

Université de Sherbrooke

Propriétés analgésiques de la duloxétine dans la fibromyalgie : Effets sur l'inhibition de la douleur

Par
Lydia Girard-Tremblay
Programmes de sciences cliniques

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

Sherbrooke, Québec, Canada
Novembre 2014

Membres du jury d'évaluation :

Philippe Goffaux, Ph.D., École de réadaptation (directeur)
Serge Marchand, Ph.D., Département de neurochirurgie (co-directeur)
Dr Frédéric Balg, M.D., Service de chirurgie orthopédique
Dr Pierre Beaulieu, M.D., Ph.D., Département de pharmacologie, Faculté de médecine,
Université de Montréal

Résumé

Les propriétés analgésiques de la duloxétine dans la fibromyalgie : Effets sur l'inhibition de la douleur

Par

Lydia Girard-Tremblay

Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

La duloxétine est un inhibiteur de recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSN) développé comme antidépresseur qui est fréquemment utilisé pour soulager les symptômes de douleur associés à la fibromyalgie. Toutefois, le traitement ne semble être efficace que pour une partie des patients. Même si les mécanismes d'action neurophysiologiques de la duloxétine sont incertains, il est suggéré que ce médicament pourrait réduire la douleur en améliorant l'efficacité de la modulation de la douleur, qui est reconnue pour être déficitaire chez plusieurs patients. L'objectif de la présente étude vise ainsi à vérifier les effets d'un traitement de quatre semaines avec la duloxétine sur l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur auprès de patients atteints de fibromyalgie, et de vérifier si ces effets sont influencés par la force de ces mécanismes au commencement de l'étude. Afin d'atteindre cet objectif, 11 patients ont été recrutés pour prendre part à l'étude suite à l'obtention d'une prescription de duloxétine par un médecin spécialiste. L'efficacité des mécanismes inhibiteurs de la douleur a été évaluée avant le début du traitement et après 4 semaines de duloxétine à 60 mg/jour en mesurant l'efficacité de la modulation de la douleur par conditionnement (MDC). La douleur ressentie lors d'un stimulus-test (stimulation thermique de 180 secondes sur le bras gauche) a été comparée avant et après un stimulus conditionnant (immersion du bras droit dans un bassin d'eau à 12°C durant 2 minutes). Les symptômes de la fibromyalgie ont aussi été mesurés avant et après le traitement à l'aide de différents questionnaires. Nous avons trouvé qu'il y a deux catégories de patients : ceux pour qui la MDC est tout à fait fonctionnelle avant le traitement (n=4), et ceux pour qui la MDC est complètement inefficace (n=7). Chez ces derniers, le traitement avec la duloxétine a permis de réactiver la MDC, tandis que pour les autres, c'est le contraire qui s'est produit, avec l'effondrement des capacités inhibitrices. Ces revirements de situation se sont tout de même accompagnés d'améliorations dans la sévérité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne pour les deux groupes de patients. Plus de recherche est donc nécessaire pour vérifier si d'autres mécanismes sont impliqués. Les résultats de cette étude laissent croire que les différences d'efficacité d'un traitement avec la duloxétine peuvent être influencées par les caractéristiques individuelles des patients, et soulignent l'importance d'en tenir compte pour assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de fibromyalgie.

Mots clés : Fibromyalgie, duloxétine, douleur chronique, traitement, analgésique, modulation de la douleur par conditionnement

Table des matières

Table des matières	iii
Liste des figures	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
INTRODUCTION	1
PREMIER CHAPITRE : RECENSION DES ÉCRITS.....	4
1.1 Le phénomène de la douleur.....	4
1.1.1 Les composantes de la douleur.....	5
1.1.2 Le chemin de la douleur	6
1.2 Mécanismes endogènes de modulation de la douleur.....	9
1.2.1 Mécanismes inhibiteurs descendants.....	9
1.3 La fibromyalgie.....	12
1.3.1 Description	12
1.3.1.1 Étiologie.....	13
1.3.2 Diagnostic.....	15
1.3.3 Modulation de la douleur.....	18
1.3.4 Anomalies des concentrations de neurotransmetteurs.....	19
1.4 Traitement de la fibromyalgie.....	20
1.4.1 Mécanisme d'action des IRSN	22
1.4.2 Implication des antidépresseurs dans la douleur	22
1.4.3 Efficacité des ISRN en douleur chronique	25
1.5 Objectifs et hypothèses	27
1.5.1 Objectif principal.....	27
1.5.2 Objectifs secondaires.....	27
1.5.3 Hypothèses	27
DEUXIÈME CHAPITRE : MÉTHODOLOGIE.....	28
2.1 Variables à l'étude	28
2.1.1 Variable indépendante.....	28
2.1.2 Variables dépendantes.....	28
2.2 Devis méthodologique	28
2.3 Population à l'étude	29
2.3.1 Stratégies d'échantillonnage et de recrutement.....	29
2.3.2 Critères de sélection	30
2.4 Instruments de mesure	31
2.4.1 Questionnaires psychométriques.....	31
2.4.1.1 Questionnaire Concis de la Douleur	31
2.4.1.2 Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie	32
2.4.1.3 Échelle de dramatisation face à la douleur.....	34
2.4.1.4 Inventaire de Dépression de Beck.....	35
2.4.1.5 Inventaire d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété.....	36
2.4.2 Échelles d'évaluation.....	37
2.4.2.1 Échelles numériques verbales	37
2.4.2.2 Échelle visuelle analogue.....	38
2.5 Procédures expérimentales	39

2.5.1	Évaluation de l'efficacité de la MDC	39
2.5.2	Évaluation de la douleur expérimentale aiguë	42
2.6	Déroulement de l'étude	45
2.6.1	Retrait de médicaments	47
2.7	Analyses statistiques	48
2.8	Considérations éthiques	49
TROISIÈME CHAPITRE : RÉSULTATS		51
3.1	Caractéristiques de l'échantillon	51
3.2	Effets secondaires de la duloxétine	52
3.3	Efficacité de la MDC	53
3.3.1	Division en sous-groupes	55
3.4	Évaluation subjective des attentes et des résultats du traitement	57
3.5	Évaluation objective des symptômes cliniques de fibromyalgie et évaluation psychosociale	58
3.5.1	Division en sous-groupes	60
3.6	Évaluation de la douleur expérimentale aiguë	62
3.6.1	Division en sous-groupes	65
3.7	Caractéristiques des sous-groupes au commencement de l'étude	65
QUATRIÈME CHAPITRE : DISCUSSION		68
4.1	Discussion générale	68
4.2	Forces et limites de l'étude	72
4.3	Perspectives d'étude	74
4.4	Retombées anticipées	75
CONCLUSION		76
REMERCIEMENTS		77
RÉFÉRENCES		78
ANNEXE 1		88
ANNEXE 2		96

Liste des figures

Figure 1. Les fibres nerveuses de la peau	7
Figure 2. Voies ascendantes afférentes de la douleur	8
Figure 3. Inhibition descendante de la douleur	11
Figure 4. Localisation des 18 points sensibles de la fibromyalgie	16
Figure 5. Neurotransmission sérotonergique et noradrénergique et mécanisme d'action des IRSN	23
Figure 6. Échelle visuelle analogue reliée à l'ordinateur (CoVAS).....	39
Figure 7. Bain d'eau froide.....	40
Figure 8. Thermode.....	41
Figure 9. Évaluation de l'efficacité de la modulation de la douleur par conditionnement ...	42
Figure 10. Évolution de la douleur pour l'évaluation de l'efficacité de la MDC	43
Figure 11. Stimulation électrique transcutanée du nerf sural	44
Figure 12. Déroulement de l'étude	47
Figure 13. Évolution de la douleur lors des stimuli-tests avant et après le traitement	54
Figure 14. Évolution de la douleur lors des stimuli-tests avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement.....	56
Figure 15. Différence dans les sensations moyennes ressenties lors de la douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des 11 participants ayant complété l'étude.....	52
Tableau 2 : Incidence des principaux effets secondaires de la duloxétine durant l'étude.....	53
Tableau 3 : Différences d'efficacité de MDC avant et après le traitement	54
Tableau 4 : Évolution de l'efficacité de la MDC lors des évaluations pré- et post-traitement sépare par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement.....	55
Tableau 5 : Attentes des patients vis-à-vis l'effet de la duloxétine sur leur état général	57
Tableau 6 : Impression subjective de l'effet de la duloxétine sur l'état clinique général et sur le sommeil des patients	58
Tableau 7 : Différence des pointages aux questionnaires d'évaluation clinique avant et après le traitement	59
Tableau 8 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux avant et après le traitement	60
Tableau 9 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux et d'évaluation clinique avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement.....	61
Tableau 10 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chaque des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement.....	62
Tableau 11 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chacune des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement.....	64
Tableau 12 : Différence dans les sensations moyennes ressenties lors de la douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement.....	66
Tableau 13 : Différence dans les caractéristiques des groupes au commencement de l'étude	67
Tableau 14 : Comparaison des effets secondaires vécus par les participants de chaque groupe durant les 4 semaines de traitement	68

Liste des abréviations

5-HT	Sérotonine (5-hydroxytryptamine)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
CCA	Cortex cingulé antérieur
CHUS	Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
CoVAS	<i>Computerized visual analog scale</i>
IASTA	Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété
IDB	Index de dépression de Beck
IMC	Indice de masse corporelle
IMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
IRSN	Inhibiteur de recapture de sérotonine et de noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
LCR	Liquide céphalo-rachidien
mA	Milliampères
MAO	Monoamine oxydase
MHPG	3-méthoxy4-hydroxyphénylglycol
MDC	Modulation de la douleur par conditionnement
NA	Noradrénaline
NRM	Noyau raphé magnus
PCS-CF	Adaptation canadienne-française du <i>Pain Catastrophizing Scale</i>
QCD	Questionnaire concis de la douleur
QIF	Questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie
SCI	Syndrome du côlon irritable
SI	Cortex somatosensoriel primaire
SNC	Système nerveux central
SPGA	Substance grise périaqueducule
SS	Sévérité des symptômes
WPI	<i>Widespread pain index</i>

À mes parents, Line et André

INTRODUCTION

Le phénomène de la douleur est universel et essentiel à la survie de chaque être humain. Il s'agit d'un phénomène complexe qui intègre les fonctions de nombreux systèmes, afin d'assurer que la douleur soit reconnue, mais aussi qu'elle soit contrôlée. Pourtant, il arrive que la douleur persiste dans le temps et devienne chronique, un état qui n'est pas normal et qui entraîne de nombreux inconvénients pour ceux qui en souffrent, comme c'est le cas pour les patients atteints de fibromyalgie.

La fibromyalgie est un syndrome de douleur chronique qui touche environ 1,1% de la population canadienne, majoritairement des femmes (McNally et al., 2006). C'est une maladie complexe dont on ignore l'étiologie et pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. Les personnes qui en souffrent voient leur qualité de vie perturbée par des douleurs diffuses et une sensibilité généralisée, en plus de divers symptômes comme la fatigue, des troubles cognitifs et des épisodes dépressifs. Des traitements non-pharmacologiques occupent une place de choix dans la thérapie, mais il est souvent nécessaire d'utiliser des médicaments pour apporter un soulagement des symptômes qui permet aux patients de poursuivre leurs activités et de retrouver une meilleure qualité de vie (Ablin et al., 2013).

Les antidépresseurs font partie des médicaments utilisés pour soulager les symptômes de douleur associés à la fibromyalgie. Malgré que l'efficacité analgésique de ces médicaments ait été prouvée, les mécanismes d'action sous-jacents à l'analgésie provoquée par les antidépresseurs demeurent méconnus, bien que des hypothèses aient été émises. Notamment, il est suggéré que ces médicaments amélioreraient l'efficacité de l'inhibition endogène de la douleur, qui est souvent déficitaire chez les patients atteints de fibromyalgie (Arnold, 2005; Millan, 2002; Williams et Clauw, 2009). Pourtant, très peu d'études ont vérifié l'effet d'un antidépresseur (quel qu'il soit) sur l'efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur de l'humain, afin de valider cette hypothèse (Yarnitsky et al., 2012). L'inhibition endogène (aussi appelée inhibition descendante) de la douleur est

un mécanisme selon lequel un stimulus douloureux, lorsqu'il rencontre certains critères, puisse activer des structures du système nerveux central qui vont provoquer une analgésie diffuse dans tout le corps, et ainsi contribuer à réduire l'intensité de la douleur vécue, et ce, sans prise d'aucun médicament.

La duloxétine est un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) approuvé au Canada pour l'usage dans le traitement de la dépression majeure, de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique, et depuis 2011, de la lombalgie chronique. Aux États-Unis, ce médicament est approuvé depuis 2008 par la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de la fibromyalgie, et ceci est le cas dans 25 autres pays, à l'exception du Canada, où l'usage est non-autorisé mais fait partie de la pratique générale. Un bon nombre d'études ont confirmé les propriétés analgésiques de la duloxétine (Arnold et al., 2004; Arnold et al., 2005; Arnold et al., 2010; Chappell et al., 2008; Russell et al., 2008), et plusieurs d'entre elles démontrent une efficacité pour aider les patients souffrant de fibromyalgie à mieux gérer leurs symptômes de douleur et augmenter leur statut fonctionnel. Au Québec, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et la plupart des compagnies d'assurance privées remboursent la duloxétine pour le traitement de la fibromyalgie, ce qui permet à plusieurs médecins de la prescrire à leurs patients.

En considérant que l'hypothèse suggérée pour expliquer l'effet analgésique des antidépresseurs reste à confirmer, et que la duloxétine est un médicament fréquemment prescrit pour soulager la douleur chronique, particulièrement les douleurs de la fibromyalgie, nous avons voulu étudier les propriétés analgésiques de ce médicament en particulier. Ainsi, l'objectif principal de ce travail est d'évaluer quels sont les impacts d'un traitement avec la duloxétine sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur de patients souffrant de fibromyalgie.

De prime abord, la problématique sera exposée via une revue exhaustive de la littérature disponible sur la neurophysiologie de la douleur ainsi que la fibromyalgie et son traitement

avec des antidépresseurs. Ensuite, la méthodologie choisie pour réaliser les objectifs de l'étude sera décrite en détails. Suivront la présentation des résultats ainsi qu'une discussion sur la signification des résultats et leurs perspectives.

PREMIER CHAPITRE : RECENSION DES ÉCRITS

1.1 Le phénomène de la douleur

L'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) a émis cette définition générale de la douleur (traduction libre): « une expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en de tels termes » (Merskey et Bogduk, 1994).

L'expérience d'une douleur implique des mécanismes et interprétations de nature physiologique et psychologique. De plus, l'expérience est très perméable aux caractéristiques individuelles, qu'elles soient biologiques, psychologiques, culturelles ou éducationnelles (Marchand, 2009).

Bien qu'elle soit perçue comme étant désagréable et qu'on cherche à la faire taire, la douleur n'en est pas moins essentielle à notre survie. En effet, la douleur a comme rôle originel de servir de signal d'alarme pour avertir que quelque chose ne va pas dans le corps. D'ailleurs, il arrive parfois que des enfants naissent avec un déficit du système nerveux central les rendant insensibles à la douleur (Barnérias et al., 2009). Cette condition problématique entraîne une espérance de vie réduite, due à des blessures et des problèmes de santé souvent passés inaperçus et donc non traités (Barnérias et al., 2009), ce qui démontre l'importance qu'occupe la douleur pour maintenir une personne en santé. Malgré tout, il arrive qu'une douleur perdure dans le temps et devienne chronique, un état qui va au-delà de sa fonction primaire. Cela cause de nombreux désagréments aux personnes qui la subissent et entraîne de nombreux coûts pour la société (McBeth, 2005; Pizzo et Clark, 2012).

1.1.1 Les composantes de la douleur

La douleur n'est pas un processus unidimensionnel. C'est plutôt l'interaction entre quatre composantes : nociceptive, sensori-discriminative, motivo-affective et cognitivo-comportementale, qui crée le phénomène complexe et unique qu'est la douleur.

La première composante de la douleur est la composante nociceptive, qui représente l'activité nerveuse générée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme, avant qu'elle ne soit traitée par les centres nerveux supérieurs (Marchand, 2009). Cette première composante, uniquement de nature physiologique, est essentielle à la survie. Cette composante est également responsable du déclenchement de la voie réflexe qui permet de retirer un membre du corps de la source de danger avant même d'avoir le temps d'y penser.

Le caractère subjectif de la douleur amène chaque personne qui ressent une même stimulation douloureuse à la percevoir d'une façon particulière. La composante sensori-discriminative permet à la personne qui ressent une douleur de définir celle-ci à l'aide de qualificatifs tels que son intensité, sa localisation, sa durée et son type (ex. : sensation de brûlure, de piqûre, de pression, de coup de couteau, etc.).

L'expérience de la douleur est grandement influencée par les émotions qui lui sont associées. La composante motivo-affective joue donc un rôle clé dans la perception d'une stimulation douloureuse. Elle correspond à l'état émotionnel négatif engendré par la douleur, qui pourrait être défini comme la souffrance. Ce sentiment désagréable est souvent rattaché au désir d'échapper à ces souffrances, qui peut amener la personne à ressentir du stress, de l'anxiété, de la peur, voire même une certaine détresse. De plus, la dramatisation face à la douleur (une disposition négative à l'égard des stimuli nocifs et une tendance à surestimer la probabilité de conséquences négatives) peut également jouer un rôle important dans la composante motivo-affective en augmentant ces émotions négatives (French et al. 2005). Qui plus est, le stress causé par la souffrance a pour effet d'exacerber

les douleurs déjà présentes, ce qui peut facilement enclencher un cercle vicieux qui rend la douleur difficilement supportable (Marchand, 2009).

La dernière composante fait référence aux manifestations physiques, conscientes ou non, qui surviennent en réaction à la douleur ou la souffrance (composante cognitivo-comportementale). Elle permet, entre-autres, de communiquer la douleur ou la souffrance, notamment par des expressions faciales, des cris, des pleurs, des mots, etc. Cela concerne aussi des manifestations inconscientes commandées par le système nerveux autonome et les contrôles neuroendocriniens, sans compter les mouvements involontaires produits par les réflexes de retrait (Marchand, 2009).

Il est importante de noter que ces quatre composantes ne sont pas nécessairement dépendantes l'une de l'autre, et qu'une composante n'est pas toujours préalable à une autre. Un dysfonctionnement au niveau d'une de ces quatre composantes peut changer drastiquement l'expérience d'une douleur et peut mener à des troubles, voire même des pathologies impliquant la douleur (Marchand, 2009).

1.1.2 Le chemin de la douleur

De façon générale, la douleur débute par la détection d'un stimulus pouvant possiblement nuire à l'intégrité de l'organisme par les nocicepteurs à la surface de la peau, dans les muscles et les articulations et dans les viscères (Marchand, 2009). Ces nocicepteurs, qui sont des terminaisons nerveuses de fibres nociceptives, transforment par transduction l'énergie de ce stimulus en réponse électrique, un influx nerveux, ce qui déclenche la nociception (Marchand, 2009). L'influx nociceptif, aussi appelé afférence nociceptive, est ensuite transmis par les fibres A δ , myélinisées, ou les fibres C, amyélinisées, qui sont illustrées à la Figure 1 (Lumpkin et Caterina, 2007).

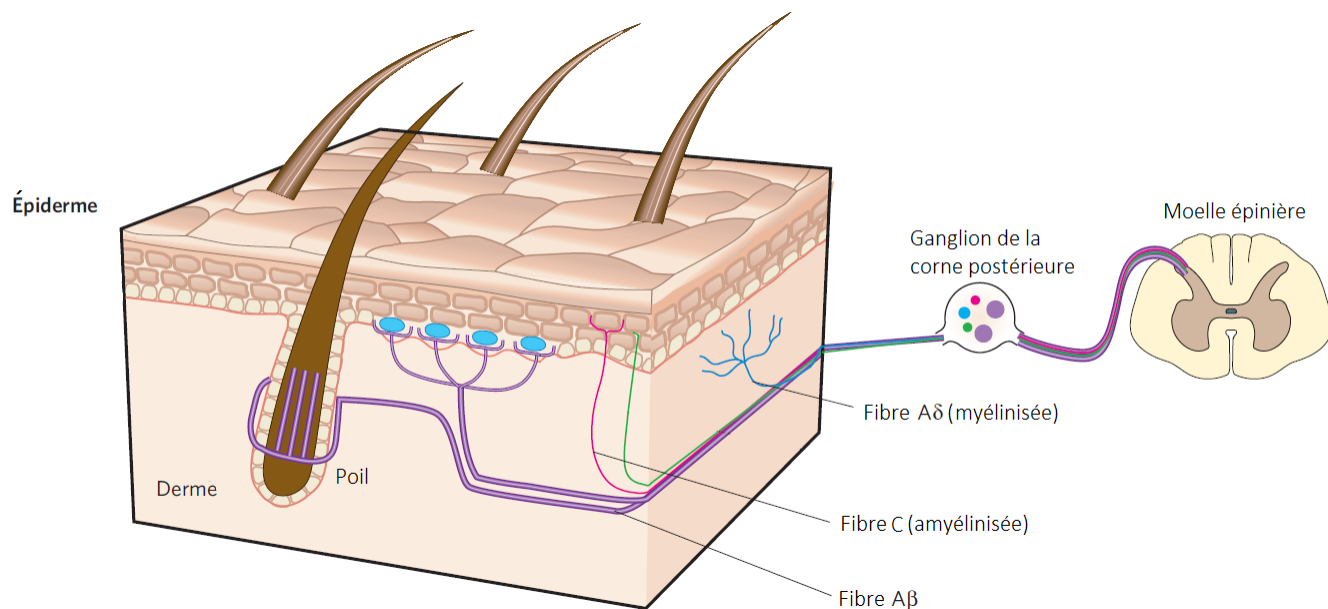


Figure 1. Les fibres nerveuses de la peau

Figure tirée et adaptée de Lumpkin et Caterina (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858-865. Illustration de la localisation des fibres nerveuses nociceptives A δ et C et des fibres sensorielles A β dans la peau. Ces fibres acheminent l'influx nociceptif et sensoriel provoqué par des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques vers la corne postérieure de la moelle épinière. Les droits d'auteurs pour cette figure ont été obtenus auprès de *Nature Publishing Group*.

