ph.D., Département de chirurgie, Université de Sherbrooke

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. Avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Si vous acceptez de participer au projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

COORDONNÉES DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE

Si vous avez des questions concernant la présente étude, vous n'avez qu'à composer le (819) 346-1110 et contacter Pr Serge Marchand au poste 15889 ou l'étudiante responsable de cette étude, Mme Andréa F. Motta, au poste 13827.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

La douleur chronique constitue une cause courante d'invalidité et d'incapacité et il en découle d'importantes pertes économiques à travers le monde. Au Canada seulement, on estime qu'environ un million et demi de personnes âgées entre 15 et 64 ans sont touchées par des incapacités liées à la douleur. La douleur chronique peut être associée à un désordre physiologique. Par exemple, elle peut être due à un mauvais fonctionnement des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. Ces mécanismes sont présents dans le corps humain et permettent de diminuer la douleur.

Depuis quelques années, l'utilisation d'un stimulateur apposé sur la tête a été associée à un soulagement de plusieurs syndromes douloureux. La stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) est une des stratégies thérapeutiques utilisées. Elle consiste à l'application

Effet de la stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur

d'électrodes de surface sur le cuir chevelu, qui va par la suite créer un courant électrique de faible intensité, se rendant jusqu'au cerveau.

Dans la présente étude, nous voulons vérifier l'effet de la STCD sur les réponses à la douleur chez des sujets en santé (ayant ou pas un déficit de CIDN) afin de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans cette stratégie thérapeutique.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Si vous participez à cette étude, vous aurez à rencontrer notre équipe de recherche à trois reprises. Les trois rencontres seront échelonnées sur trois semaines. La première rencontre sera d'une durée approximative de 3h15, tandis que les deux autres seront d'environ 2h35. Ces rencontres se dérouleront dans nos laboratoires de recherche sur la douleur, situés au Centre de Recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CRC-CHUS).

Lors de vos visites, vous devrez répondre à divers questionnaires et faire différents tests de douleur. Les questionnaires et tests utilisés sont décrits ci-dessous. Les détails du déroulement de l'étude sont présentés dans le calendrier à la page 4 de ce document.

Questionnaires

Au début de la première rencontre seulement, nous vous demanderons de compléter la version française des questionnaires suivants :

- Un questionnaire concernant votre état de santé permettant de s'assurer de votre admissibilité à cette étude;
- Un questionnaire concernant votre statut émotionnel (*Beck Depression Inventory*);
- Un questionnaire évaluant la pensée catastrophique (dramatisation) face à la douleur (*Pain Catastrophizing Scale*);
- Un questionnaire concernant la qualité de votre sommeil (*Index de la qualité du sommeil*).

De plus, au début de chaque rencontre, nous vous demanderons de compléter la version française des questionnaires suivants :

- Un questionnaire sur votre état d'anxiété (*Inventaire d'anxiété situationnelle et des traits anxieux*);
- Une échelle visuelle analogique évaluant votre niveau d'anxiété, où 0 représente *aucune anxiété* et 100 représente *anxiété maximale*.

Mesures du système nerveux autonome

Lors de chacune des trois séances expérimentales, nous enregistrerons aussi des mesures de votre niveau de transpiration, de votre tension artérielle et de votre fréquence cardiaque. Ces mesures seront prises à divers moments durant la séance.

Stimulation transcrânienne à courant direct (STCD)

La STCD sera réalisée à l'aide d'un stimulateur qui produira un courant électrique de faible intensité constant. Pour ce faire, une électrode positive (anode) et une électrode négative (cathode) seront utilisées. Ces deux électrodes sont faites de caoutchouc, de 35 cm² (5x7 cm). Une des électrodes sera placée sur votre cuir chevelu tandis qu'une autre sera placée sur votre front au dessus de l'œil droit. Lors de vos différentes visites, la disposition des électrodes peut varier, c'est-à-dire que la cathode peut être placée sur le cuir chevelu et l'anode au dessus de l'œil (courant négatif) ou l'inverse (courant positif). Dans les deux cas, un léger courant électrique sera appliqué pour une période de sept minutes. Pendant ce temps, une faible sensation de picotement peut être perçue. Lors de vos visites, il est également possible que les électrodes soient apposées comme mentionné, mais qu'aucun courant ne soit appliqué.

Effet de la stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur

Test de stimulation thermique

Ce test consiste en l'application d'une petite plaque de céramique (3 cm²) au niveau de votre avant-bras et de votre jambe. Cette petite plaque de céramique dégagera différentes températures chaudes, allant de 32°C à 49°C. En aucun cas, ces températures peuvent occasionner de brûlure. Ce test nous permet de mesurer vos seuils de douleur et de tolérance. Par conséquent, la température ne dépasse JAMAIS l'intensité maximale tolérable.

Le test de l'algomètre

Ce test se fait avec un algomètre (petit instrument qui permet de créer une pression mécanique mesurable) qui produit des stimulations douloureuses (par pression) sur deux muscles au niveau du bras droit et bras gauche. La durée de la stimulation est très brève (environ 5 secondes). La douleur causée par l'algomètre ne peut pas causer de lésion à la peau. Pendant ce test, vous évaluez votre seuil de douleur.