À l'arrivée dans la corne postérieure de la moelle épinière, l'influx fait un premier contact synaptique avec un neurone qui projette de la moelle au thalamus, via les voies spinothalamique (fibres A δ) et spinothalamique (fibres C), qui peuvent être visualisées à la Figure 2. Ce neurone secondaire traversera de l'autre côté de la moelle épinière (controlatéral) avant de poursuivre sa transmission vers les centres supérieurs, où l'influx fera un deuxième contact synaptique au niveau du thalamus. Le troisième neurone conduira l'information vers différentes régions du cortex et du système limbique, notamment dans le cortex somatosensoriel, le cortex cingulé antérieur (CCA) et l'insula, où l'information sera perçue, interprétée puis modulée (Marchand, 2009).

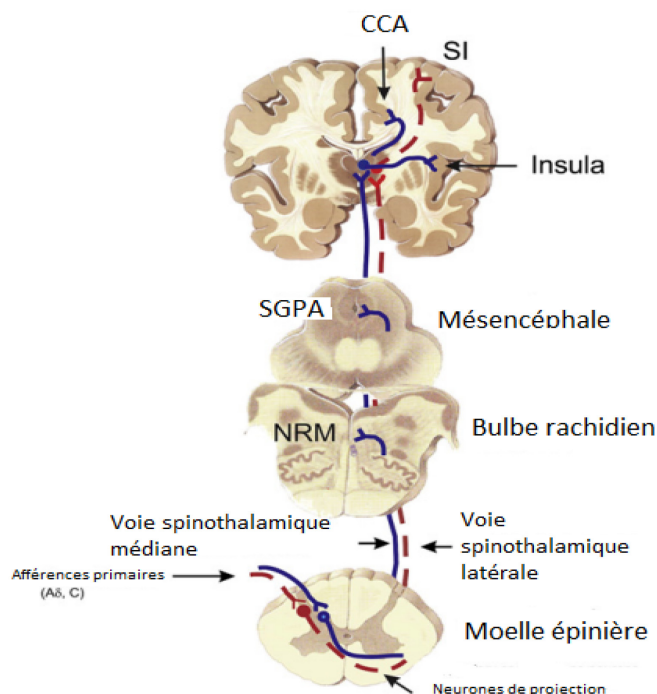


Figure 2. Voies ascendantes afférentes de la douleur

Figure tirée et adaptée de Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: From the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin Nutr Am*, 34(2), 285-309. L'influx nociceptif en provenance de la périphérie chemine via les voies spinothalamique et spinoréticulothalamique vers la moelle épinière, puis vers les centres supérieurs. La voie spinothalamique projette vers le cortex somatosensoriel primaire (SI), tandis que la voie spinoréticulothalamique projette entre autres jusqu'au cortex cingulé antérieur (CCA) et à l'insula. Cette voie fait également synapse dans le tronc cérébral, au niveau de la substance grise périaqueducale (SGPA) dans le mésencéphale et du noyau raphé magnus (NRM) dans le bulbe rachidien. Les droits d'auteurs pour cette figure ont été obtenus auprès d'Elsevier.

En chemin vers le thalamus, le deuxième neurone de la voie spinoréticulothalamique fait également synapse avec différentes régions du tronc cérébral, dont la substance grise périaqueducale (SGPA) dans le mésencéphale, et le noyau raphé magnus (NRM) dans le bulbe rachidien (Ren et Dubner, 2009). Ces régions seront ensuite impliquées dans les voies descendantes de la douleur, tel que décrit dans la section suivante.

1.2 Mécanismes endogènes de modulation de la douleur

Le corps humain ne s'arrête pas à reconnaître et évaluer la présence d'une stimulation douloureuse. En effet, il a développé des mécanismes pour moduler le transfert de l'information nociceptive vers les centres supérieurs. Il semble que l'information nociceptive soit modulée à tous les niveaux du système nerveux central (SNC), dès son arrivée dans la moelle épinière (Millan, 2002), et cette modulation peut être facilitatrice ou inhibitrice. Il existe trois catégories de mécanismes, les premiers étant des mécanismes spinaux, comme le recrutement d'interneurones inhibiteurs, par les fibres sensorielles A β , qui vont bloquer localement les afférences provenant des fibres nociceptives (Melzack et Wall, 1965). Ensuite, il y a des mécanismes de modulation par les centres supérieurs, qui comprennent les attentes, la mémoire, la distraction, les suggestions hypnotiques, etc. (Marchand, 2009). Finalement, il y a des mécanismes descendants tels que les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (Le Bars et al, 1979). Dans l'étude de la douleur chronique, ce sont les mécanismes inhibiteurs descendants qui sont davantage intéressants, étant donné les nombreuses publications démontrant l'altération de leur efficacité dans plusieurs pathologies douloureuses (Lewis et al., 2012; Staud, 2012).

1.2.1 Mécanismes inhibiteurs descendants

Les mécanismes descendants les plus connus et étudiés sont les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN). Ce concept, proposé par Le Bars et ses collaborateurs il y a plus de 30 ans (Le Bars et al, 1979), a pour principe que l'application d'une douleur à un endroit précis du corps puisse faire taire une douleur dans un autre endroit. Il implique qu'une stimulation nociceptive d'assez forte intensité, appliquée sur une surface assez grande et d'une durée assez longue puisse arriver à produire une hypoalgésie généralisée des afférences nociceptives.

Tel que mentionné dans la section 1.1.2, un influx nociceptif se rendant vers les centres supérieurs par la voie spinoréticulothalamique fait aussi synapse au niveau du tronc

cérébral. La substance grise périaqueducale (SGPA) dans le mésencéphale, et le noyau raphé magnus (NRM) dans le bulbe rachidien font partie des régions qui font des contacts synaptiques avec le neurone secondaire spinoréticulaire, et sont deux structures clés dans le déclenchement des contrôles inhibiteurs descendants (Ren et Dubner, 2009). Leur implication a d'abord été démontrée par des stimulations électriques de la SGPA qui ont provoqué une analgésie efficace chez les rats, puis chez l'humain (Ren et Dubner, 2009). On a aussi découvert que la SGPA projette directement vers le NRM, qui projette à son tour vers la moelle épinière (Millan, 2002). Lorsqu'elles sont activées, la SGPA et le NRM envoient des efférences inhibitrices vers les segments spinaux via des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques (Millan, 2002). D'ailleurs, le NRM constitue la structure majeure responsable des efférences sérotonergiques descendantes en provenance du tronc cérébral (Bowker et al., 1983, Millan, 2002). Ces neurones vont ensuite recruter des interneurons inhibiteurs qui vont relâcher des enképhalines dans la moelle épinière pour inhiber les afférences nociceptives arrivant à la moelle épinière et produire une analgésie diffuse (Jessell et Kelly, 1991). Ce phénomène est schématisé à la Figure 3.

Toutefois, il est important de mentionner que ce mécanisme d'inhibition impliquant l'action des structures du tronc cérébral a été mis de l'avant par des études chez l'animal (Le Bars et al., 1979). Malgré les évidences d'un mécanisme d'inhibition chez les humains (Pantaleo et al., 1988; Price et McHaffie, 1988; Pud et al., 2009; Willer et al., 1984; Willer et al., 1989), plus d'études sont nécessaires afin de prouver que le tronc cérébral y prenne part (La Cesa et al., 2014; Yarnitsky et al., 2010). En effet, les études rapportent surtout l'effet net d'une inhibition de la douleur, plutôt que la façon dont cette inhibition a lieu. Ainsi, en dépit du fait que le terme CIDN soit utilisé fréquemment pour décrire les mécanismes d'inhibition de la douleur chez l'humain, il faut être vigilant concernant les interprétations à propos de la modulation par le tronc cérébral. Rappelons que le terme CIDN décrit un phénomène d'inhibition résultant de l'implication spécifique du tronc cérébral. Afin de limiter la confusion associée avec ce terme pour les études chez les humains, Yarnitsky et neuf autres éminents chercheurs dans le domaine (2010) ont suggéré l'utilisation du terme « Conditioned Pain Modulation » (CPM), pour décrire des techniques de modulation de la douleur par conditionnement (MDC), parmi lesquelles on retrouve les

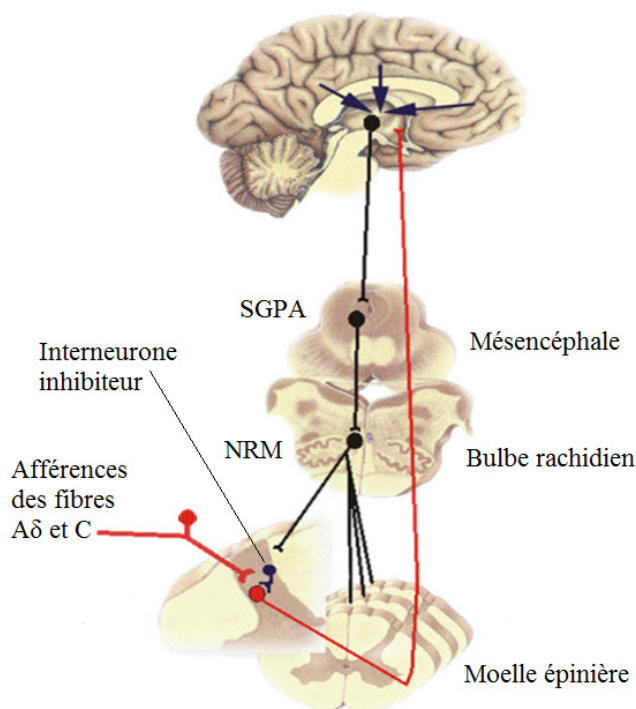


Figure 3. Inhibition descendante de la douleur

Figure tirée et adaptée de Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: From the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin Nothr Am*, 34(2), 285-309. Schéma du mécanisme proposé par Le Bars et collaborateurs (1979) pour expliquer l'inhibition descendante de la douleur impliquant le tronc cérébral. La SGPA et le NRM, lorsqu'ils sont activés, envoient des efférences sérotonérgiques et noradrénergiques vers les différents segments spinaux (en noir) afin de recruter des interneurones inhibiteurs qui vont relâcher des enképhalines dans la moelle épinière pour inhiber les afférences nociceptives en provenance des fibres A δ et C (en rouge) de tout le corps et empêcher l'acheminement de l'information vers les centres supérieurs. Les droits d'auteurs pour cette figure ont été obtenus auprès d'*Elsevier*.

techniques provoquant l'inhibition de la douleur, mais aussi la facilitation de la douleur. Ces techniques incluent plusieurs types de stimuli conditionnant (douloureux ou non) pouvant affecter la douleur (comme une douleur aiguë et localisée (Pud et al., 2009), le sport (Geva et Defrin, 2013) ou encore la méditation (Zeidan et al., 2011)).

1.3 La fibromyalgie

La fibromyalgie est une maladie sournoise et complexe. Ses symptômes nuisent de façon importante à la qualité de vie, pourtant il n'existe toujours pas de traitement efficace pour guérir ce mal, dont on ignore encore l'origine physiologique, et qui sème la controverse (Berenson, 2008).

1.3.1 Description

La fibromyalgie, aussi connue sous le terme « syndrome polyalgique idiopathique diffus », est un syndrome de douleur chronique complexe caractérisé principalement par de la douleur diffuse accompagnée d'hyperalgésie, qui est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse, et/ou d'allodynie, une douleur produite par une stimulation habituellement non douloureuse (Clauw, 2005; Marchand, 2009; Staud et al., 2001; Sumpton et Moulin, 2014; Williams et Clauw, 2009). Ce sont des réponses anormales qui suggèrent un dysfonctionnement du traitement de la douleur au niveau central, plutôt qu'une atteinte locale (Clauw, 2009). La particularité de ce syndrome est qu'on en ignore l'étiologie, car la douleur ne provient pas de lésions tissulaires et on retrouve peu de signes d'inflammation (Clauw, 2005; Goldenberg, 2009). On parle ainsi d'un problème fonctionnel, plutôt que d'une maladie organique (Goldenberg, 2009).

Parmi les multiples symptômes dont souffrent les personnes atteintes de fibromyalgie, on note un état de fatigue profond et un manque d'énergie, des troubles du sommeil, des troubles cognitifs, de l'anxiété et des troubles de l'humeur, qui incluent des épisodes dépressifs (Fitzcharles et al., 2013; Goldenberg, 2009; Yunus, 2005); Sumpton et Moulin, 2014). La sévérité des symptômes varie d'une personne à l'autre, et certains facteurs, tels que le fait d'être fumeur (Pamuk et al., 2009, Yunus et al., 2002b) ou d'avoir un indice de masse corporelle élevé (Yunus et al., 2002a), seraient associés à des symptômes plus sévères. La fibromyalgie s'accompagne souvent de diagnostics concomitants comme les syndromes de fatigue chronique, du côlon irritable, de la vessie irritable ou la cystite

interstitielle, ainsi que des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (Queiroz, 2013; Schur et al., 2007; Weir et al., 2006; Yunus, 2005). Il arrive que des patients souffrent de plusieurs de ces conditions en même temps.

Au Canada, les statistiques les plus récentes montrent que la prévalence de fibromyalgie dans la population est de 1,1% (McNally et al., 2006, selon l'Enquête sur la Santé des Collectivités Canadiennes de 2000-2001). Comme pour bien d'autres conditions douloureuses (Racine et al., 2012), les femmes canadiennes (1,8%) sont davantage affectées que les hommes (0,3%), avec une prévalence 6 fois plus grande que celle des hommes. Chez les femmes, le groupe d'âge de 55 à 64 ans semble être le plus affecté, avec une prévalence allant jusqu'à 4,2%. La prévalence est considérée constante chez les Canadiens de plus de 35 ans. La combinaison de ces facteurs permet de conclure que 65% des Canadiens atteints de fibromyalgie sont des femmes âgées de 35 à 65 ans. La prévalence canadienne est inférieure à la moyenne mondiale de 2,7%, estimée à l'aide de données provenant d'études effectuées dans plusieurs pays à travers le monde, mais dont les méthodes d'échantillonnage varient (Queiroz, 2013). Selon cette revue de littérature, la prévalence moyenne mondiale des femmes serait de 4,1% alors qu'elle serait de 1,4% pour les hommes (prévalence des femmes environ 3 fois plus grande).

1.3.1.1 Étiologie

L'étiologie de la fibromyalgie demeure encore inconnue. Malgré que la sensibilisation centrale soit souvent montrée du doigt, de nombreux autres facteurs (psychologiques, immunologiques, hormonaux, génétiques, etc.) pourraient jouer un rôle important. D'abord, certains événements ont été associés comme éléments déclencheurs potentiels de la fibromyalgie, incluant le fait de subir un événement traumatique physique (accident de voiture ou de travail, chirurgie, accouchement, etc.) ou de vivre une période de stress émotionnel intense (McBeth, 2005; Yunus, 2005). Il a également été rapporté que certaines infections comme les virus de l'hépatite B et C (Adak et al., 2005; Palazzi et al., 2008; Mohammad et al., 2012; Ozsahin et al., 2013), le virus d'immunodéficience humaine (VIH)

(Buskila et al., 2008), le parvovirus B19 (Buyukkose et al., 2009), la bactérie *Helicobacter Pylori* (Akkaya et al., 2011) ou encore la maladie de Lyme (Buskila et al., 2008) pourraient, dans certains cas, être impliquées dans le développement de la fibromyalgie (Cassigi et al., 2011; Clauw, 2009; Yunus, 2005).

Il existe une relation étroite entre la fibromyalgie et les troubles du sommeil ainsi que la prédisposition à la détresse psychologique (Gracely et al., 2012). La direction de cette relation demeure toutefois incertaine, c'est-à-dire qu'il est difficile de conclure si c'est le développement de la fibromyalgie qui provoque l'apparition de ces troubles, ou si ce serait plutôt l'existence de ces troubles qui pourrait mener à la fibromyalgie, tel que postulé par John McBeth (2005). Néanmoins, il paraît certain que les personnes atteintes de fibromyalgie semblent particulièrement vulnérables au stress (Hassett et Clauw, 2011; Lucini et Pagini, 2012). Dans cette optique, de plus en plus d'experts affirment que de nombreuses conditions de douleur chronique, y compris la fibromyalgie, pourraient découler de désordres de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, responsable de la gestion du stress (Bote et al., 2012; Hassett et Clauw, 2011; Lucini et Pagini, 2012; Lyon et al., 2011; McBeth et al., 2005).

Enfin, certains polymorphismes génétiques touchant des gènes impliqués dans le transport ou le métabolisme de monoamines ont été observés avec une fréquence plus élevée dans des individus souffrant du syndrome (Bondy et al., 1999; Buskila et al., 2004; Offenbaecher et al., 1999). D'ailleurs, une étude réalisée par Arnold et collaborateurs (2013) a montré que les membres de la famille immédiate d'une personne atteinte de fibromyalgie ont 13,6 fois plus de risque de développer eux-mêmes ce syndrome que la population générale. Néanmoins, il n'est pas encore clair si ces polymorphismes ont un rôle à jouer dans l'apparition de la maladie.

La combinaison de tous ces facteurs accentue la complexité de la maladie. Il n'existe actuellement aucun moyen de montrer l'implication unidirectionnelle d'un facteur de risque

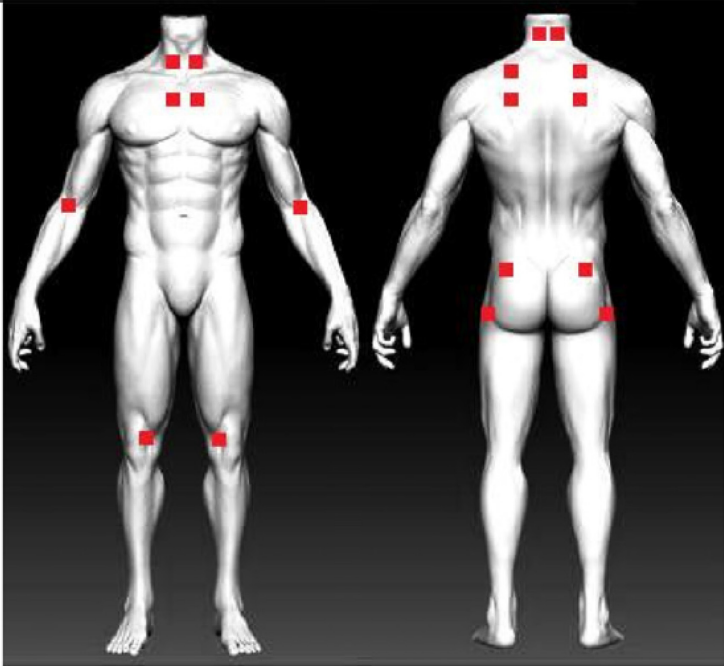
dans le développement de la fibromyalgie, ce qui complique la recherche d'une méthode de diagnostic efficace et unanime.

1.3.2 Diagnostic

La fibromyalgie partage des caractéristiques cliniques et pathologiques avec un grand nombre d'autres conditions dans lesquelles les individus ressentent une douleur dans au moins une région de leur corps en l'absence de dommage tissulaire ou d'inflammation (comme le syndrome du côlon irritable, les céphalées de tension, la lombalgie, la cystite interstitielle, etc.) (Clauw, 2009). Vu cette situation, le diagnostic de fibromyalgie est souvent un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire qu'on exclue toute autre cause possible pouvant expliquer les symptômes avant de conclure à la fibromyalgie.

Ce qui rend le diagnostic si compliqué, c'est l'absence de marqueur biologique indiquant que la maladie est présente (Goldenberg, 2009). Le diagnostic repose donc uniquement sur un examen clinique et physique fait par un médecin omnipraticien ou spécialiste. En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a mis au point des critères permettant de faciliter le diagnostic de la fibromyalgie (Wolfe et al., 1990). Selon ces critères, une personne devait :

- 1) présenter de la douleur diffuse dans les quatre quadrants du corps (côté droit, côté gauche, au-dessus et en-dessous de la taille) ainsi que de la douleur osseuse axiale (colonne vertébrale, thorax antérieur, cage thoracique ou bas du dos), persistant depuis au moins 3 mois;
- 2) avoir ressentir de la douleur pour au moins 11 des 18 points sensibles à la palpation avec 4 kg (8,8 lb) de pression (figure 4).



Points douloureux	Localisation (Bilatérale)
• Point occipal	• Insertion des 2 muscles sous occipitaux
• Point cervical bas	• Partie antérieure des espaces inter transversaux au niveau C5–C7
• Point trapèzien	• Partie moyenne du bord supérieur du muscle trapèzien.
• Point sus-épineux	• Insertion au dessus de l'épine scapulaire, bord interne.
• Point 2e côte	• Seconde jonction chondro-costale
• Point épicondylien latéral	• 2 cm au dessous de l'épicondyle
• Point fessier	• Quadrant supéro-externe de la fesse
• Point trochantérien	• En arrière de la saillie du grand trochanter
• Point genou	• Paquet adipeux médian

Figure 4. Localisation des 18 points sensibles de la fibromyalgie

Figure tirée de Geoffroy, Amad, Gangloff, et Thomas. (2012) Fibromyalgie et psychiatrie : 35 ans plus tard... Quoi de neuf? *Presse Med.*, 41 : 455-465. Illustration et description de la localisation des 18 points sensibles dont l'évaluation est recommandée dans les critères de l'ACR de 1990 pour le diagnostic de la fibromyalgie. Les droits d'auteurs pour cette figure ont été obtenus auprès d'*Elsevier*.

Cependant, au fil des ans, plusieurs critiques ont été émises vis-à-vis ces critères (Wolfe et al., 2010). L'utilisation des points sensibles a notamment été remise en question par de nombreux praticiens (Harth et Nielson, 2007; Wolfe et al., 2010). De plus, le fait que des symptômes importants comme la fatigue et les troubles cognitifs n'étaient pas pris en compte posait problèmes dans certains cas (Mease, 2005; Sumpton et Moulin 2014). Finalement, beaucoup de médecins estimaient que des critères dichotomisés (oui/non) ne reflétaient pas bien la réalité clinique de cette maladie à multiples facettes (Wolfe et al., 2010). D'ailleurs, Katz et collaborateurs (2006) affirmaient qu'il était fréquent que les patients considérés comme atteints de fibromyalgie ne remplissaient pas les critères de l'ACR de 1990, et qu'une évaluation avec ces critères concluait moins souvent à un diagnostic de fibromyalgie positif qu'une évaluation clinique faite par un spécialiste ou qu'une évaluation par questionnaires. Les auteurs se demandaient si les critères étaient réellement représentatifs de la population de patients atteints de fibromyalgie vus en clinique. C'est ainsi que des nouveaux critères ont été mis au point par l'ACR en 2010 (Wolfe et al., 2010), combinant le nombre de régions du corps considérées douloureuses (index WPI) et la sévérité des symptômes associés (pointage de l'échelle SS), pour des symptômes persistant depuis au moins trois mois. La palpation des points sensibles a été éliminée des critères car trop de médecins ne la pratiquaient pas ou encore ne la pratiquaient pas adéquatement (Harth et Nielson, 2007. Wolfe et al., 2010). Cette nouvelle façon de faire permet d'évaluer la fibromyalgie plus en profondeur, et de manière plus réaliste, en allant au-delà de la douleur. Les nouveaux critères sont :

- 1) Avoir un index WPI (Widespread Pain Index) de douleur diffuse supérieur ou égal à 7 et un pointage de l'échelle de sévérité des symptômes (SS) supérieur ou égal à 5; ou un index WPI entre 3 et 6 et un pointage de l'échelle SS supérieur ou égal à 9.
- 2) Les symptômes sont présents à une intensité semblable depuis au moins trois mois.
- 3) Le patient n'est pas diagnostiqué pour un problème qui pourrait expliquer la douleur autrement.

L'évaluation de l'index WPI correspond au nombre de régions où le patient ressent de la douleur parmi une liste de 19 régions qui couvrent les quatre cadrans du corps (pointage

entre 0 et 19). L'échelle SS permet d'évaluer la sévérité de la fatigue, du sommeil non-réparateur, des symptômes cognitifs, ainsi que l'étendue de l'ensemble des symptômes somatiques à l'aide d'échelles de Likert. L'addition des quatre pointages donne le pointage final de l'échelle SS (entre 0 et 12).

1.3.3 Modulation de la douleur

Les personnes atteintes de fibromyalgie démontrent sans équivoque une sensibilité augmentée à différents types de stimulations douloureuses expérimentales, que ce soit la chaleur ou le froid, la pression mécanique, les stimulations électriques ou encore la douleur ischémique (Bradley, 2009). En 1986, le Dr. John R. Rice, rhumatologue et expert de la fibromyalgie, décrivait le syndrome alors appelé « *fibrositis* » en avançant l'hypothèse qu'un dysfonctionnement du système interne d'inhibition de la douleur impliquant le tronc cérébral pourrait fournir une explication simple et plausible de la symptomatologie de ce syndrome et de sa sensibilité particulière à la douleur (Rice, 1986).

Durant les années suivantes, quelques études ont permis de confirmer que des patients atteints de fibromyalgie présentaient des anomalies de modulation de la douleur, mais ce n'est qu'en 1997 que deux groupes ont mis en évidence un déficit d'inhibition de la douleur après un stimulus conditionnant (MDC) chez des personnes souffrant de fibromyalgie comparativement à des personnes saines (Kosek et Hansson, 1997; Lautenbacher et Rollman, 1997). Au fil des ans, d'autres groupes ont confirmé que l'efficacité de la MDC est plus souvent atténuée ou absente chez les patients souffrant de fibromyalgie que chez des sujets sains, en plus de montrer que le déficit est plus prononcé chez les patients qui souffrent aussi de dépression majeure (De Souza et al., 2009), alors que les gens souffrant de dépression majeure uniquement ont une MDC semblable aux sujets sains (Normand et al., 2011).

En outre, il a été montré que le déficit d'efficacité de la MDC n'est pas relié au simple fait de souffrir de douleur de façon chronique. En effet, les personnes souffrant de fibromyalgie

(douleur diffuse) se distinguent de celles souffrant de douleur chronique localisée au bas du dos (Julien et al., 2005) de même que de celles souffrant du syndrome du côlon irritable (SCI) (douleur localisée) (Chalaye et al., 2012) sur le plan de l'efficacité de la MDC. Alors que les personnes souffrant de douleur au bas du dos semblent avoir une MDC comparable aux sujets sains, les personnes souffrant du SCI ont une diminution d'efficacité, bien que la MDC soit toujours présente. Selon Chalaye et collaborateurs (2012) les patients souffrant de fibromyalgie, quant à eux, ont non-seulement une absence d'inhibition de la douleur par conditionnement, mais ils ont en plus une hyperalgésie provoquée par le stimulus conditionnant.

Bien qu'il ait été démontré que le système d'inhibition interne de la douleur soit déficient chez les gens souffrant de fibromyalgie, l'explication de la symptomatologie de ce syndrome est loin d'être aussi simple que le Dr. Rice le croyait, car nous observons depuis plusieurs années au sein de notre laboratoire que cette déficience n'est pas systématiquement présente chez tous les patients (Paul-Savoie et al., 2012).

1.3.4 Anomalies des concentrations de neurotransmetteurs

Des analyses du liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients ont permis de déceler des concentrations plus élevées de certains neurotransmetteurs comme la substance P (Clauw, 2009; Russell, 1998) et le glutamate (Sarchielli et al., 2007), deux neurotransmetteurs impliqués dans la transmission de la douleur. Des études ont aussi montré des niveaux élevés de Nerve Growth Factor (Seidel et al., 2010), une protéine impliquée dans l'inflammation et la transmission de la douleur, et qui participe à la régulation des niveaux de substance P dans les neurones sensitifs (Skoff et Adler, 2006).

Il est surtout intéressant de constater que les personnes souffrant de fibromyalgie semblent avoir des métabolismes sérotonergique et noradrénergique diminués par rapport à des sujets dits normaux ou sains. Le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane, deux précurseurs de la sérotonine, ont été retrouvés à des concentrations plus faibles que la normale dans le LCR

des patients (Russell et al., 1993), tout comme le métabolite principal de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (Legangneux et al., 2001; Russell et al., 1992a). Ce dernier semble aussi être excrété dans l'urine à une concentration plus faible que chez les sujets sains (Kang et al., 1998). De plus, la concentration de sérotonine (5-HT) dans le sérum des patients est faible (Cordero et al., 2010; Russell et al., 1992b), et pourrait être due à des niveaux plus bas de 5-HT dans les plaquettes sanguines (Russell et Vipraio, 1994), qui sont généralement riches en sérotonine (Sanders-Bush et Mayer, 2006). Quant à la noradrénaline, son métabolite principal, le 3-méthoxy4-hydroxyphénylglycol (MHPG) est trouvé en concentration plus faible que la normale dans le LCR des patients (Legangneux et al., 2001; Russell et al., 1992a).

Ces deux bioamines sont particulièrement intéressantes étant donné qu'il s'agit des neurotransmetteurs principaux impliqués dans la MDC. Le fait que les patients atteints de fibromyalgie présentent à la fois une MDC moins efficace et des niveaux plus bas des neurotransmetteurs qui en sont responsables ne semble donc pas relever de la coïncidence. Des taux anormaux de 5-HT et de NA sont aussi observés chez les patients qui souffrent de dépression majeure (Maletic et Raison, 2009). Cela est intéressant car la dépression majeure comporte beaucoup de similarités avec la fibromyalgie, entre autres sur le plan des symptômes, qui incluent la fatigue, les troubles du sommeil, les difficultés de concentration, et parfois des tensions musculaires et des douleurs (American Psychiatric Association, 2013; Maletic et Raison, 2009). Cette particularité a ainsi ouvert la porte à l'utilisation de certains antidépresseurs, dont l'action implique la 5-HT et la NA, pour le traitement de la fibromyalgie.

1.4 Traitement de la fibromyalgie

L'origine imprécise de la fibromyalgie complique la recherche de médicaments efficaces pour la traiter. Effectivement, il n'existe aucun médicament permettant de guérir cette affection. Il est toutefois possible de traiter ou diminuer certains symptômes avec divers types de médicaments déjà sur le marché, incluant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

(ex. : célécoxib, ibuprofène), les relaxants musculaires (ex. : cyclobenzaprine), les antiépileptiques (ex. : prégabaline, gabapentine), les benzodiazépines (ex. : lorazepam) et même certains narcotiques (ex. : morphine, tramadol, fentanyl) (Arnold, 2009; Häuser et al., 2014). Ces médicaments ont une efficacité variable selon les patients et la sévérité des symptômes, mais surtout, certains de ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires sérieux, incluant les troubles de consommation de narcotiques et d'antiépileptiques (Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, 2012; Krashin et al., 2013; Painter et Crofford, 2013) et un risque de suicide associé à la consommation d'antiépileptiques (Pereira et al., 2013).

Les antidépresseurs sont aussi une classe de médicaments fréquemment utilisés pour traiter les symptômes de douleur, ou encore pour améliorer le sommeil (Arnold, 2007; Häuser et al., 2012). Les tricycliques (ex. : amitriptyline, désipramine) et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) (ex. : citalopram, fluoxétine) sont déjà utilisés depuis de nombreuses années. Plus récemment, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (ex. : duloxétine, milnacipran, venlafaxine) ont aussi démontré une efficacité dans le traitement des symptômes de douleurs chroniques, notamment pour la fibromyalgie (Spaeth et Briley, 2009). Cette dernière classe semble particulièrement prometteuse car en plus d'agir sur les niveaux de sérotonine, les médicaments agissent sur les niveaux de noradrénaline. L'importance de la noradrénaline dans l'expérience de la douleur et l'analgésie est de plus en plus reconnue, c'est pourquoi l'intérêt envers les traitements agissant au niveau de la sérotonine et de la noradrénaline est grandissant (Burnham et Dickenson, 2013; Nakajima et al., 2012; Obata et al., 2010; Suzuki et al., 2008).

À l'heure actuelle, la thérapie standard de la fibromyalgie inclut quatre médicaments : l'amitriptyline, la prégabaline, la duloxétine et le milnacipran, bien que l'amitriptyline ait surtout été populaire dans la décennie dernière, aujourd'hui dépassée par les trois autres (Häuser et al., 2014).

1.4.1 Mécanisme d'action des IRSN

Les IRSN contribuent à prolonger l'action de la sérotonine et de la noradrénaline dans les fentes synaptiques en bloquant les transporteurs de 5-HT et de NA à la surface des terminaisons axonales (Wong et al., 1993). Ces transporteurs ont pour rôle de capter les monoamines de la fente synaptique pour les ramener à l'intérieur du neurone pré-synaptique afin qu'elles soient dégradées. Dans certaines pathologies, comme la dépression majeure, il arrive que les niveaux de sérotonine et de noradrénaline produits et relâchés soient trop bas pour avoir une action suffisante au niveau du neurone post-synaptique, causant des réponses erratiques (Maletic et Raison, 2009). Dans ces circonstances, l'usage d'IRSN, même s'ils n'augmentent pas la quantité de molécules relâchées, permet de prolonger le temps où elles sont présentes dans la fente synaptique, accentuant la neurotransmission et limitant de ce fait les symptômes associés (O'Donnell et Shelton, 2010). Le mécanisme d'action est illustré à la Figure 5.

1.4.2 Implication des antidépresseurs dans la douleur

Il a été mentionné précédemment que tout comme pour la dépression majeure, la fibromyalgie est associée à des dérèglements des niveaux de 5-HT et de NA dans le SNC. Il n'est donc pas surprenant de voir que les antidépresseurs affectant ces neurotransmetteurs aient un effet pour réduire les symptômes de douleur des patients souffrant de fibromyalgie.

Des études menées chez les rongeurs supportent l'importance de la noradrénaline dans l'expérience de la douleur, et justifient le choix de composés agissant à la fois sur les niveaux de sérotonine et de noradrénaline plutôt que seulement sur la sérotonine. Chez le rat, Iyengar et collaborateurs (2004) ont montré que l'administration combinée de paroxétine (ISRS) et de thionisoxétine (inhibiteur de recapture de la noradrénaline, IRN) diminuait la fréquence de comportements de douleur des rats suivant l'injection de formoline dans la patte, alors que l'injection seule de l'un ou l'autre de ces composés ne provoquait que des effets minimes. Dans cette même étude, l'injection de duloxétine, de

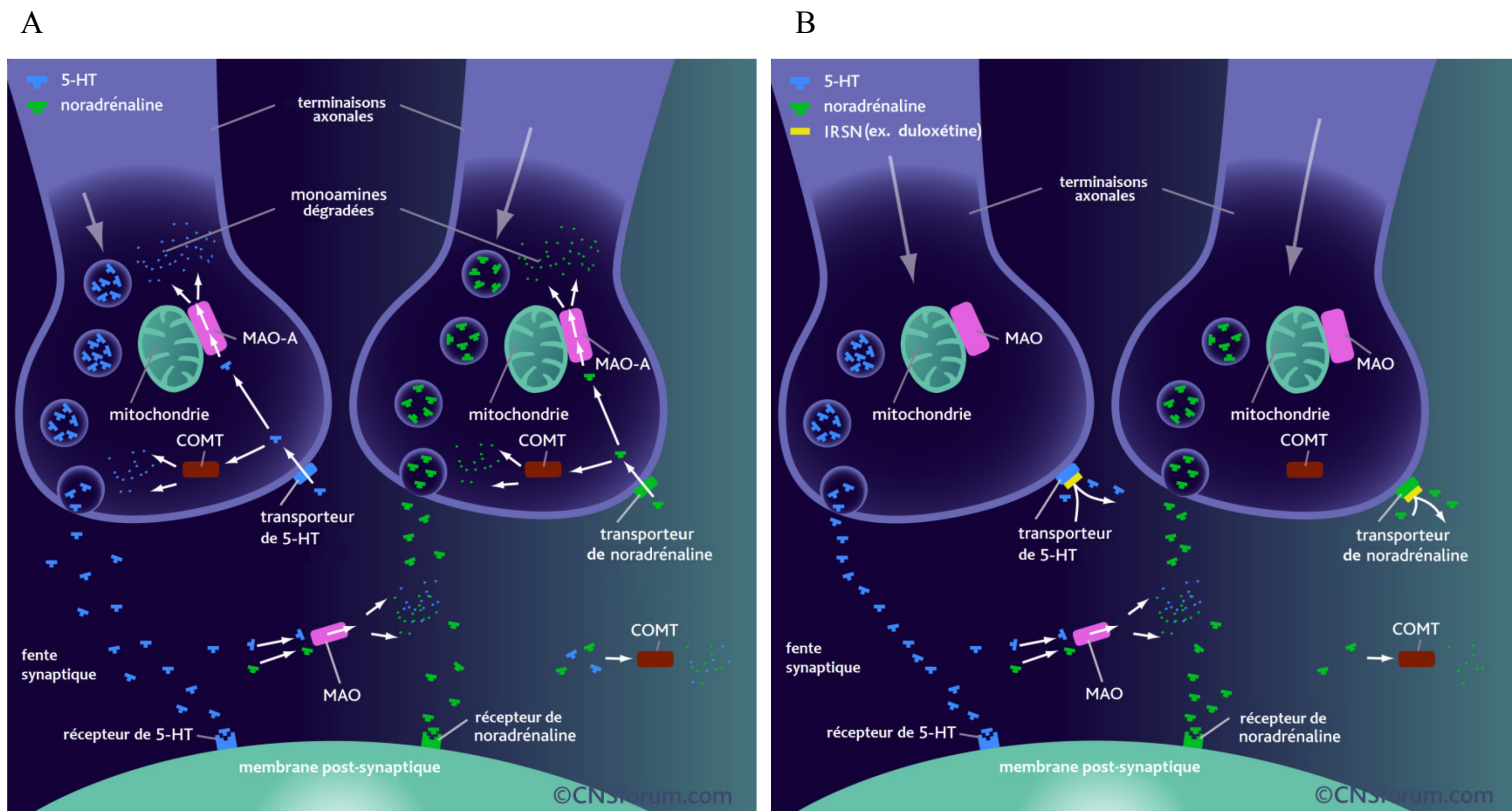


Figure 5. Neurotransmission sérotonergique et noradrénergique et mécanisme d'action des IRSN

Figures tirées et adaptées du site internet CNSforum.com. A) Schématisation de la neurotransmission sérotonergique et noradrénergique en condition normale. Des vésicules contenant les neurotransmetteurs fusionnent avec la membrane cellulaire pour libérer leur contenu dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs peuvent ensuite se lier à des récepteurs situés sur la membrane du neurone post-synaptique, ou encore se lier aux transporteurs situés sur la membrane des terminaisons axonales pour être renvoyés à l'intérieur du neurone pré-synaptique. Les neurotransmetteurs peuvent être dégradés par les enzymes monoamine oxydase (MAO) ou catéchol-O-méthyltransférase (COMT) dans la fente synaptique ou à l'intérieur des terminaisons axonales. B) Schématisation du mécanisme d'action des inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSN). Ces médicaments se lient et inhibent les transporteurs de 5-HT et de NA, empêchant ainsi la recapture des neurotransmetteurs vers l'intérieur du neurone pré-synaptique. Les droits d'auteurs pour ces figures ont été obtenus auprès de CNSforum.

venlafaxine ou de milnacipran (des IRSN) provoquait aussi la diminution des comportements de douleur lors du test à la formaline. Chez la souris, une étude réalisée par Suzuki et collaborateurs (2008) a montré que le milnacipran réduisait l'hypersensibilité aux

stimuli mécaniques et thermiques causée par une ligation d'un nerf spinal. De plus, cette étude a mis en évidence que la dénervation noradrénergique abolissait l'effet du milnacipran, résultat qui n'a pas été obtenu avec la dénervation sérotonergique. Ceci suggère donc que l'effet analgésique des IRSN serait en grande partie relié à son action sur le système noradrénergique. À cet effet, Nakajima et collaborateurs (2012) ont montré que l'injection de milnacipran provoquait une augmentation de la concentration de NA et, dans une moindre mesure, de la concentration de 5-HT dans la corne dorsale de la moelle épinière de rats normaux ou avec ligation d'un nerf spinal. L'injection de milnacipran engendrait également une réponse antihyperalgésique chez les rats avec ligation d'un nerf spinal, et cette réponse était en partie renversée par l'injection d'un antagoniste des récepteurs noradrénergiques, mais pas par l'injection d'antagonistes des récepteurs sérotonergiques. L'ensemble de ces résultats souligne à quel point l'action noradrénergique des IRSN est déterminante pour les propriétés analgésiques de ces médicaments.

L'hypothèse avancée pour expliquer l'efficacité des IRSN (et des autres antidépresseurs semblables) est qu'en favorisant une meilleure neurotransmission sérotonergique et noradrénergique, ces médicaments rétabliraient un fonctionnement plus optimal des contrôles inhibiteurs descendants partant du tronc cérébral (impliquant la 5-HT et la NA) et se rendant à la moelle épinière, ce qui permettrait la réduction de la neurotransmission nociceptive dans la moelle épinière (Arnold, 2007; Marks et al., 2009; Arnold, 2005; Millan, 2002; Williams et Clauw, 2009). Cette présomption est logique étant donné que : 1) les IRSN ont des effets documentés sur la recapture de 5-HT et de NA (Chalon et al., 2003; Sharma et al., 2000; Trivedi et al., 2008); 2) la 5-HT et la NA sont essentiels au bon fonctionnement des mécanismes inhibiteurs descendants (Millan, 2002); et 3) que plusieurs pathologies de douleur chronique, incluant la fibromyalgie, sont caractérisées par une réponse inefficace des mécanismes inhibiteurs (Lewis et al., 2012; Staud, 2012). Pourtant, il est étonnant de constater qu'une seule étude a évalué l'effet d'un traitement avec antidépresseur (la duloxétine), sur l'efficacité des voies descendantes inhibitrices chez l'humain (Yarnitsky et al., 2012). Cette étude vérifiant l'effet de la duloxétine (IRSN) chez des patients atteints de neuropathie diabétique a montré que le médicament permet

d'améliorer l'inhibition de la douleur chez les patients, mais seulement si l'inhibition de la douleur est fortement inefficace avant même l'application du traitement.

1.4.3 Efficacité des IRSN en douleur chronique

Les trois IRSN présentement sur le marché, la duloxétine, le milnacipran et la venlafaxine, ont des effets semblables, mais leur efficacité pour traiter les symptômes de douleur varie, en particulier en raison de leur affinité pour les transporteurs de noradrénaline. La venlafaxine a peu d'affinité pour les transporteurs de NA lorsqu'utilisée à petite dose (ratio de puissance d'effet 5-HT:NA de 1:30), la duloxétine est assez balancée entre les transporteurs de 5-HT et de NA (ratio de puissance de 1 :10) tandis que le milnacipran a un peu plus d'affinité pour les transporteurs de NA que de 5-HT (ratio de puissance 1:1) (Stahl et al., 2005).