Le test d'immersion

Ce test consiste en l'immersion du bras dans l'eau froide circulante à 10 °C durant 2min. Pendant ce test, vous évaluez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes. Vous direz un nombre pour l'intensité de la douleur et un autre pour l'aspect désagréable de cette douleur. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

Évaluation de la douleur

Lors des tests de douleur, vous devrez évaluer votre perception de la douleur à l'aide d'une échelle numérique verbale. Cette échelle est graduée de 0 à 100, où 0 représente *aucune douleur* et 100 représente la *douleur maximale tolérée*.

Calendrier des événements

Voici en résumé comment se dérouleront les trois visites. Chaque visite sera intercalée d'une semaine.

Procédures	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Questionnaires sur votre état de santé, votre état émotif, votre niveau de pensée catastrophique et la qualité de votre sommeil	20 minutes	---	---
Questionnaires sur votre anxiété	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Test de stimulation thermique et mécanique	20 minutes	20 minutes	20 minutes
Installation des électrode STCD	10 min	10 minutes	10 minutes
Mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la transpiration	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Stimulation transcrânienne à courant direct (STCD)	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Test de stimulation thermique et mécanique	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Test de Immersion	2 minutes	2 minutes	2 minutes
Test de stimulation thermique et mécanique	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la transpiration	5 minutes	5 minutes	5 minutes
Repos	30 minutes	30 minutes	30 minutes
Temps total approximatif	3h00	2h15	2h15

COLLABORATION DU SUJET DE RECHERCHE

Afin de bien évaluer votre douleur lors des tests, nous vous demandons de ne pas avoir pris de médication antidouleur à courte demi-vie (acétaminophène (Tylenol), ibuprofène (Advil, Motrin)) au moins 24 heures avant les rencontres. Veuillez prendre note qu'il ne s'agit pas d'une liste exhaustive et qu'il existe d'autres types de médication antidouleur que ceux mentionnés. Nous vous demandons également de ne pas avoir pris de caféine, 3 heures avant l'expérimentation. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur ou encore de la caféine, veuillez nous avertir immédiatement.

RISQUES ET ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

Les tests de stimulation électrique peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations électriques. Chez certaines personnes, la peau peut demeurer sensible jusqu'à quelques heures après la fin des stimulations. De plus, les stimulations électriques peuvent, chez certaines personnes, augmenter de façon temporaire le rythme cardiaque et la pression sanguine (comme dans le cas d'un effet de surprise) et peuvent aussi occasionner une sensation d'inconfort et de douleur brève.

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

La STCD peut causer une sensation de léger picotement ou fourmillement sous les électrodes pendant la durée de la stimulation, mais elle n'occasionne pas de douleur. L'électrode placée au-dessus de l'œil droit peut entraîner une légère rougeur transitoire sur la peau. Également, un gel conducteur servira à l'application de l'électrode sur le cuir chevelu, ce qui peut nécessiter le lavage de vos cheveux, qui ne seront aucunement endommagés à la suite de la séance expérimentale. Dans le cas échéant, notre équipe de recherche possède tout l'équipement nécessaire pour laver vos cheveux.

AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

Les informations découlant de ce projet de recherche pourraient contribuer à l'avancement des connaissances sur le fonctionnement de la STCD et l'implication de cette dernière dans les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur. Ces avancements pourront permettre le développement de stratégies thérapeutiques plus ciblées pour la STCD dans le traitement de la douleur.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

ARRÊT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur responsable de l'étude, l'organisme subventionnaire et le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, pour les raisons suivantes :

- Si de nouveaux développements scientifiques surviennent indiquant qu'il est de votre intérêt de cesser votre participation;
- Si le chercheur responsable du projet pense que cela est dans votre intérêt;
- Si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche;
- S'il existe des raisons administratives d'abandonner l'étude.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

COMPENSATION

Vous recevrez une somme forfaitaire de 50\$ à chaque visite en compensation des frais encourus et des contraintes subies.

DROITS DU SUJET ET INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, 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 droits ni ne libérez les chercheurs, le commanditaire ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civile et professionnelle.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur utilisera ses fonds de recherche personnels pour mener à bien ce projet de recherche. Les fonds reçus couvrent les frais liés à ce projet de recherche.

PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, Serge Marchand au numéro suivant : 819-346-1110, poste 15889 ou l'étudiante responsable, Andrea Motta, au poste 13827.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec la Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services du CHUS au numéro suivant : 819-346-1110, poste 14525.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au numéro 819-346-1110, poste 12856.

Effet de la stimulation transcrânienne à courant direct (STCD) sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur

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.

Nom du participant(e)
 (lettres moulées)

Signature du participant(e)

Date

Nom du témoin
 (lettres moulées)

Signature du témoin

Date

Nom de la personne qui
obtient le consentement
 (lettres moulées)

Signature de la personne qui
obtient le consentement

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 à en remettre copie signée au sujet de recherche.

Nom du chercheur
 (lettres moulées)

Signature du chercheur

Date