La duloxétine et le milnacipran semblent être plus efficaces que la venlafaxine dans le traitement de la fibromyalgie. D'ailleurs, peu d'information est disponible concernant l'efficacité de la venlafaxine en comparaison avec les autres IRSN, et seuls la duloxétine et le milnacipran sont reconnus comme traitement standard de la fibromyalgie. La duloxétine est approuvée pour cet usage dans plus de 25 pays à travers le monde, tandis que le milnacipran l'est dans 4 pays (Häuser et al., 2014). L'intérêt envers le milnacipran est plus récent, mais très prometteur. Étant donné que l'efficacité de la duloxétine a été démontrée chez les patients atteints de fibromyalgie souffrant ou non aussi de dépression majeure, et que cela n'est pas le cas à ce jour pour le milnacipran, la duloxétine devrait représenter le premier choix de traitement parmi les IRSN (Häuser et al., 2013).

De nombreuses études confirment que l'effet de la duloxétine est supérieur à celui d'un placebo pour améliorer les symptômes de douleur des patients atteints de fibromyalgie, indépendamment de l'effet du médicament sur l'humeur et l'anxiété (Arnold et al., 2004; Arnold et al., 2005; Arnold et al., 2010; Chappell et al., 2008; Russell et al., 2008). Cette

amélioration apparaît après aussi peu qu'une semaine (Bradley et al., 2010), et peut être maintenue à long terme (Mease et al., 2010).

De manière générale, la duloxétine semble être plus efficace que le milnacipran pour réduire la douleur (Häuser et al., 2013; Häuser et al., 2014), et dans une moindre mesure les troubles du sommeil et la détérioration de la qualité de vie (Häuser et al., 2013), alors que le milnacipran serait plus efficace pour réduire la fatigue (Häuser et al., 2013, Mease et al., 2014). Toutefois, l'ensemble des données récentes soutiennent que lorsque comparés à un placebo, ces deux médicaments ont des impacts qui demeurent limités sur la fatigue et la qualité de vie, en plus de n'avoir que des effets cliniquement modestes sur la réduction de la douleur (Häuser et al., 2013). La réalité est que seulement une minorité de patients font l'expérience d'une amélioration de leur état qui est satisfaisante (Häuser et al., 2013), tandis qu'un nombre considérable de patients abandonnent les traitements faute de succès ou en raison des effets secondaires trop inconfortables. D'ailleurs, l'Agence Européenne des Médicaments refuse d'approuver les IRSN pour l'usage dans le traitement de fibromyalgie, car selon elle, ils ne démontrent pas de supériorité évidente par rapport aux placebos (Häuser et al., 2014).

Bref, la duloxétine est efficace pour soulager les symptômes de douleur associés à la fibromyalgie, mais seulement chez une partie des patients qui essaient le traitement. Nous nous sommes questionnés sur ce qui pourrait expliquer ces différentes réponses. Étant donné que l'hypothèse suggérée pour expliquer l'effet analgésique de la duloxétine implique une action sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur et que ceux-ci sont connus pour différer parmi les patients atteints de fibromyalgie (Paul-Savoie et al., 2012), nous avons voulu explorer la possibilité que l'efficacité de l'inhibition de la douleur soit un facteur lié à l'efficacité d'un traitement à la duloxétine.

1.5 Objectifs et hypothèses

1.5.1 Objectif principal

En considérant l'ensemble de la littérature résumée ci-haut, l'objectif principal de l'étude est d'explorer les effets d'un traitement de quatre semaines avec la duloxétine sur l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur, auprès d'une population de patients souffrant de fibromyalgie. Nous voulons aussi déterminer si les effets de la duloxétine sur les mécanismes d'inhibition de la douleur sont influencés par la force de ces mécanismes au commencement de l'étude.

1.5.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'étudier l'effet du traitement avec la duloxétine sur l'évolution de l'aspect clinique de la maladie, de même que sur la perception de la douleur expérimentale aiguë, auprès des mêmes patients souffrant de fibromyalgie.

1.5.3 Hypothèses

En se basant sur les résultats obtenus dans une étude semblable publiée en 2012 (Yarnitsky et al., 2012), nous prévoyons observer une amélioration de l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur plus grande chez les patients dont ces mécanismes sont affaiblis avant le commencement de la thérapie. De plus, nous pensons observer un plus grand soulagement des symptômes cliniques chez les patients démontrant une meilleure amélioration des mécanismes inhibiteurs de la douleur. Enfin, nous prévoyons que la prise de duloxétine diminuera la perception de la douleur expérimentale aiguë.

DEUXIÈME CHAPITRE : MÉTHODOLOGIE

2.1 Variables à l'étude

2.1.1 Variable indépendante

La variable indépendante concerne le moment où la mesure a été faite, c'est-à-dire avant ou après le traitement de 4 semaines avec la duloxétine.

2.1.2 Variables dépendantes

Le but de l'étude est de voir quel est l'effet d'un traitement à la duloxétine sur une variable dépendante principale, soit l'efficacité des réponses inhibitrices descendantes; ainsi que sur deux variables dépendantes secondaires qui concernent la sévérité des symptômes cliniques associés à la fibromyalgie (ex. douleur, fatigue) tels que mesurés par différents questionnaires valides, en plus de la perception de la douleur expérimentale aiguë produite par des stimulations électriques transcutanées du nerf sural.

2.2 Devis méthodologique

Un devis descriptif comparatif est proposé afin de répondre aux objectifs de l'étude. Étant donné que la prise de médicament est indépendante au projet, il ne peut s'agir d'un dispositif expérimental.

2.3 Population à l'étude

La population à l'étude est composée de patients souffrant de fibromyalgie et vivant dans la région de l'Estrie. Les patients sont suivis par des médecins spécialistes du CHUS (clinique de douleur ou clinique de rhumatologie).

2.3.1 Stratégies d'échantillonnage et de recrutement

La nature du projet a favorisé le choix d'un échantillonnage non-probabiliste de convenance.

La formule mathématique nécessaire au calcul de taille d'échantillon est la suivante :

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\delta^2}$$

En visant une puissance de 70% (1-β), une taille d'effet modérée de 0,5 (δ) et avec un seuil d'erreur α de 5%, nous avons calculé que nous devons recruter 19 participants pour observer des résultats statistiquement significatifs.

Le recrutement des patients souffrant de fibromyalgie s'est fait par l'entremise de la clinique de rhumatologie et de la clinique de douleur du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS). Plusieurs rhumatologues et un neurochirurgien ont accepté de collaborer à notre projet en parlant de l'étude aux patients correspondants aux critères d'inclusion et d'exclusion. De plus, un médecin de famille de l'Estrie, spécialiste de la douleur chronique, et un médecin de famille montréalais ont aussi accepté de collaborer au projet.

2.3.2 Critères de sélection

Les deux principaux critères d'inclusion étaient d'avoir obtenu un diagnostic ferme de fibromyalgie par un médecin, ainsi que d'avoir reçu une prescription pour un traitement à la duloxétine par un médecin collaborateur. Il fallait également que les patients soient d'accord pour attendre avant de débiter ce nouveau traitement, et qu'ils consentent à se soumettre au retrait de certains médicaments, le cas échéant. En plus, les critères suivants devaient être respectés :

- Être âgé de 18 à 69 ans;
- Présenter des symptômes physiques de douleur;
- Avoir un pointage \geq à 3 sur une échelle de douleur allant de 0 à 10 pour la douleur clinique moyenne ressentie lors des dernières 24 heures avant le recrutement.

En revanche, les critères suivants menaient à l'exclusion des participants :

- Femmes enceintes ou allaitant;
- Avoir un diagnostic de dépression majeure et prendre des médicaments pour la traiter;
- Avoir un historique de problèmes liés à l'abus et/ou la dépendance aux drogues et à l'alcool;
- Avoir participé à une étude pharmacologique dans les 12 semaines précédant le recrutement.

S'ajoutaient à cela les critères d'exclusion associés à l'appareil de résonance magnétique¹, principalement :

- Avoir déjà subi une neurochirurgie ou une chirurgie cardiaque;

¹ Il est à noter que le projet comportait une spectroscopie par résonance magnétique, effectuée dans l'appareil à résonance magnétique, mais les détails et les résultats de cette expérimentation ne font pas partie de ce travail de maîtrise et ne seront donc pas discutés.

- Installation d'appareils ou de prothèses en métal non-orthopédique;
- Mèches ou sutures de métal, éclats de métal dans le corps ou les yeux;
- Être fortement claustrophobe.

2.4 Instruments de mesure

2.4.1 Questionnaires psychométriques

Chez les participants atteints de fibromyalgie, la sévérité des symptômes et l'impact de ceux-ci sur la fonction et le quotidien peuvent être mesurés à l'aide de deux questionnaires : le Questionnaire Concis de la Douleur et le Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie.

En plus des questionnaires directement reliés au problème de douleur, nous utilisons également l'Échelle de dramatisation face à la douleur, l'Inventaire de Dépression de Beck et l'Inventaire d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété pour mesurer certains aspects de l'état psychologique des participants.

2.4.1.1 Questionnaire Concis de la Douleur

Le Questionnaire Concis de la Douleur (QCD), version française du *Brief Pain Inventory (BPI)*, est un questionnaire autoadministré qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes douloureux et leur interférence (Cleeland et Ryan, 1989; Poundja et al., 2007) qui a été recommandé par le Consensus IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) (Dworkin et al., 2005).

La mesure de la sévérité de la douleur comprend 4 énoncés qui évaluent la douleur la plus intense, la douleur la plus faible et la douleur moyenne ressenties lors des 24 heures précédant le moment où le questionnaire est rempli, de même que la douleur au moment du questionnaire. Les instructions demandent au participant d'encrer le chiffre qui décrit le

mieux sa douleur sur une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (pas de douleur) à 10 (la douleur la plus intense qu'il peut imaginer). La moyenne des quatre énoncés a été utilisée (0-10). Un changement de 2 points entre deux passations du questionnaire est considéré comme la différence minimale cliniquement significative chez des patients souffrant de fibromyalgie (Mease et al., 2011).

La mesure de l'interférence de la douleur sur la fonction comprend 7 énoncés qui évaluent comment la douleur a interféré avec l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques), la relation avec les autres, le sommeil et le goût de vivre. Les instructions demandent au participant d'encercler le chiffre qui décrit le mieux l'interférence sur une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (n'interfère pas) à 10 (interfère complètement). La moyenne des sept énoncés est généralement utilisée (0-10). Un changement de 1 point entre deux passations du questionnaire est considéré comme la différence minimale cliniquement significative (Dworkin et al., 2008).

Il a été montré que ce questionnaire est valide (Poundja et al., 2007). De plus, la version originale anglaise possède une bonne fidélité test-retest (Mendoza et al., 2006).

2.4.1.2 Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie

Le Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie (QIF), version française du *Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)*, est un questionnaire autoadministré qui permet d'évaluer les symptômes (autres que la douleur) et les capacités physiques des patients atteints de fibromyalgie (Burckhardt et al., 1991; Perrot et al., 2003). Il permet également de vérifier l'impact de la maladie sur une activité professionnelle, si applicable.

L'évaluation des capacités physiques comporte dix énoncés qui mesurent si les patients sont capables d'effectuer différentes tâches comme faire les courses, faire la lessive en machine, faire à manger, faire la vaisselle à la main, conduire une voiture, etc. Les

instructions demandent au participant d'indiquer la fréquence à laquelle il est capable d'effectuer ces tâches sur une échelle de Likert de 4 choix de réponse : (0) toujours, (1) la plupart du temps, (2) de temps en temps et (3) jamais.

L'évaluation des symptômes comporte six énoncés mesurant la douleur, la fatigue, la sensation de repos au réveil, la raideur, l'inquiétude et la déprime durant les 7 jours précédant le moment où le questionnaire est rempli. Les instructions demandent au participant d'indiquer à l'aide d'un trait l'endroit où il se situe entre deux positions extrêmes sur une échelle visuelle analogue de 10 cm. Par exemple, l'échelle de la sensation de repos est délimitée par « tout à fait reposé au réveil » et « extrêmement fatigué au réveil » et l'échelle de déprime par « pas du tout déprimé » et « extrêmement déprimé ».

L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle dans les 7 jours avant le moment où le questionnaire est rempli comporte deux énoncés. Le premier mesure le nombre de journées de travail manquées en raison de la fibromyalgie, de 0 à 5 ou plus. Le deuxième évalue si des problèmes liés à la fibromyalgie ont gêné le participant les jours où il a travaillé. Le participant doit indiquer à l'aide d'un trait l'endroit où il se situe entre « aucune gêne » et « gêne très importante » sur une échelle visuelle analogue de 10 cm.

Finalement, un dernier énoncé permet de savoir combien de jours le participant s'est senti bien, de 0 à 7, dans la semaine qui précède le moment où le questionnaire est rempli.

Le calcul du pointage total donne un pointage variant de 0 à 100. Un pointage de moins de 39 représente un impact léger, un pointage entre 39 et 59 représente un impact modéré et un score de 59 ou plus correspond à un impact sévère. Un changement de 14% du pointage total entre deux passations du questionnaire est considéré comme la différence minimale cliniquement significative (Bennett et al., 2009).

2.4.1.3 Échelle de dramatisation face à la douleur

La dramatisation face à la douleur, ou la pensée catastrophique est décrite comme étant « un ensemble de pensées négatives amenées à l'esprit durant l'expérience actuelle ou anticipée de la douleur » (Sullivan et al., 2001). C'est un ensemble de processus cognitifs et émotionnels négatifs qui comprend l'amplification des symptômes de douleur, la rumination (pensées incessantes) de la douleur, le sentiment d'impuissance face à la douleur et un pessimisme face à l'expérience de douleur (Edwards et al, 2006).

Edwards et son équipe (2006) rapportent d'ailleurs que des niveaux élevés de dramatisation sont associés à des douleurs plus importantes et plus étendues, de même qu'à plus de troubles émotionnels chez les patients atteints de fibromyalgie. Il a même été suggéré que des niveaux élevés de dramatisation face à la douleur seraient liés à de moins bonnes réponses aux analgésiques topiques chez des patients souffrant de neuropathie diabétique (Mankovsky et al., 2012). Il est donc important de la mesurer.

Il est possible de mesurer la dramatisation de la douleur grâce au questionnaire autoadministré PCS-CF, l'Échelle de dramatisation face à la douleur, adaptation canadienne-française du *Pain Catastrophizing Scale (PCF)* (French et al., 2005; Sullivan *et al.*, 1995). Ce questionnaire est présentement un des outils de mesure le plus largement utilisés pour évaluer les pensées catastrophiques reliées à la douleur (Sullivan, 2004). Il comprend 13 énoncés qui couvrent les différentes perspectives de la pensée catastrophique, soit l'amplification, la rumination, et l'impuissance. Les instructions demandent au participant de réfléchir à ses expériences de douleur passées, et d'indiquer à quel point il a expérimenté chacune des 13 pensées ou émotions décrites lors de l'expérience de douleur, sur une échelle de Likert de 5 choix de réponse : (0) pas du tout, (1) quelque peu, (2) de façon modérée, (3) beaucoup et (4) tout le temps. Le pointage total peut s'étendre de 0 à 52 points. Selon les concepteurs, un pointage total de plus de 30 indique un niveau de pensée catastrophique cliniquement pertinent. Il a été démontré que le PCS-CF est un instrument fidèle et valide (French et al., 2005).

2.4.1.4 Inventaire de Dépression de Beck

Il a été décrit précédemment que la fibromyalgie s'accompagne souvent de symptômes émotionnels (Fitzcharles et al., 2013; Goldenberg, 2009; Yunus, 2005; Sumpton et Moulin, 2014). Pour cette raison, le fonctionnement émotionnel fait partie des composantes essentielles à mesurer dans toute étude clinique de douleur chronique selon le Consensus IMMPACT, et il est recommandé d'utiliser l'inventaire de Beck (Dworkin et al., 2005).

L'inventaire de Dépression de Beck (IDB), version française du *Beck Depression Inventory (BDI)*, est un questionnaire autoadministré qui permet d'évaluer l'humeur et mesurant la présence et l'intensité des symptômes de dépression (Beck et al., 1961; Bourque et Beaudette, 1982). Il est recommandé d'utiliser cet outil dans les études cliniques de douleur car le questionnaire possède de bonnes propriétés psychométriques, une bonne fiabilité test-retest, et répond bien au changement dans les essais cliniques de traitements contre la douleur (Dworkin et al., 2008).

Le questionnaire comprend 21 énoncés composés de 4 affirmations représentant différentes intensités d'un symptôme de dépression, allant de l'absence du symptôme (0 points) à un symptôme sévère (3 points). Les instructions demandent au participant d'indiquer pour chaque énoncé l'affirmation qui décrit le mieux comment il se sent au moment où le questionnaire est rempli. Le pointage total peut s'étendre de 0 à 63 points. Un pointage de 9 ou moins correspond à une absence de dépression; un pointage entre 10 et 18 est signe d'une dépression légère à modérée; un pointage entre 19 et 29 représente une dépression modérée à grave tandis qu'un pointage au-delà de 30 reflète une dépression grave (Dworkin et al., 2008).

La différence minimale cliniquement significative entre deux passations du questionnaire est un changement de 5 points. Cependant, un changement de catégorie ou le fait de tomber dans la catégorie « absence de dépression » sont aussi considérés comme des changements cliniquement importants (Dworkin et al., 2008).

Il est à noter que dans le cas où un participant obtiendrait un pointage élevé reflétant la présence d'un possible état dépressif (modéré ou plus sévère), les directives de notre laboratoire veulent qu'un dépliant sur la dépression et les façons de la traiter lui soit remis.

2.4.1.5 Inventaire d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété

L'expérience d'une douleur est perçue comme une situation de menace à l'intégrité du corps, ce qui peut engendrer de l'anxiété (Jones et al., 2003). Il a d'ailleurs été démontré que la présence d'anxiété altère l'évaluation de l'intensité des stimuli douloureux (Cornwall et Donderi, 1988), c'est-à-dire que plus l'anxiété est grande, plus les stimulations sont perçues comme étant intenses (Jones et al., 2003). Il est ainsi essentiel de mesurer le niveau d'anxiété des participants avant et pendant les expérimentations.

L'anxiété vécue par une personne peut être divisée en deux composantes fondamentales : l'anxiété situationnelle et le trait d'anxiété. L'anxiété situationnelle (réponse émotionnelle spécifique) représente le niveau d'anxiété au moment de l'évaluation, qui est caractérisé par des sensations de tension et d'inquiétude et peut être modulé par des facteurs circonstanciels. Le trait d'anxiété (trait de personnalité) fait plutôt référence à la disposition générale de quelqu'un à devenir anxieux (Gauthier et Bouchard, 1993). Ces deux composantes de l'anxiété peuvent influencer différemment l'expérience de la douleur.

L'Inventaire d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété (IASTA), version française du *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, est un questionnaire autoadministré qui permet d'évaluer les deux composantes de l'anxiété de façon détaillée (Gauthier et Bouchard, 1993; Spielberger et al., 1983). Il possède de bonnes propriétés psychométriques et une bonne fidélité test-retest.

Le questionnaire est composé de deux parties comprenant chacune 20 énoncés décrivant des sentiments qui expriment l'anxiété ou l'absence d'anxiété. La partie Y-1 évalue l'anxiété situationnelle et la partie Y-2 évalue le trait d'anxiété. Pour les IASTA Y-1 et Y-

2, les instructions demandent au participant d'indiquer à quel niveau il éprouve les sentiments décrits à l'aide d'une échelle de Likert de 4 choix de réponse : pas du tout, un peu, modérément et beaucoup, au moment précis où il complète le questionnaire.

Le pointage est calculé séparément pour chaque partie du questionnaire et peut aller de 20 à 80 points. En dessous de 35 points, le niveau d'anxiété est considéré comme très faible, un pointage de 36 à 45 correspond à un niveau d'anxiété faible, un pointage de 46 à 55 à un niveau moyen, de 56 à 65 à un niveau élevé et un pointage de 65 et plus représente un niveau très élevé d'anxiété (Spielberger et al., 1983).

2.4.2 Échelles d'évaluation

Le Consensus IMMPACT affirme que l'utilisation d'échelles numériques verbales et d'échelles visuelles analogues est une façon valide d'évaluer des mesures comme l'intensité de la douleur (Dworkin et al., 2005).

2.4.2.1 Échelles numériques verbales

Des échelles d'évaluation numériques verbales ont été utilisées pour l'évaluation de l'intensité de la douleur et de l'intensité des sensations tactiles non-douloreuses. Le participant doit penser au niveau avec lequel il fait l'expérience de l'élément évalué, puis l'indiquer verbalement à l'aide d'un nombre allant de 0 à 100, avec 0 indiquant l'absence de l'élément évalué et 100 indiquant un niveau tellement élevé qu'il devient insupportable de continuer.

La douleur a été évaluée de cette façon lors de l'épreuve du bassin d'eau froide et lors des stimulations électriques douloureuses. Dans ces cas, le 0 correspond à « pas de douleur » et 100 correspond à la « douleur maximale pouvant être tolérée ».

L'intensité des stimulations électriques non-douloureuses, dites « tactiles », a également été évaluée à l'aide d'une échelle verbale numérique où le 0 indique « aucune sensation » et le 100 indique une sensation tactile « très intense mais non-douloureuse ». La borne supérieure de cette échelle correspond au point limite de discrimination entre les sensations non-douloureuses et douloureuses. Pour faciliter l'analyse des résultats, les échelles évaluant l'intensité des stimulations électriques tactiles et douloureuses ont par la suite été combinées en une seule échelle allant de 0 à 200. Dans cette échelle, les pointages de 0-100 correspondaient aux sensations uniquement tactiles, tandis que les pointages de 101 à 200 caractérisaient les sensations douloureuses. Par exemple, un pointage de douleur de 20/100 a été modifié à un pointage de 120/200 sur la nouvelle échelle.

2.4.2.2 Échelle visuelle analogue

Les stimulations thermiques réalisées avec la thermode peuvent durer quelques minutes. Ainsi, il est intéressant de mesurer la douleur de façon continue pendant la stimulation, plutôt que de la mesurer verbalement à plusieurs reprises ou encore une fois (moyenne) à la fin. Il est possible de mesurer la douleur de façon continue en utilisant une échelle visuelle analogue reliée à l'ordinateur qui contrôle la thermode (Figure 6). Cet appareil, qu'on appelle CoVAS (*Computerized Visual Analog Scale*) (Medoc, Ltd.), est composé d'un curseur mobile qu'on peut déplacer le long d'une ligne de 10 cm, pour indiquer l'intensité de la douleur ressentie à un moment précis lors d'un test. L'échelle est délimitée par une borne correspondant à « aucune douleur » et l'autre correspondant à la « douleur maximale pouvant être tolérée ». Durant une stimulation, le participant doit regarder l'échelle et positionner le curseur à l'endroit qui décrit le mieux sa douleur entre les bornes. Chaque point sur l'échelle correspond à un pointage qui se situe entre 0,0 et 100,0. Avec la CoVAS, on obtient des mesures de douleur toutes les 0,11 secondes lors d'un test, ce qui permet de dresser une courbe de l'évolution de la douleur, de 0 à 100, en temps réel pendant toute la durée d'une stimulation. Il est ensuite possible de comparer des courbes entre elles, par exemple avant et suivant une intervention (Voir Figure 10).



Figure 6. Échelle visuelle analogue reliée à l'ordinateur (CoVAS)

L'échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur (CoVAS), l'appareil permettant de mesurer l'intensité de la douleur de façon continue durant les expérimentations avec la thermode.

2.5 Procédures expérimentales

2.5.1 Évaluation de l'efficacité de la MDC

Pour évaluer l'efficacité de la MDC il suffit d'étudier l'effet d'un stimulus conditionnant sur la réponse douloureuse à un stimulus-test. Dans le cadre de ce projet, le stimulus conditionnant permettant de déclencher les réponses endogènes d'inhibition de la douleur (MDC) est un bain d'eau froide, qui consiste à immerger l'avant-bras droit jusqu'au coude dans un bassin d'eau froide circulante durant deux minutes (Figure 7). L'eau est maintenue à une température de 12°C à l'aide d'un refroidisseur (F-33 HE-Basis, Julabo, Inc.). La température de 12°C a été choisie car elle provoque une douleur d'intensité suffisante pour déclencher la MDC (Tousignant-Laflamme et al., 2008), sans toutefois être trop difficile à supporter pour les patients souffrant de fibromyalgie.



Figure 7. Bain d'eau froide

Immersion de l'avant-bras droit dans un bassin d'eau froide circulante à 12°C, ce qui constitue le stimulus conditionnant permettant de vérifier l'efficacité des mécanismes d'inhibition de la douleur.

Le stimulus-test est également d'origine thermique. Il est effectué à l'aide d'une thermode de type Peltier (TSA II NeuroSensory Analyzer System, Medoc, Ltd.), constituée d'une plaque chauffante d'une surface de 30 mm × 30 mm (Figure 8) qu'on met sur la peau (Figure 9), reliée à un système de refroidissement très performant. Cet appareil permet de faire des rampes de températures croissantes allant de 32 à 50°C et de maintenir une température fixe pendant une période de temps donnée. Ces températures ne peuvent pas causer de brûlures à la peau, même lors d'une exposition prolongée de quelques minutes, et la douleur tonique produite se rapproche d'une douleur clinique aiguë.

Le stimulus-test, d'une durée totale d'environ 180 secondes, consiste en une stimulation d'intensité fixe (température cible) pour une période de 120 secondes, précédée par une rampe croissante de 0,3°C/s qui dure entre 30 et 60 secondes en fonction de la température cible. La température cible doit correspondre à une douleur d'environ 50/100 pour le



Figure 8. Thermode

Tête de la thermode Peltier de 9 cm² (TSA II NeuroSensory Analyzer System, Medoc, Ltd.) permettant d'effectuer les stimuli-tests sur la peau des avant-bras.

participant, et elle est déterminée à l'aide de rampes croissantes qui sont effectuées préalablement au premier stimulus-test. Lors des pré-tests et des stimuli-tests, l'intensité de la douleur perçue par le participant est évaluée en continu à l'aide de la CoVAS. Le stimulus-test est effectué une fois avant le stimulus conditionnant, puis une fois après (Figure 9), ce qui permet de voir l'effet du stimulus conditionnant sur les courbes de douleur générées (Figure 10). Afin de prévenir l'altération des sensations due à l'hyperalgésie locale, la thermode est positionnée légèrement à côté du premier emplacement lors de la deuxième mesure.

Il est important de mentionner que le participant n'est pas au courant que la température de la thermode demeure stable pendant les 120 secondes du stimulus-test. Même si la température est fixe, la douleur perçue peut varier à travers le temps. Pour ne pas biaiser les résultats, il est indiqué au participant que la douleur peut varier (augmenter, diminuer, rester la même) durant les deux minutes, et qu'il doit simplement bouger le curseur en fonction de ce qu'il ressent.

Pour quantifier l'efficacité de la MDC, on calcule le changement dans l'intensité moyenne de la douleur durant les 120 secondes à température fixe, avant et après le bain d'eau froide.

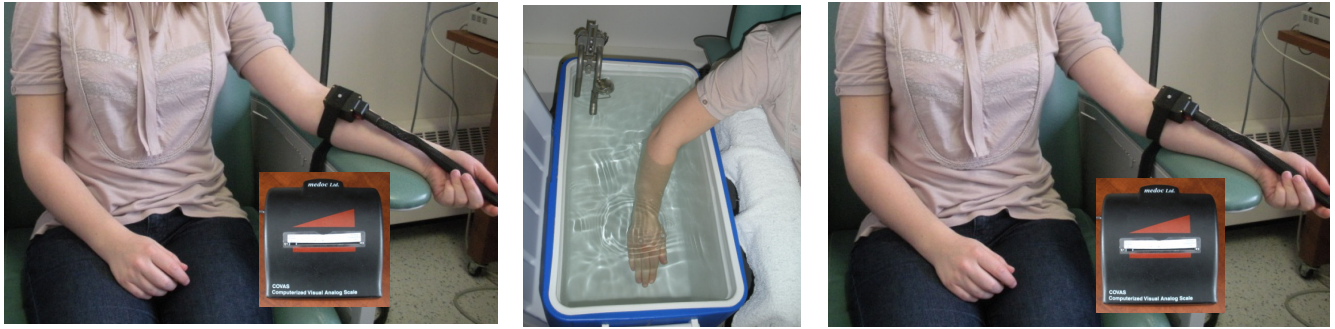


Figure 9. Évaluation de l'efficacité de la modulation de la douleur par conditionnement

Déroulement de l'expérimentation permettant d'évaluer l'efficacité de la MDC. D'abord il y a un stimulus-test qui est effectué avec la thermode, pendant lequel le participant évalue l'intensité de la douleur avec la CoVAS. Ensuite le participant immerge son avant-bras dans le bassin d'eau froide durant 2 minutes. Enfin, un deuxième stimulus-test identique au premier est effectué.

Le calcul est le suivant :

Douleur moyenne avant le bain – douleur moyenne après le bain

La MDC est donc exprimée en termes de changement de l'intensité de la douleur. Un résultat de signe positif indique une analgésie, ce qui est un indice d'une MDC efficace. Plus le résultat est grand, plus la MDC est efficace. Si le résultat est de signe négatif, c'est qu'il y a hyperalgésie, ce qui suggère une MDC inefficace. Dans le cadre de ce projet, une MDC est considérée efficace s'il y a une diminution de 10% (Farrar, 2000).

2.5.2 Évaluation de la douleur expérimentale aiguë

La douleur expérimentale aiguë est produite à l'aide de stimulations électriques transcutanées du nerf sural de faible intensité. L'utilisation de ce type de stimuli a pour but

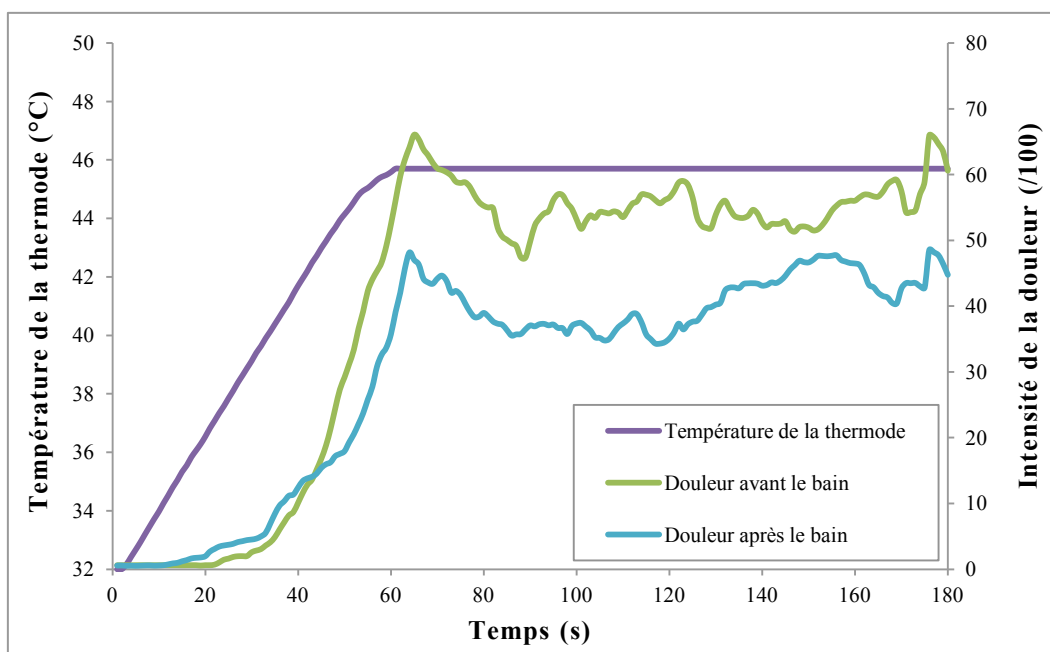


Figure 10. Évolution de la douleur pour l'évaluation de l'efficacité de la MDC

Graphique montrant l'évolution dans le temps de la température de la thermode (mauve) ainsi que l'évolution de la douleur ressentie par un participant sain typique durant le stimulus-test avant le bain (vert) et après le bain (bleu). La température augmente de $0,3^{\circ}\text{C/s}$ durant les 30 à 60 premières secondes pour atteindre une température cible qui reste fixe durant 120 secondes. La température cible est déterminée au préalable pour causer une douleur d'environ 50/100 et est la même pour les deux stimuli-test.

de produire des stimulations facilement contrôlables et reproductibles expérimentalement, qui provoquent des sensations douloureuses aiguës mais brèves, en limitant la sensibilisation des récepteurs. Le nerf sural de la jambe droite est stimulé dans la portion rétromalléolaire (Figure 11). Les stimulations sont constituées d'une série de 10 pulsations (ondes carrées) de 1 ms administrées à une fréquence de 320 Hz à l'aide d'un stimulateur de courant constant (Modèle DS7A, Digitimer, Ltd) et d'un appareil générateur de stimulus (PowerLab/4ST avec le logiciel LabChart 7, ADInstruments, Inc.). Au total, la série de 10 pulsations (une stimulation) dure 31 ms. Vingt-deux stimulations sont administrées dans un bloc d'une durée de 3 minutes, avec un intervalle inter-stimulus variant entre 6 et 12 secondes. L'utilisation d'un design pseudo-aléatoire (distribution géométrique avec une moyenne de 7,4 stimulations par minute) permet de limiter l'influence des attentes (appréhension) envers les stimulations sur la perception de l'intensité de ces dernières.

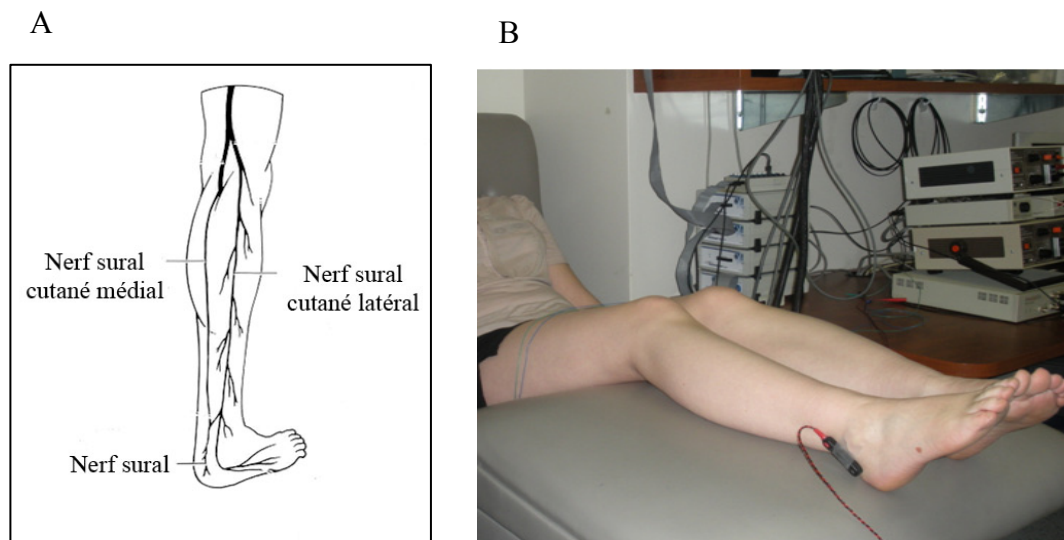


Figure 11. Stimulation électrique transcutanée du nerf sural

A) Figure tirée et adaptée du site internet Anatomyatlases.com. Illustration de la localisation du nerf sural dans la jambe droite. Les droits d'auteurs pour cette figure ont été obtenus auprès de l'administrateur et fondateur de Anatomyatlases.com. B) Une électrode de stimulation est installée derrière la malléole afin de stimuler le nerf sural dans sa portion rétro-malléolaire.

Lors de l'expérimentation, trois blocs de 22 stimulations sont administrés, chacun à une intensité de courant (mA) différente. L'intensité de courant du premier bloc doit provoquer une sensation non-douloureuse, ou « tactile » de 50/100 sur l'échelle verbale numérique correspondante; le courant du deuxième bloc doit provoquer une sensation douloureuse de 15/100; et le courant du troisième bloc doit provoquer une sensation douloureuse de 30/100. L'intensité du courant nécessaire pour produire chacune de ces sensations est déterminée de manière individuelle pour chaque participant au début de la séance expérimentale, et l'intensité du courant reste fixe lors d'un même bloc. À la fin d'un bloc, le participant doit indiquer verbalement la moyenne de l'intensité des sensations (sur l'échelle verbale correspondante) qu'il a ressenties durant le bloc.

2.6 Déroutement de l'étude

La première rencontre avec un participant avait lieu suivant un rendez-vous avec un médecin collaborateur. Le patient venait alors de recevoir une prescription pour un traitement avec de la duloxétine. Cette rencontre permettait d'abord d'expliquer le projet en détails pour permettre une décision éclairée par rapport à la participation, mais aussi de discuter des particularités du patient avec le médecin. Dans certains cas, il a été nécessaire d'effectuer le retrait de certains médicaments avant de poursuivre avec le projet (voir la section 2.6.1). Les détails de ce retrait étaient alors discutés avec le patient en présence du médecin afin d'assurer que cette démarche soit sécuritaire pour le patient et qu'il accepte de s'y soumettre. Si un retrait de médicament était nécessaire, nous procédions aussitôt à la signature du formulaire de consentement. Sinon, la signature avait lieu lors de la première séance expérimentale.

Pour favoriser des meilleures réponses aux procédures expérimentales, il était demandé au participant de ne pas prendre de boisson à base de caféine (café, boisson énergisante, etc.) 3 heures avant, de ne pas fumer 1 h avant et de ne pas prendre d'analgésiques à courte durée d'action (de types acétaminophène, ibuprofène, acide acétylsalicylique, etc.) 24 heures avant chaque séance. Ces actions peuvent avoir un impact sur les mécanismes neurophysiologiques étudiés.

Séance expérimentale A

Cette séance comportait l'explication et la signature du formulaire de consentement, les questionnaires psychométriques ainsi que la spectroscopie par résonance magnétique².

² Les détails et les résultats de cette expérimentation ne font pas partie de ce travail de maîtrise et ne seront donc pas discutés.

Séance expérimentale B

Cette séance comportait l'évaluation de l'efficacité de la MDC. La séance débutait par une familiarisation avec la thermode dans la main droite. Ensuite, des tests préliminaires étaient effectués sur l'avant-bras droit, permettant de trouver la température approximative produisant une sensation douloureuse d'environ 50/100. Au moins trois de ces tests étaient faits pour chaque participant, et plus si quelqu'un semblait avoir plus de difficulté à évaluer sa douleur avec la CoVAS. Il était ensuite possible de poursuivre avec le stimulus-test sur l'avant-bras gauche, le stimulus conditionnant de deux minutes dans le bassin d'eau froide circulante à 12°C, suivis d'un deuxième stimulus-test.

Séance expérimentale C

Cette séance était dédiée à l'évaluation de la douleur expérimentale aiguë. Suite à l'installation de l'électrode de stimulation, des explications détaillées concernant le déroulement de l'expérimentation étaient données au participant. Puis, la période de pré-test permettait de déterminer les intensités de courant (mA) nécessaires pour provoquer des sensations de 10/100 et de 30/100 sur l'échelle verbale numérique de douleur et des sensations de 50/100 sur l'échelle verbale numérique de sensations non-douloureuses (tactiles). Le seuil d'apparition de la douleur (1/100) était aussi noté. Ces tests étaient répétés à quelques reprises, jusqu'à ce que le participant soit à l'aise avec l'évaluation de ses sensations. Enfin, les blocs de 22 stimulations provoquant les sensations tactiles de 50/100, et les sensations douloureuses de 15/100 et de 30/100 étaient administrés.

L'ordre dans lequel les séances B et C avaient lieu était déterminé de façon aléatoire pour chaque participant avant la première séance expérimentale (randomisation simple). Les trois séances devaient avoir lieu sur trois jours différents, à l'intérieur d'une semaine. Les patients qui ont participé au projet ne devaient commencer à prendre leur nouveau médicament qu'après avoir complété les trois séances. Les participants revenaient pour refaire les trois mêmes séances (mis à part la signature du formulaire de consentement)

dans le même ordre après quatre semaines d'attente. Les patients devaient prendre leur médicament tel que prescrit par leur médecin durant ces quatre semaines.

La ligne du temps illustrée à la Figure 12 résume bien à quel moment avaient lieu chaque événement dans l'étude. Le temps total séparant la première séance expérimentale de la sixième se situe autour de 35 à 40 jours (plus ou moins 6 semaines).

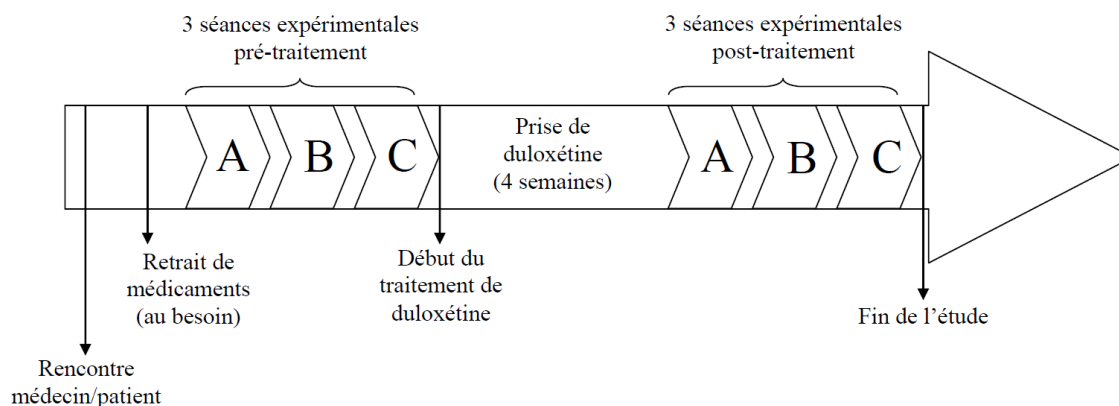


Figure 12. Déroulement de l'étude

Ligne du temps schématisant le déroulement de l'étude pour un participant. L'étude débutait par la rencontre du patient avec un médecin collaborateur, suite à laquelle l'étude était expliquée en détails au patient par notre équipe. Si le patient acceptait de participer, l'étude se poursuivait avec le retrait de certains médicaments si cela était nécessaire, et par les trois premières séances expérimentales. Suite à ces trois séances, le patient pouvait commencer le traitement de duloxétine. Après 4 semaines de traitement, le patient revenait pour 3 séances expérimentales supplémentaires, qui étaient identiques aux premières. L'étude prenait fin après la sixième séance expérimentale.

2.6.1 Retrait de médicaments

Plusieurs médicaments fréquemment utilisés pour traiter les divers symptômes de la fibromyalgie ont des effets semblables à la duloxétine dans le système nerveux central. Afin de ne pas compromettre la qualité des résultats observés concernant l'effet de la prise de duloxétine, nous avons conclu après avoir discuté avec des médecins spécialistes qu'il

serait sécuritaire d'effectuer le retrait progressif de certains médicaments avant de poursuivre avec l'étude, lorsque cela serait nécessaire et ne compromettrait pas la santé des patients. Si cela était le cas, nous prenions bien le temps d'expliquer au patient ce qu'impliquait un retrait de médicaments, y compris le fait de devoir supporter la douleur sans aucun analgésique durant quelques jours, afin qu'il puisse donner son accord de façon éclairée. Les procédures de retrait se sont déroulées sous la surveillance des médecins. Ces retraits de médicaments ne concernaient que les médicaments jugés inefficaces par le médecin et qui étaient pris pour traiter les symptômes de la fibromyalgie comme la douleur ou les troubles du sommeil (ex. prégabaline, amitriptyline). En aucun cas un médicament pris pour traiter l'humeur dépressive ou toute autre condition n'a été retiré de la pharmacopée des patients. Il est à noter que très peu de patients ayant pris part à l'étude ont dû arrêter des médicaments pour le projet car la majorité ne prenait aucun médicament au moment du recrutement.

2.7 Analyses statistiques

Pour la description des caractéristiques de l'échantillon, des analyses descriptives (effectifs, moyennes) ont été utilisées. L'erreur type de la moyenne a été choisie comme mesure de dispersion, à moins d'une indication contraire. La normalité de distribution des différentes variables a été vérifiée à l'aide de tests de Shapiro-Wilk. Les comparaisons de moyennes avant et après le traitement ont été réalisées à l'aide de tests t pour séries appariées (données distribuées normalement) ou de tests des rangs signés de Wilcoxon (données non-distribuées normalement).

Les patients ont ensuite été séparés en deux sous-groupes en fonction de l'efficacité de la MDC avant le traitement de duloxétine. Les patients présentant une diminution d'au moins 5 points³ de la douleur moyenne de la thermode lors des 120 secondes à température fixe ont constitué le groupe avec une MDC efficace. Les patients présentant une diminution de

³ Il s'agit d'une diminution de 5 points/100, cependant, étant donné que l'intensité de la douleur visée est de 50/100, une diminution de 5 points équivaut à une diminution de 10%, ce qui est considéré comme clinique significatif (Farrar, 2000).

la douleur inférieure à 10% ou encore une augmentation de la douleur ont quant à eux constitué le groupe avec une MDC moins efficace. Cette division en sous-groupes avait pour but de vérifier si la duloxétine aurait des effets différents sur les patients en fonction de leur capacité à inhiber la douleur, tels que le laissent entendre les résultats d'une étude semblable à la nôtre (Yarnitsky et al., 2012). Les comparaisons des moyennes entre les deux sous-groupes ont été réalisées à l'aide de tests t pour groupes indépendants (données distribuées normalement) ou de tests de Mann-Whitney (données non-distribuées normalement).

Étant donné la petite taille d'échantillon, des comparaisons de moyennes à l'aide de statistiques non-paramétriques ont quand même été réalisées pour toutes les variables et sont présentées à l'Annexe 1. Les résultats sont tous les même que ceux obtenu à l'aide de tests paramétriques.

Pour chacun des tests effectués, le seuil de signification unilatéral retenu était de 0,05.

Nous avons choisi de réaliser des tests unilatéraux car nos hypothèses suggéraient que l'effet de la duloxétine irait dans des directions précises (amélioration, diminution, etc.). Dans les tableaux et graphiques, la significativité des résultats sont exprimés par (*) lorsque $p \leq 0,05$; (**) lorsque $p \leq 0,01$; et (***) lorsque $p \leq 0,001$.

2.8 Considérations éthiques

L'étude présentée dans ce travail a été approuvée par le Comité d'Éthique de la Recherche sur l'humain du Centre Hospitalier Universitaire de l'Université de Sherbrooke le 31 janvier 2012 (projet # 11-181). Le consentement libre et éclairé a été obtenu pour chacun des participants avec la signature du formulaire de consentement (Annexe 2) avant de commencer toute procédure. Les participants étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à donner de raison et sans subir de préjudice. Pour les patients, la participation à l'étude n'influait aucunement l'accès à la médication étudiée ni la qualité du suivi effectué par le médecin traitant. Néanmoins, en référant un patient pour participer à

l'étude, les médecins s'engageaient à assurer une assistance plus rapide en cas de besoin au cours de l'étude. Chaque participant s'est vu assigner un code alphanumérique assurant la confidentialité des documents. Les données recueillies lors de l'étude seront conservées par le chercheur responsable pendant 25 ans suivant la fin du projet. Aucune publication scientifique découlant de ce projet ne fera référence directement à l'identité d'un participant.

TROISIÈME CHAPITRE : RÉSULTATS

Le recrutement des participants et la cueillette de données ont débuté en mars 2012 et se sont terminés en octobre 2013, pour une durée totale de 20 mois. L'ensemble des résultats sont présentés ci-dessous.

3.1 Caractéristiques de l'échantillon

Au total, 13 personnes atteintes de fibromyalgie ont été incluses dans l'étude, et 11 l'ont complétée. Deux participants ont abandonné en raison des effets secondaires trop importants du médicament (non-comptabilisés dans les résultats), ce qui équivaut à un taux d'attrition de 15,4%. Cela concorde avec les données publiées dans une revue de littérature récente sur la prise d'IRSN par les patients atteints de fibromyalgie qui soulève un taux d'abandon d'environ 20% pour l'ensemble des médicaments (Häuser et al., 2013). Selon le calcul de taille d'échantillon, nous aurions dû recruter 19 participants pour obtenir une puissance statistique satisfaisante. Le recrutement des patients s'est toutefois avéré très difficile, et nous n'avons pas été en mesure de recruter plus de 13 personnes pour prendre part au projet, même si le recrutement s'est échelonné sur 20 mois. Les caractéristiques de base des 11 patients ayant complété l'étude sont décrites dans le tableau 1.

Plus de femmes que d'hommes ont participé à l'étude, mais le ratio de 10 femmes pour 1 homme atteints est en-deçà de celui observé dans l'ensemble du Canada (6 femmes pour 1 homme atteints) (McNally et al., 2006). Quatre des onze participants (36,4%) ont affirmé être des fumeurs plus qu'occasionnels (c'est-à-dire qu'ils fument de manière régulière, et non seulement qu'à l'occasion de certains événements ou socialement), un taux plus élevé que celui observé dans la population générale canadienne en 2012, qui était de 19,3% (Statistique Canada, 2014). Ce taux est également plus élevé que celui observé dans des études évaluant la relation entre la consommation de tabac et la fibromyalgie, qui ont été réalisées avec plusieurs centaines de patients (Pamuk et al., 2009; Weingarten et al., 2009;

Tableau 1: Caractéristiques des 11 participants ayant complété l'étude

Caractéristique	Fréquence	Caractéristique	Moyenne ± Erreur type
Sexe	10 femmes/11 (90,9%)	Âge	52,45 ± 3,53 ans
Latéralité	9 droitiers /11 (81,8%)	IMC	26,99 ± 1,70
Tabagisme	4 fumeurs/11 (36,4%)	Durée de la maladie	12,73 ± 3,44 ans
Emploi	7 sans emploi/11 (63,6%)		

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. IMC = indice de masse corporelle

Yunus et al., 2002b). Parmi les 7 participants sans emploi, 4 étaient à la retraite alors que 3 (27,2%) ne pouvaient travailler en raison des symptômes de fibromyalgie trop importants. Ce taux est semblable à celui retrouvé dans d'autres pays comme la France, les États-Unis ou la Suède, où les taux de patients sans emploi ou inaptes au travail se situent entre 15 et 35% (Allaire et al., 2013; Chandran et al., 2012; Perrot et al., 2012). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de près de 27 correspond à un surpoids, et est très similaire à l'IMC moyen trouvé dans une étude de plus de 200 participants évaluant l'impact de l'IMC sur les caractéristiques de la fibromyalgie (Yunus et al., 2002a).

3.2 Effets secondaires de la duloxétine

La compagnie fabriquant la duloxétine a identifié certains effets secondaires qui surviennent plus souvent que d'autres chez les utilisateurs de ce médicament (Eli Lilly Canada Inc., 2011). En se basant sur cette liste, l'incidence des principaux effets secondaires chez les participants a été mesurée, et est décrite dans le tableau 2. La plupart des patients ont fait l'expérience de quelques effets secondaires durant la période de traitements de 4 semaines. En moyenne, les patients ont subi $5,45 \pm 0,65$ effets secondaires à l'intérieur de la période de traitement de 4 semaines. Au niveau des effets secondaires qui ont été les plus fréquents, cette étude rejoint l'ensemble des études cliniques vérifiant l'efficacité et la sécurité de la duloxétine (Arnold et al., 2004; Arnold et al., 2005; Arnold et

al., 2010; Chappell et al., 2008; Russell et al., 2008). Certains patients ont aussi rapporté des effets secondaires qui sont moins fréquents, incluant la peau sèche, des chaleurs, une perte de poids, des maux de ventre, un sentiment de panique et des idées noires. En général, les patients ont affirmé que la plupart des symptômes se sont dissipés avec le temps.

Tableau 2 : Incidence des principaux effets secondaires de la duloxétine durant l'étude

Effet secondaire	Incidence	Effet secondaire	Incidence
Fatigue	9 patients/11 (81,8%)	Transpiration excessive	6 patients/11 (54,5%)
Sécheresse de la bouche	9 patients/11 (81,8%)	Constipation	4 patients/11 (36,4%)
Diminution de l'appétit	8 patients/11 (72,7%)	Maux de tête	3 patients/11 (27,3%)
Insomnie	7 patients/11 (63,6%)	Diarrhées	1 patient/11 (9,1%)
Nausées	6 patients/11 (54,5%)	Somnolence	1 patient/11 (9,1%)
Étourdissements	6 patients/11 (54,5%)		

3.3 Efficacité de la MDC

L'efficacité de la MDC a été évaluée à deux reprises, soit avant et après le traitement. La douleur moyenne ressentie par les participants durant chaque stimulus-test avec la thermode est présentée schématiquement à la figure 13. Lors des deux évaluations, on note visuellement qu'il y a une diminution de la douleur suite à l'immersion du bras droit dans le bassin d'eau froide, qu'on attribue à l'activation de la MDC. Lors des 120 secondes à température fixe en pré-traitement, il y a en réalité une diminution moyenne de 3,44 points /100 (tableau 3) suite à l'immersion du bras dans le bain d'eau, ce qui n'est pas suffisant pour être considéré comme une MDC efficace. Le schéma qui représente les stimuli-tests après le traitement semble similaire,

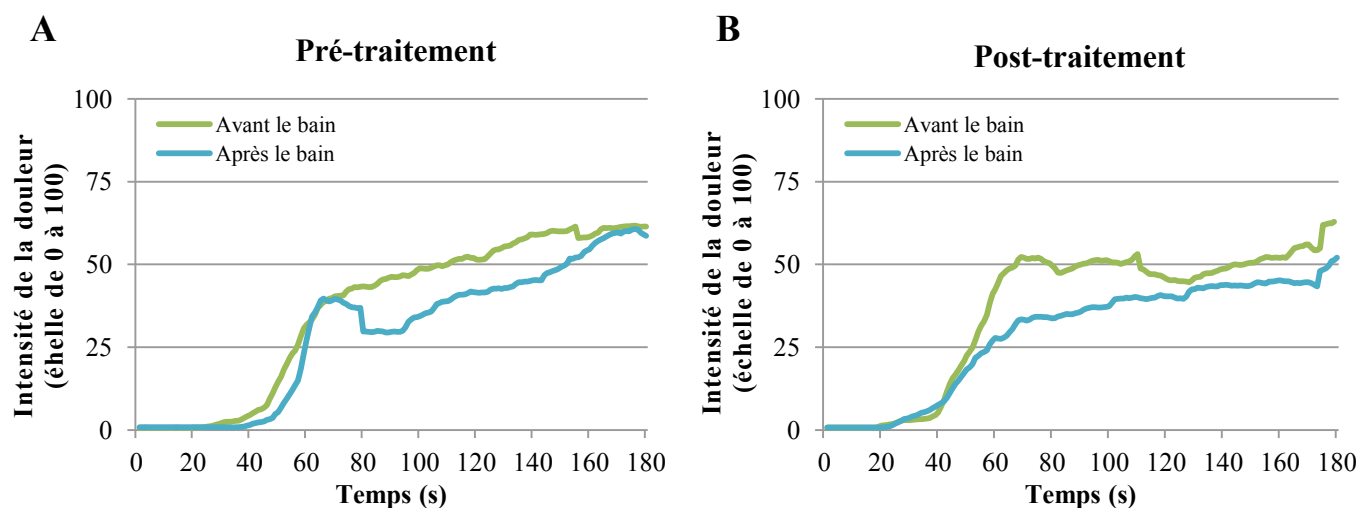


Figure 13. Évolution de la douleur lors des stimuli-tests avant et après le traitement

Évolution de l'intensité moyenne de la douleur sur une échelle de 0 à 100 vécue par les participants durant les 180 secondes que duraient les stimuli-tests, avant (A) et après (B) 4 semaines de traitement à la duloxétine.

mais la diminution moyenne de la douleur durant les 120 secondes à température fixe est de 13,87 points/100 (tableau 3), une MDC considérée efficace. Après le traitement, la diminution de la douleur associée à la MDC est plus grande de 10,43 points/100 (tableau 3). Par contre, les deux diminutions de douleur ne sont pas significativement différentes entre elles (voir Tableau 3), ce qui revient à dire que la MDC n'est pas affectée par le traitement.

Tableau 3 : Différences d'efficacité de MDC avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
MDC§	3,44 ± 6,02	13,87 ± 8,14	10,43 ± 12,82	0,813	0,218

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la MDC (diminution de la douleur) après le traitement moins la MDC avant le traitement. Le changement représente dans ce cas-ci une amélioration de la MDC. t = Test t de Student

§La puissance de ce test statistique est de 12,1%.

3.3.1 Division en sous-groupes

Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de l'efficacité de la MDC avant le traitement : les patients (4/11 ou 36,4%) dont la MDC était efficace (une diminution d'au moins 5 points de la douleur moyenne lors des 120 secondes à température fixe) et ceux (7/11 ou 63,6%) dont la MDC était moins efficace (moins de 5 points de diminution ou une augmentation de la douleur).

La séparation en sous-groupes a permis de déceler la présence d'un important effet de groupe. En effet, tel que montré dans la figure 14, le groupe pour qui la MDC était moins efficace en pré-traitement a fait l'expérience d'une amélioration marquée de l'efficacité de la MDC suite à la prise de duloxétine. Cette amélioration est statistiquement significative (Tableau 4). En revanche, le groupe ayant une MDC largement efficace en pré-traitement a subi un effondrement de l'efficacité de la MDC suite au traitement, jusqu'à ressentir de l'hyperalgésie plutôt que de l'analgésie en post-traitement. Même si ce changement n'est pas statistiquement significatif (Tableau 4), il s'agit d'une tendance forte.

Tableau 4 : Évolution de l'efficacité de la MDC lors des évaluations pré- et post-traitement sépare par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Groupe	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
MDC moins efficace (n=7)§	-8,22 ± 2,49	25,55 ± 8,86	33,77 ± 10,85	3,111	0,011*
MDC efficace (n=4) #	23,84 ± 9,60	-6,58 ± 10,63	-30,42 ± 14,85	-2,049	0,067

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la MDC (diminution moyenne de la douleur) après le traitement moins la MDC avant le traitement. Le changement représente dans ce cas-ci une amélioration de la MDC. t = Test t de Student

§La puissance de ce test statistique est de 71,3%.

#La puissance de ce test statistique est de 30,0%.

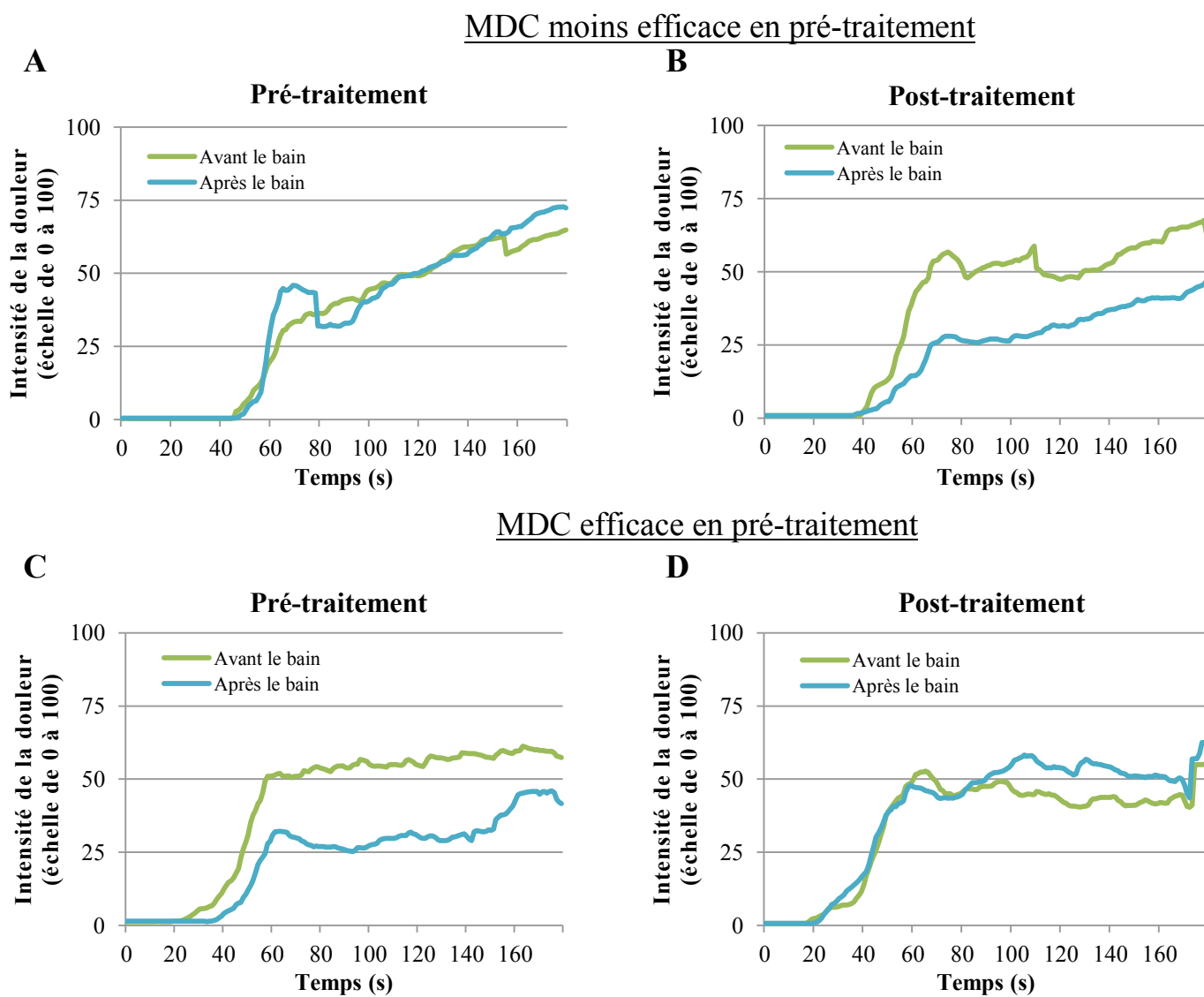


Figure 14. Évolution de la douleur lors des stimuli-tests avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Évolution de l'intensité moyenne de la douleur sur une échelle de 0 à 100 vécue par les participants durant les stimuli-tests pour le groupe avec MDC moins efficace (A et B) et le groupe avec MDC efficace (C et D) au départ de l'étude.

3.4 Évaluation subjective des attentes et des résultats du traitement

Avant de débiter la prise de duloxétine, les participants ont partagé leurs attentes personnelles par rapport au traitement en indiquant s'ils croyaient que le médicament améliorerait, diminuerait ou ne changerait pas leur état général, ou encore s'ils n'avaient pas d'attentes particulières. Dans le cas de l'anticipation d'une amélioration ou d'une détérioration, un pourcentage était demandé. Les résultats de cette enquête subjective sont présentés dans le tableau 5. La plupart des participants espéraient prendre du mieux, s'attendant à ce que leur état général s'améliore en moyenne de plus de 40%. Les 3 autres patients n'avaient aucune attente, affirmant qu'ils aimeraient mieux ne rien espérer pour ne pas être déçus. Aucun patient ne s'attendait à observer aucun changement (c'est-à-dire un changement de 0%) ni une détérioration de son état.

Tableau 5 : Attentes des patients vis-à-vis l'effet de la duloxétine sur leur état général

Amélioration	Pourcentage d'amélioration attendue	Pas d'attentes
9 patients/11 (81,8%)	44,44 ± 6,42 %	2 patients/11 (18,2%)

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type.

Après 4 semaines de traitement avec la duloxétine, les patients ont partagé leurs impressions concernant l'efficacité du médicament sur leur état général et sur leur sommeil, en désignant soit une amélioration, une détérioration, ou aucun changement. Dans le cas de d'une amélioration ou d'une détérioration, un pourcentage était demandé. Leurs impressions sont décrites dans le tableau 6. Un peu plus de 80% des patients ont affirmé avoir l'impression que leur condition générale s'était améliorée, en moyenne de plus de 50%, surpassant même les attentes de départ. Deux patients n'ont pas ressenti de changement notable de leur état après un mois de duloxétine. En ce qui concerne l'impact sur le sommeil, seulement 3 patients ont ressenti des effets bénéfiques du traitement, tandis que les 8 autres ont plutôt fait l'expérience d'une dégradation importante de la qualité de leur sommeil ou n'ont pas remarqué de changement. Ces observations vont de concert avec

les données publiées dans la revue de littérature de Häuser et collaborateurs (2013) qui affirme qu'une amélioration de l'état général ne survient pas chez tous les patients prenant des IRSN et que la majorité de ces patients n'observent pas d'amélioration de leurs troubles de sommeil.

Tableau 6 : Impression subjective de l'effet de la duloxétine sur l'état clinique général et sur le sommeil des patients

Mesure	Amélioration	Pourcentage d'amélioration	Détérioration	Pourcentage de détérioration	Aucun changement
État général	9 patients/11 (81,8%)	52,22 ± 6,24%	Aucun patient	S/O	2 patients/11 (18,2%)
Sommeil	3 patients/11 (27,2%)	53,33 ± 14,53%	4 patients/11 (36,4%)	75,00 ± 14,43%	4 patients/11 (36,4%)

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type.

3.5 Évaluation objective des symptômes cliniques de fibromyalgie et évaluation psychosociale

L'évaluation des symptômes de fibromyalgie regroupe les résultats obtenus aux questionnaires QCD et QIF, ce qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes douloureux, l'interférence de la douleur sur la fonction, et l'impact de la douleur sur la vie quotidienne. En plus, une question précise sur l'intensité de la douleur a été retenue pour bien définir l'intensité de la douleur ressentie par les participants lors de chacune des journées de tests (la moyenne des trois jours est utilisée). L'ensemble de ces résultats sont présentés dans le tableau 7. La prise de duloxétine a permis de diminuer la sévérité des symptômes de douleur ressentis quotidiennement par les patients. Même si cette diminution est statistiquement significative, elle est tout de même en-dessous du changement considéré comme cliniquement significatif (un changement de 2 points sur 10 est nécessaire). Malgré cela, l'impact de la douleur sur la fonction et la vie quotidienne a été diminué significativement au niveau statistique mais aussi au niveau clinique (changement de plus de 2 points sur 10 pour l'interférence sur la fonction et diminution de plus de 14% de

l'impact sur la vie quotidienne). Cela implique que les patients ont gagné en capacités, ce qui leur permet de vivre plus facilement la vie de tous les jours.

Tableau 7 : Différence des pointages aux questionnaires d'évaluation clinique avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	5,50 ± 0,50	3,65 ± 0,54	-1,85 ± 0,44	-4,228	0,001**
Sévérité des symptômes (QCD)	4,93 ± 0,56	3,40 ± 0,48	-1,53 ± 0,59	-2,601	0,013*
Interférence sur la fonction (QCD)	4,03 ± 0,18	1,82 ± 0,49	-2,21 ± 0,48	-4,590	0,0005***
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	52,04 ± 3,96	36,97 ± 5,68	-15,07 ± 7,11	W = 12,00	0,031*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student; W = Test des rangs signés de Wilcoxon

L'évaluation psychosociale regroupe les résultats obtenus aux questionnaires psychométriques (IDB, IASTA, PCS-CF) et permet de faire le profil psychologique des patients en termes d'humeur, d'anxiété et de dramatisation face à la douleur. Les pointages moyens obtenus à chacune des deux passations des questionnaires de même que la différence entre les deux sont exposés dans le tableau 8.

Lors des deux passations du questionnaire IDB, le pointage moyen correspond à des symptômes de dépression légère à modérée. Le changement entre les deux passations n'est ni statistiquement, ni cliniquement significatif. Le niveau d'anxiété situationnelle des participants est très faible et le trait d'anxiété va de faible à très faible. Le pointage

Tableau 8 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
Humeur (IDB)	11,36 ± 1,80	9,55 ± 2,24	-1,82 ± 1,46	-1,248	0,121
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	32,82 ± 2,15	30,73 ± 2,89	-2,09 ± 2,65	W = 20,00	0,222
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	37,00 ± 2,57	34,91 ± 3,56	-2,09 ± 1,62	-1,295	0,113
Dramatisation (PCS-CF)	18,91 ± 3,67	15,73 ± 4,21	-3,18 ± 1,33	W = 2,00	0,022*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student; W = Test des rangs signés de Wilcoxon

moyen de dramatisation face à la douleur, quant à lui, est sous le niveau jugé cliniquement pertinent (pointage de 30).

3.5.1 Division en sous-groupes

L'évaluation psychosociale et l'évaluation des symptômes cliniques de la fibromyalgie ont aussi été séparées selon les groupes. Comme on peut voir dans le tableau 9, seul le groupe avec une MDC sous-efficace a vécu, suite à la prise de duloxétine, une amélioration statistiquement significative de la douleur moyenne lors des jours de tests, la sévérité des symptômes, l'interférence sur la fonction ainsi que l'impact de la douleur sur la vie quotidienne. La dramatisation de la douleur a également diminué de manière statistiquement significative. Le groupe avec MDC efficace a aussi fait l'expérience d'amélioration des différents symptômes de la fibromyalgie, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau 9 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux et d'évaluation clinique avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Groupe	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
Humeur (IDB)	MDC moins efficace	12,86 ± 2,46	11,43 ± 3,05	-1,43 ± 1,59	-0,900	0,202
	MDC efficace	8,75 ± 2,17	6,25 ± 2,78	-2,50 ± 3,23	-0,775	0,248
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	MDC moins efficace	31,00 ± 2,51	32,71 ± 3,73	1,71 ± 2,67	0,642	0,273
	MDC efficace	36,00 ± 3,89	27,25 ± 4,63	-8,75 ± 4,01	W = 10,00	0,034*
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	MDC moins efficace	35,86 ± 3,70	34,71 ± 5,02	-1,14 ± 2,05	-0,557	0,299
	MDC efficace	39,00 ± 3,24	35,25 ± 5,27	-3,75 ± 2,78	-1,349	0,135
Dramatisation (PCS-CF)	MDC moins efficace	20,14 ± 5,14	16,00 ± 5,81	-4,14 ± 1,71	-2,422	0,026*
	MDC efficace	16,75 ± 5,36	15,25 ± 6,63	-1,50 ± 2,10	-0,714	0,264
Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	MDC moins efficace	5,79 ± 0,66	3,60 ± 0,71	-2,19 ± 0,60	-3,649	0,006**
	MDC efficace	5,00 ± 0,83	3,75 ± 0,96	-1,25 ± 0,55	-2,270	0,054
Sévérité des symptômes (QCD)	MDC moins efficace	5,18 ± 0,81	3,16 ± 0,62	-2,02 ± 0,87	-2,309	0,030*
	MDC efficace	4,50 ± 0,73	3,81 ± 0,83	-0,69 ± 0,37	-1,842	0,082
Interférence sur la fonction (QCD)	MDC moins efficace	4,13 ± 0,21	1,97 ± 0,67	-2,16 ± 0,58	-3,755	0,005**
	MDC efficace	3,87 ± 0,36	1,57 ± 0,75	-2,29 ± 0,98	-2,338	0,051§
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	MDC moins efficace	52,74 ± 4,76	37,75 ± 7,49	-14,99 ± 7,59	-1,976	0,048*
	MDC efficace	50,83 ± 7,96	35,61 ± 9,89	-15,22 ± 16,19	W = 3,00	0,233

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student; W = Test des rangs signés de Wilcoxon

§ Un test non-paramétrique a montré que la diminution de l'interférence des symptômes sur la fonction est aussi statistiquement significative

3.6 Évaluation de la douleur expérimentale aiguë

L'effet de la duloxétine sur la douleur expérimentale aiguë a été mesuré de deux façons. D'abord, le courant correspondant au seuil de douleur de même que le courant nécessaire pour provoquer chacune des trois sensations ont été mesurés. Les résultats se retrouvent dans le tableau 10. Dans tous les cas, un courant plus fort était nécessaire après le traitement pour faire ressentir la même sensation qu'avant le traitement. La deuxième façon a été de mesurer la sensation moyenne perçue par les participants lorsqu'une série de chocs à une même intensité de courant était donnée. L'intensité de courant mesurée avant le traitement a été utilisée dans les deux expérimentations. Les résultats sont présentés sous

Tableau 10 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chaque des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	t	Valeur p (unilatérale)
Seuil de douleur (mA)	10,25 \pm 0,97	12,05 \pm 0,85	1,79 \pm 0,67	2,660	0,012*
Sensation tactile de 50/100 (mA)	7,82 \pm 0,79	9,24 \pm 0,68	1,42 \pm 0,65	2,182	0,027*
Sensation douloureuse de 10/100 (mA)	10,55 \pm 1,03	13,08 \pm 0,96	2,54 \pm 0,85	2,981	0,007**
Sensation douloureuse de 30/100 (mA)	11,49 \pm 1,11	14,56 \pm 1,05	3,07 \pm 0,91	3,383	0,004**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type. Le changement correspond à la différence entre l'intensité du courant après le traitement moins le courant avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student

forme schématique dans la figure 15. La prise de duloxétine a permis de diminuer l'expérience de douleurs expérimentales. Ceci s'est reflété dans l'augmentation de l'intensité de courant (mA) nécessaire pour faire ressentir les mêmes douleurs après le traitement qu'avant le traitement, mais également dans la diminution de la douleur ressentie après le traitement avec des stimulations de courant (mA) égal aux stimulations avant le traitement. Qui plus est, les courants qui causaient des douleurs aux participants avant la prise du médicament n'ont engendré que des sensations tactiles non-douloreuses après la prise du médicament.

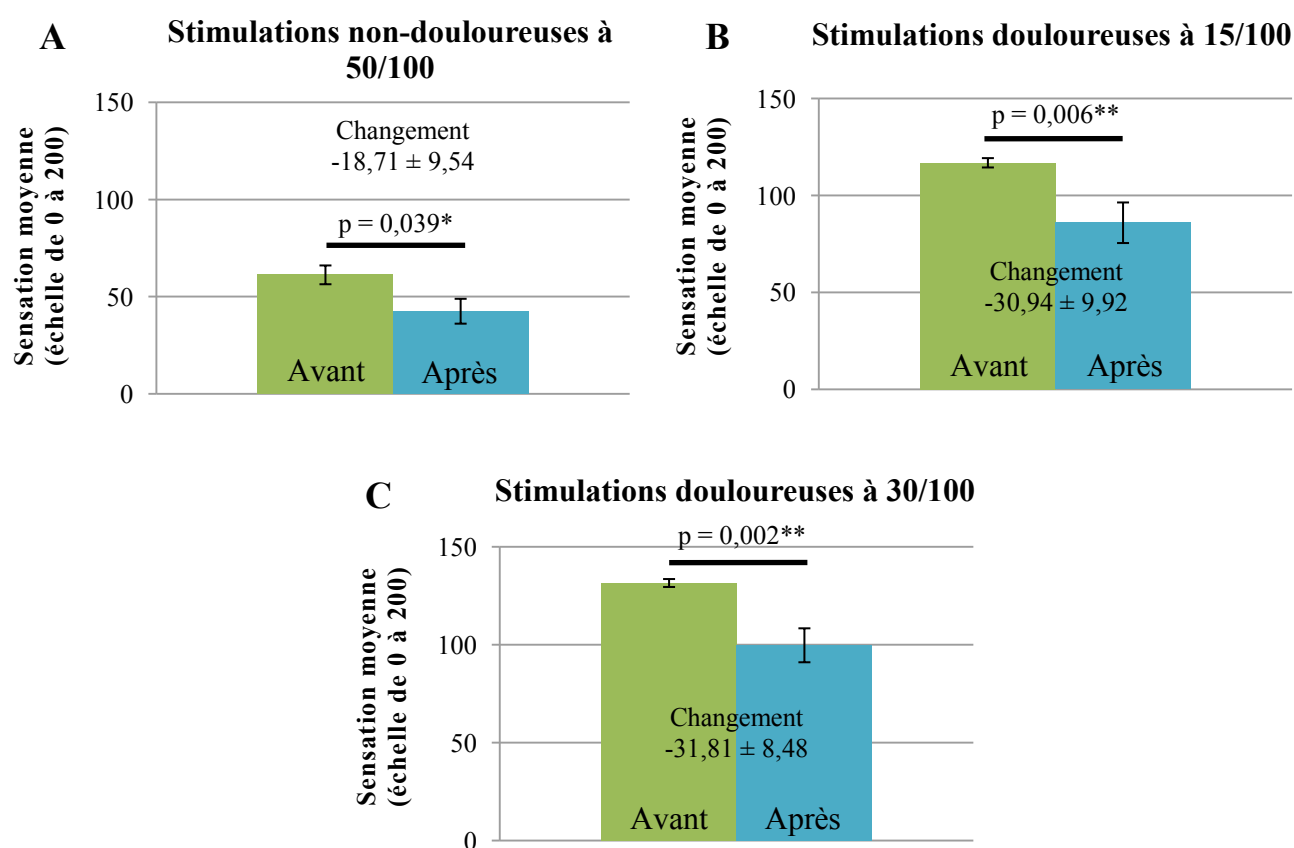


Figure 15. Différence dans les sensations moyennes ressenties lors de la douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement

Changements dans l'intensité moyenne des sensations ressenties pour chaque type de stimulation électrique. La même intensité de courant (mA) a été utilisée pour les expérimentations avant et après le traitement. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type. Les valeurs p désignent la signification des comparaisons de moyennes par des tests t de Student pour séries appariées.

Tableau 11 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chacune des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Évaluation	MDC moins efficace	MDC efficace	Différence (écart-type)	t	Valeur p (unilatérale)
Seuil de douleur (mA)	Pré-traitement	8,54 ± 0,91	13,25 ± 0,97	4,71 ± 1,42	3,315	0,005**
	Post-traitement	10,64 ± 0,95	14,50 ± 0,61	3,86 ± 1,34	2,837	0,010**
	Changement	2,10 ± 0,75	1,25 ± 1,42	S/O		
	t	2,791	0,879			
	Valeur p (unilatérale)	0,016*	0,222			
Sensation tactile de 50/100 (mA)	Pré-traitement	6,43 ± 0,65	10,25 ± 1,09	3,82 ± 1,18	U = 0,000	0,004**
	Post-traitement	8,11 ± 0,63	11,20 ± 0,93	3,09 ± 1,09	2,841	0,001***
	Changement	1,69 ± 0,26	0,95 ± 1,88	S/O		
	t	6,590	W = 4,00			
	Valeur p (unilatérale)	0,0005***	0,356			
Sensation douloureuse de 15/100 (mA)	Pré-traitement	8,57 ± 0,77	14,00 ± 1,22	5,43 ± 1,37	3,976	0,002**
	Post-traitement	11,70 ± 1,15	15,50 ± 0,87	3,80 ± 1,68	U = 4,000	0,029*
	Changement	3,13 ± 1,05	1,50 ± 1,50	S/O		
	t	2,993	W = 1,00			
	Valeur p (unilatérale)	0,012*	0,159			
Sensation douloureuse de 30/100 (mA)	Pré-traitement	9,41 ± 0,74	15,13 ± 1,59	5,71 ± 1,52	U = 0,000	0,004**
	Post-traitement	13,17 ± 1,32	17,00 ± 0,91	3,83 ± 1,91	2,005	0,038*
	Changement	3,76 ± 1,12	1,88 ± 1,56	S/O		
	t	W = 1,50	1,202			
	Valeur p (unilatérale)	0,017*	0,158			

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre l'intensité du courant après le traitement moins le courant

avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student; W = Test des rangs signés de Wilcoxon; U = Test de Mann-Whitney

3.6.1 Division en sous-groupes

En ce qui a trait à la douleur expérimentale aiguë, la séparation en deux groupes donne aussi des résultats différents. Tel que décrit dans le tableau 11, seul le groupe avec une MDC moins efficace a fait l'expérience d'une augmentation statistiquement significative des intensités de courant utilisées pour provoquer le seuil de douleur, la sensation tactile de 50/100 et les sensations douloureuses de 15 et de 30/100, avec la prise de duloxétine. Il n'y a pas de différence significative pour le groupe avec une MDC efficace. Par contre, les intensités de courant sont systématiquement plus élevées dans le groupe avec une MDC efficace que dans le groupe avec MDC moins efficace. En ce qui concerne la sensation ressentie lorsqu'une série de chocs à une même intensité de courant était donnée (tableau 12), seul le groupe avec une MDC moins efficace a fait l'expérience d'une diminution statistiquement significative de l'intensité des sensations ressenties suite au traitement de duloxétine, et ce, pour les trois intensités utilisées. Pour les deux intensités douloureuses avant le traitement, la sensation ressentie après le traitement est tombée sous le seuil de douleur (sensation de 100/200) dans le groupe avec MDC moins efficace.

3.7 Caractéristiques des sous-groupes au commencement de l'étude

Afin de vérifier si les groupes étaient semblables sur les plans démographique, symptomatique et psychologique, les caractéristiques des deux groupes au commencement de l'étude ont été comparées et sont exposées dans le tableau 13. Les deux groupes n'étaient pas statistiquement différents sur le plan de l'âge et de l'indice de masse corporelle. Il en va de même pour l'humeur, l'anxiété et la dramatisation de la douleur. De plus, les symptômes de douleur clinique des deux groupes n'étaient pas différents. Enfin, les deux groupes ont vécu un nombre d'effets secondaires similaire (Tableau 14).

Tableau 12 : Différence dans les sensations moyennes ressenties lors de la douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Évaluation	MDC moins efficace	MDC efficace	Différence (écart-type)	t	Valeur p (unilatérale)
Sensation tactile de 50/100	Pré-traitement	62,34 ± 6,73	59,50 ± 7,33	2,84 ± 10,54	0,269	0,397
	Post-traitement	35,51 ± 5,96	55,00 ± 13,03	19,49 ± 12,41	1,571	0,076
	Changement	-26,83 ± 9,57	-4,50 ± 20,22	S/O		
	t	-2,803	-0,223			
	Valeur p (unilatérale)	0,016*	0,419			
Sensation douloureuse de 15/100	Pré-traitement	117,70 ± 2,25	115,63 ± 5,90	2,08 ± 5,24	0,396	0,351
	Post-traitement	72,27 ± 12,11	110,06 ± 13,74	37,80 ± 19,18	1,971	0,040*
	Changement	-45,44 ± 11,53	-5,57 ± 9,93	S/O		
	t	-3,940	-0,561			
	Valeur p (unilatérale)	0,004**	0,307			
Sensation douloureuse de 30/100	Pré-traitement	133,22 ± 2,87	128,75 ± 2,17	4,47 ± 4,18	1,067	0,157
	Post-traitement	93,43 ± 11,33	110,88 ± 13,26	17,45 ± 18,09	0,964	0,180
	Changement	-39,78 ± 10,50	-17,87 ± 13,10	S/O		
	t	-3,788	-1,364			
	Valeur p (unilatérale)	0,005**	0,133			

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la sensations ressentie après le traitement moins la sensation ressentie avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. t = Test t de Student; W = Test des rangs signés de Wilcoxon; U = Test de Mann-Whitney

Tableau 13 : Différence dans les caractéristiques des groupes au commencement de l'étude

Mesure	MDC moins efficace (n=7)	MDC efficace (n=4)	Différence moyenne (\pm écart-type)	t	Valeur p (unilatérale)
Âge	49,43 \pm 5,22	57,75 \pm 1,97	8,32 \pm 7,21	1,153	0,139
IMC	27,16 \pm 2,17	26,69 \pm 3,15	0,46 \pm 3,71	0,125	0,452
Durée de la maladie (années)	11,14 \pm 3,85	15,50 \pm 7,23	4,357 \pm 7,39	U = 13,000	0,425
Humeur (IDB)	12,86 \pm 2,46	8,75 \pm 2,17	4,11 \pm 3,69	1,114	0,147
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	31,00 \pm 2,51	36,00 \pm 3,89	5,00 \pm 4,41	1,133	0,143
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	35,86 \pm 3,70	39,00 \pm 3,24	3,14 \pm 5,53	0,568	0,292
Dramatisation (PCS-CF)	20,14 \pm 5,14	16,75 \pm 10,72	3,39 \pm 7,97	0,426	0,340
Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	5,79 \pm 0,66	5,00 \pm 0,83	0,79 \pm 1,07	0,734	0,241
Sévérité des symptômes (QCD)	5,18 \pm 0,81	4,50 \pm 0,73	0,68 \pm 1,22	0,558	0,295
Interférence sur la fonction (QCD)	4,13 \pm 0,21	3,87 \pm 0,36	0,27 \pm 0,39	0,686	0,255
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	52,74 \pm 4,76	50,83 \pm 7,96	1,91 \pm 8,65	U = 11,0	0,286

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type, sauf pour la différence moyenne entre les groupes, pour laquelle l'écart-type est utilisé car l'erreur type ne peut être calculée. t = Test t de Student; U = Test de Mann-Whitney

Tableau 14 : Comparaison des effets secondaires vécus par les participants de chaque groupe durant les 4 semaines de traitement

Mesure	MDC moins efficace (n=7)	MDC efficace (n=4)	Différence moyenne (± écart-type)	t	Valeur p (unilatérale)
Nombre d'effets secondaires	5,71 ± 1,02	5,00 ± 0,41	0,71 ± 1,41	0,507	0,312

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart type. t = Test t de Student

QUATRIÈME CHAPITRE : DISCUSSION

Les antidépresseurs comme la duloxétine sont de plus en plus utilisés pour traiter le syndrome de douleur chronique appelé fibromyalgie. L'hypothèse suggérée pour expliquer l'efficacité de ces médicaments stipule qu'en modifiant la neurotransmission sérotonergique et noradrénergique dans le système nerveux central des patients, ils permettraient une amélioration de l'efficacité de l'inhibition endogène de la douleur, reconnue pour être déficitaire chez de nombreux patients (Arnold, 2005; Millan, 2002; Williams et Clauw, 2009). Cette hypothèse nécessite toutefois davantage d'investigation afin d'en déterminer la validité. Dans cette optique, l'objectif de l'étude présentée dans ce travail était d'explorer les effets d'un traitement de quatre semaines avec la duloxétine sur l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie.

4.1 Discussion générale

Le résultat principal de cette étude confirme l'hypothèse de départ voulant qu'un traitement de 4 semaines à la duloxétine améliore les réponses inhibitrices de la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie dont les mécanismes étaient initialement défectueux. Ces résultats corroborent ceux obtenus par l'équipe de Yarnitsky (Yarnitsky et al., 2012), qui a

étudié l'effet de la duloxétine sur les mécanismes inhibiteurs de patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse.

Lors de la première évaluation de l'efficacité de la MDC, les patients avaient une diminution moyenne de douleur très minime, trop petite pour représenter une MDC efficace. Ce fait n'est pas étonnant, car il est bien connu que les personnes souffrant de fibromyalgie ont souvent des déficits de modulation de la douleur (Arnold, 2005; Millan, 2002; Williams et Clauw, 2009). La prise de duloxétine n'a toutefois pas permis d'améliorer l'efficacité des mécanismes inhibiteurs de la douleur, du moins lorsque tout l'échantillon est évalué, sans distinction quant à l'efficacité initiale d'inhibition de la douleur. En séparant les participants en fonction de la force de la MDC au commencement de l'étude, on remarque que la duloxétine a eu des effets différents sur l'efficacité des mécanismes d'inhibition de la douleur dans les deux sous-groupes. Dans le groupe dont l'inhibition de la douleur n'était pas efficace, la duloxétine a complètement renversé la situation en démarrant le mécanisme éteint. Ce constat démontre que la perte d'inhibition endogène qui caractérise plusieurs patients atteints de fibromyalgie est un état réversible. Ceci semble valider l'hypothèse affirmant que les médicaments comme la duloxétine produisent de l'analgésie en rétablissant un meilleur fonctionnement de l'inhibition endogène de la douleur. Malgré cela, les patients qui avaient déjà une bonne efficacité d'inhibition de la douleur ont perdu cette capacité en prenant le médicament. Dans l'étude de Yarnitsky (Yarnitsky et al., 2012), les patients ayant une bonne inhibition de la douleur au commencement de l'étude ont aussi subi une diminution dans l'efficacité des mécanismes. Dans notre étude, les changements vécus par les patients vont au-delà d'une simple diminution d'efficacité, puisque le stimulus conditionnant a causé davantage de douleur. C'est comme si le mécanisme inhibiteur s'était transformé en mécanisme facilitateur de la douleur. Cette situation n'est, évidemment, pas souhaitable pour des patients déjà aux prises avec des douleurs élevées quotidiennement.

L'action de la duloxétine est difficile à expliquer. Une théorie possible implique que le fait d'alimenter artificiellement un système qui est fonctionnel par des médicaments pourrait engendrer une rétroaction négative qui rendrait le système moins actif (Finkelstein et al.,

1991; Sheckter et al., 1989). Cela voudrait dire que si un patient dont la neurotransmission sérotonergique et noradrénergique n'est pas déficiente prend un médicament comme la duloxétine, son système pourrait devenir « paresseux » et diminuer la production de sérotonine et de noradrénaline, annulant l'effet que la duloxétine est censée provoquer. Cependant cette hypothèse nécessite d'être vérifiée.

Dans le groupe ayant une mauvaise inhibition de la douleur au départ, le rétablissement de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs s'est accompagné d'améliorations significatives de la sévérité des symptômes de douleur, de l'impact de ces symptômes sur la fonction et la vie quotidienne, en plus de diminuer la sensibilité à la douleur expérimentale aiguë. Étonnamment, nous avons trouvé que les patients qui avaient initialement une bonne inhibition de la douleur ont quand même rapporté se sentir un peu mieux suite au traitement, malgré le fait que l'efficacité des mécanismes inhibiteur se soit grandement détériorée. Ceci laisse entrevoir qu'il existe plus d'une voie menant à la rémission, mais également que la duloxétine pourrait agir ailleurs dans le système nerveux central (aux niveaux spinal ou supraspinal) pour mener au soulagement de la douleur. Les propriétés analgésiques de la duloxétine ne peuvent donc s'expliquer que par l'action sur les mécanismes descendants de modulation de la douleur. L'effet placebo pourrait avoir un rôle à jouer dans l'amélioration des symptômes observée chez les patients dont l'inhibition de la douleur s'est dégradée. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'évaluer l'impact de ce phénomène dans notre étude. Ceci soulève la pertinence de poursuivre avec d'autres études qui pourront faire la lumière sur l'implication de l'effet placebo dans l'efficacité du traitement, mais aussi afin de déterminer si le médicament agit de manière spécifique sur la moelle épinière et les régions corticales qui sont impliquées dans l'expérience de la douleur.

Il est pertinent d'ajouter que le traitement a eu peu d'effets sur l'état psychologique des patients, l'humeur et l'anxiété n'ayant pas changé de manière statistiquement significative. Cette absence de changement n'est pas surprenante, car il a déjà été démontré que l'effet analgésique de la duloxétine est indépendant de l'action du médicament sur l'humeur et l'anxiété (Arnold et al., 2004; Arnold et al., 2005; Arnold et al., 2010; Chappell et al.,

2008; Russell et al., 2008). Seule la dramatisation face à la douleur semble avoir été influencée à la baisse par la prise du médicament. La dramatisation face à la douleur est liée à une attention plus soutenue envers les symptômes de douleur, et ultimement à l'augmentation de l'intensité de la douleur (Edwards et al., 2006). Comme plusieurs études ont soulevé qu'une diminution de la dramatisation est liée à une diminution de l'intensité de la douleur clinique vécue (Burgmer et al., 2011; Campbell et al., 2012), il est raisonnable de croire qu'un soulagement de la douleur clinique par la prise d'un médicament puisse entraîner une diminution dans la fréquence de certaines pensées ou émotions associées à la dramatisation de la douleur, tel qu'observé dans cette étude.

Il est aussi important de mentionner que la duloxétine a permis de diminuer l'expérience de douleur expérimentale aiguë, surtout chez les patients du groupe avec une MDC moins efficace au départ. Néanmoins, l'expérience de stimulations tactiles uniquement s'est elle aussi améliorée, suggérant un effet non spécifique sur la douleur. Ceci est important car on peut se demander si l'effet de la duloxétine est véritablement un effet analgésique. L'amélioration des symptômes de douleur et de l'expérience de la douleur expérimentale passerait-elle par la diminution de la sensibilité à l'ensemble des stimuli sensitifs de type tactiles et douloureux? Davantage de recherche sera nécessaire pour faire la lumière sur cette nouvelle ambiguïté.

Au final, la majorité des patients ont l'impression subjective d'avoir retiré un bénéfice de la prise de duloxétine. Par contre, un bon nombre de patients n'obtiennent pas de soulagement satisfaisant de leurs symptômes, en plus d'être aux prises avec plusieurs effets secondaires incommodes, forçant dans certains cas l'abandon du traitement. Somme toute, il semble que les patients qui avaient de moins bons mécanismes inhibiteurs de la douleur au commencement de l'étude ont retiré un peu plus de bénéfices de la prise de duloxétine que les autres patients, et ce à la fois sur le plan clinique et sur le plan physiologique, même s'ils ont fait l'expérience d'autant d'effets secondaires que les autres patients.

Häuser et ses collaborateurs exposaient dans différentes revues de littérature sur l'efficacité des IRSN dans le traitement de la fibromyalgie (Häuser et al., 2012; Häuser et al., 2013) que les effets de ces médicaments demeurent limités, et qu'un trop grand nombre de patients abandonnent les traitements faute de résultats satisfaisants. Pourtant, certains patients ressentent des bienfaits majeurs qui peuvent alléger leur souffrance d'une ampleur considérable. À la lumière de ces observations et des résultats présentés dans ce travail, on peut supposer qu'il existe différents types de répondeurs aux médicaments comme la duloxétine. La réponse au médicament pourrait, entre autres, être influencée par les capacités d'inhibition endogène de la douleur, mais aussi par différentes caractéristiques individuelles qui prédiraient une meilleure efficacité d'un traitement. Ne pas tenir compte des différents types de répondeurs amène fort vraisemblablement à des résultats mitigés, où les « mauvais répondeurs » pourraient atténuer l'amplitude de l'effet qui peut être observé chez les patients qui répondent mieux. Ceci pourrait donc contribuer à biaiser les conclusions cliniques.

Finalement, même si le fait de perdre la capacité endogène d'inhibition de la douleur n'a pas empêché les patients de ressentir des bienfaits de la prise de duloxétine durant le premier mois de traitement, on peut se demander s'il en serait de même à plus long terme. Avant de prendre la duloxétine, ces patients avaient des symptômes importants en dépit du bon fonctionnement de l'inhibition de la douleur. La perte de cette fonction pourrait-elle alors mener à des symptômes encore plus sévères? L'amélioration des symptômes observée après un mois pourrait-elle simplement être expliquée par l'effet placebo? Ces questions méritent d'être approfondies, afin d'éviter que des patients ne subissent une aggravation de leur état suite à la prise d'un médicament qui a peu de chance d'être efficace pour eux.

4.2 Forces et limites de l'étude

Limites

La principale limite de cette étude est la petite taille d'échantillon. Nous devons recruter 19 participants, alors que seulement 11 ont complété l'étude. Malgré nos efforts, plusieurs

obstacles dans le recrutement des patients nous ont empêchés d'obtenir le nombre de patients requis pour avoir une puissance satisfaisante. Le risque élevé d'erreur de type II doit donc être pris en compte lorsque les résultats de cette étude sont considérés. Parmi les patients qui auraient pu être éligibles au projet, la plupart se sont avérés être déjà en train de suivre un traitement de duloxétine prescrit par leur médecin de famille. Cette situation était inattendue et nous a pris de court, car lorsque le projet a démarré en 2012, très peu de médecins de famille prescrivait la duloxétine à leurs patients avant qu'ils n'aient rencontré de médecin spécialiste.

Nous ne sommes pas en mesure d'estimer l'influence de l'effet placebo sur nos résultats, malgré l'utilisation d'outils de mesure et de méthodes d'expérimentations objectifs. Un devis méthodologique de type expérimental avec un groupe de patients prenant un comprimé placebo aurait permis d'évaluer cette composante, mais n'était pas envisageable dans le cadre de ce projet. Une autre solution aurait pu être d'effectuer de nouvelles mesures après une période de temps plus longue (par exemple au bout de 12 semaines de traitement), car l'effet placebo est difficile à maintenir dans le temps, contrairement à l'effet d'un médicament actif (Léonard et al., 2012).

Forces

La principale force de cette étude est qu'elle est une des deux seules à explorer les effets d'un traitement avec un médicament antidépresseur sur l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur. D'ailleurs, en termes de protocole, notre étude s'est avérée être très similaire à celle de Yarnitsky et al. (2012). Nous avons été en mesure de reproduire le même patron d'effets observés par cette équipe, même si nous avons étudié des populations différentes. Ainsi, en dépit du fait que le petit nombre de participants constituant notre échantillon nuise à la puissance de nos résultats, la reproduction des résultats d'une autre équipe ajoute assurément de la force à nos conclusions.

Le fait que les participants ne prenaient aucune autre médication pouvant affecter le système nerveux central lors de leur participation à l'étude est également un atout majeur.

De cette façon, nous pouvons attribuer les résultats observés spécifiquement à la prise de duloxétine.

À l'exception de la pharmacothérapie (limitée à la prise de duloxétine uniquement), les caractéristiques des participants constituant l'échantillon sont représentatives des caractéristiques de l'ensemble de la population atteinte de fibromyalgie au Canada et dans d'autres pays. Il est donc peu probable que les patients soient hors-normes, ce qui augmente la validité externe des résultats.

Il est pertinent de noter que les instruments de mesure et les procédures expérimentales utilisées dans l'étude sont valides et largement utilisés dans de nombreux laboratoires à travers le monde, et viennent appuyer la légitimité des résultats (Burckhardt et al., 1991; Dworkin et al., 2005; French et al., 2005; Gauthier et Bouchard, 1993; Granot et al., 2006; Kong et al., 2013; Mendoza et al., 2006; Mitchell et al., 2004; Perrot et al., 2003; Poundja et al., 2007; Staud et al., 2006; Sullivan *et al.*, 1995; Tousignant-Laflamme et al., 2008).

Pour finir, elle a aussi permis d'éclairer davantage la piste encore méconnue menant vers l'identification des causes physiologiques de la maladie complexe qu'est la fibromyalgie, bien que beaucoup de travail reste à accomplir.

4.3 Perspectives d'étude

L'étude dont fait l'objet ce travail rapporte des résultats qui surviennent à court terme après le commencement d'une thérapie avec la duloxétine. Une étude longitudinale permettrait de voir si les changements au niveau de l'efficacité des mécanismes d'inhibition de la douleur perdurent dans le temps, et si ces changements ont des impacts différents à long terme sur les symptômes cliniques vécus par les patients.

Une étude corrélacionnelle pourrait définitivement être utile afin de déterminer si des caractéristiques spécifiques pourraient prédire la réponse d'un patient donné à la duloxétine, et ce, avant-même que ce patient ait débuté le traitement.

Il serait également pertinent de comparer les résultats avec un groupe contrôle formé de sujets sains, dans le but de vérifier si la prise de duloxétine permet aux patients de retrouver une efficacité d'inhibition de la douleur et une sensibilité à la douleur aiguë qui se rapprochent de celles observées chez des personnes dites « normales ».

Enfin, il est nécessaire d'étudier d'autres mécanismes neurophysiologiques (corticaux et spinaux) qui pourraient être influencés par la prise de duloxétine pour tenter d'expliquer pourquoi les patients dont l'efficacité de la modulation de la douleur est amoindrie par la prise de duloxétine peuvent quand même percevoir un soulagement de leurs symptômes cliniques.

4.4 Retombées anticipées

Les résultats de l'étude présentée dans ce travail constituent un pas de plus vers la médecine personnalisée. Lorsqu'un médecin envisage un traitement de duloxétine pour un de ses patients atteints de fibromyalgie, la connaissance des caractéristiques du patient, comme par exemple l'efficacité des mécanismes d'inhibition de la douleur, pourrait lui permettre de prendre une décision plus éclairée afin de favoriser de meilleurs résultats pour le patient. Cela est possible dans la mesure où l'évaluation de ces caractéristiques puisse être effectuée facilement, ce qui n'est pas le cas pour l'inhibition de la douleur. En effet, la technique qui permet de mesurer de manière précise l'efficacité de la MDC est complexe, longue et coûteuse. Cela justifie ainsi le besoin de mettre au point une technique simple, rapide et fidèle que les médecins pourraient réaliser eux-mêmes dans le cadre de leur pratique.

CONCLUSION

Pour conclure, l'objectif de l'étude présentée dans ce travail était d'explorer les effets d'un traitement de quatre semaines avec la duloxétine sur l'efficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur, auprès d'une population de patients souffrant de fibromyalgie. Nous avons observé que la duloxétine a eu des effets différents chez deux catégories de patients. Elle a permis d'améliorer le fonctionnement de l'inhibition de la douleur chez les patients pour qui ce mécanisme était inefficace, alors qu'elle a eu l'effet contraire chez les patients dont l'inhibition de la douleur était tout à fait fonctionnelle. Ces différentes réponses au médicament pourraient avoir un rôle à jouer sur l'efficacité d'une thérapie avec la duloxétine pour soulager les symptômes de douleur, et la connaissance de cette caractéristique pourrait permettre aux médecins de mieux prendre en charge les patients atteints de fibromyalgie.

REMERCIEMENTS

D'abord, je tiens à remercier le Pr. Philippe Goffaux, en collaboration avec le Pr. Serge Marchand, pour m'avoir donné la possibilité d'intégrer leur laboratoire et ainsi de m'avoir permis de poursuivre mes études. Merci au Pr. Goffaux de m'avoir confié les rennes de ce projet de si grande envergure et qui me passionne. Je le remercie pour son enthousiasme contagieux vis-à-vis les résultats qui en ont découlé. Je tiens à remercier spécialement l'assistante de recherche Kathya Daigle qui m'a accueillie dans le laboratoire avec beaucoup de gentillesse et qui m'a assisté dans mes projets lorsque j'en avais besoin. Il est aussi important pour moi de remercier tous les étudiants que j'ai côtoyés au cours de ma maîtrise, et avec qui j'ai eu des discussions enrichissantes sur toutes sortes de sujets.

Merci à mes parents Line et André pour leur support et leur confiance constants depuis le début de mon parcours académique. Leurs encouragements font la différence et me motivent à continuer. Enfin, merci à mon conjoint Alexandre pour avoir été à mes côtés durant toutes les étapes de ma maîtrise. Sa présence est source de bonheur et de réconfort.

RÉFÉRENCES

- Ablin, J.; Fitzcharles, M.-A.; Buskila, D.; Shir, Y.; Sommer, C.; Häuser, W. . (2013). Treatment of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013.
- Adak, B.; Tekeoglu, İ.; Ediz, L.; Budancamanak, M.; Yazgan, T.; Karahocagil, K.; Demirel, A. (2005). Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J. Clin. Rheumatol.*, 11(3), 157-159.
- Akkaya, N.; Akkaya, S.; Polat, Y.; Turk, M.; Turk, T.; Turhal, E.; Sahin, F. (2011). Helicobacter pylori seropositivity in fibromyalgia syndrome. *Clin. Rheumatol.*, 30(1), 43-49.
- Allaire, S.J.; AlHeresh, R.; Keysor, J.J. (2013). Effects of arthritis and other rheumatic conditions on employment. *Work*, 45(3), 417-420.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (American Psychiatric Association Ed. 5e édition ed.). Washington, D.C.
- Arnold, L.M. (2005). Systemic therapies for chronic pain. In Wallace D.J. et Clauw D.J. (Ed.), *Fibromyalgia & other central pain syndromes* (pp. 365-388). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Arnold, L.M. (2007). Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med.*, 8(Supp. 2), S63-S74.
- Arnold, L.M. (2009). Strategies for managing fibromyalgia. *Am. J. Med.*, 122(12A), S31-S43.
- Arnold, L.M.; Clauw, D.; Wang, F.; Ahl, J.; Gaynor, P.J., Wohlreich, M.M. (2010). Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.*, 37(12), 2578-2586.
- Arnold, L.M.; Fan, J.; Russell, I.J.; Yunus, M.B.; Khan, M.A.; Kushner, I.; Olson, J.M.; Iyengar, S.K. (2013). The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.*, 65(4), 1122-1128.
- Arnold, L.M.; Lu, Y.; Crofford, L.J.; Wohlreich, M.; Detke, M.J.; Iyengar, S.; Goldstein D.J. (2004). A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.*, 50(9), 2974-2984.
- Arnold, L.M.; Rosen, A.; Pritchett, Y.L.; D'Souza, D.N.; Goldstein, D.J.; Iyengar, S.; Wernicke, J.F. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119(1), 5-15.
- Barnérias, C.; Desguerre, I.; Finidori, G.; Pannier, S.; Topuchian, V. (2009). Insensibilité congénitale à la douleur. In Lavoisier SAS (Ed.), *Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique* (pp. 371-374). Paris: Flammarion.
- Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4, 561-571.

- Bennett, R.M.; Bushmakin, A.G.; Cappelleri, J.C.; Zlaveta, G.; Sadosky, A.B. (2009). Minimal clinically important difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J. Rheumatol.*, 36(6), 1304-1311.
- Berenson, A. (2008). Drug approved. Is disease real?, *The New York Times*.
- Bondy, B.; Spaeth, M.; Offenbaecher, M.; Glatzeder, K.; Stratz, T.; Schwarz, M.; De Jonge, S.; Krüger, M.; Engel, R.R.; Färber, L.; Pongratz, D.E.; Ackenheil, M. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol. Dis.*, 6(5), 433-439.
- Bote, M.E.; García, J.J.; Hindacho, M.D.; Ortega, E. (2012). Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*, 19(6), 343-351.
- Bourque, P.; Beaudette, D. (1982). Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. *Can. J. Behav. Sci.*, 14(3), 211-218.
- Bowker, R.M.; Westlund, K.N.; Sullivan, M.C.; Wilber, J.F.; Coulter, J.D. (1983). Descending serotonergic, peptidergic and cholinergic pathways from the raphe nuclei: a multiple transmitter complex. *Brain Res.*, 288(1-2), 33-48.
- Bradley, L.A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *Am. J. Med.*, 122(12A), S22-S30.
- Bradley, L.A.; Wohlreich, M.M.; Wang, F.; Gaynor, P.J.; Robinson, M.J.; D'Souza, D.N.; Mease, P.J. (2010). Pain response profile of patients with fibromyalgia treated with duloxetine. *Clin. J. Pain*, 26(6), 498-504.
- Burckhardt, C.S.; Clark, S.R.; Bennett, R.M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J. Rheumatol.*, 18(5), 728-733.
- Burgmer, M.; Petzke, F.; Giesecke, T.; Gaubitz, M.; Heuft, G.; Pfleiderer, B. (2011). Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. *Psychosom. Med.*, 73(9), 751-759.
- Burnham, L.J.; Dickenson, A.H. (2013). The antinociceptive effect of milnacipran in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis pain and its relation to changes in descending inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 344(3), 696-707.
- Buskila, D.; Atzeni, F.; Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmun. Rev.*, 8(1), 41-43.
- Buskila, D.; Cohen, H.; Neumann, L.; Ebstein, R.P. (2004). An association between fibromyalgia and the dopamine D₄ receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol. Psychiatry*, 9(8), 730-731.
- Buyukkose, M.; Kozanoglu, E.; Basaran, S.; Bayramoglu, O.; Yarkin, F. (2009). Seroprevalence of parvovirus B19 in fibromyalgia syndrome. *Clin. Rheumatol.*, 28(3), 305-309.
- Campbell, C.M.; McCauley, L.; Bounds, S.C.; Mathur, V.A.; Simango, M.; Edwards, R.R.; Fontaine, K.R. (2012). Changes in pain catastrophizing predict later changes in fibromyalgia clinical and experimental pain report: cross-lagged panel analyses of dispositional and situational catastrophizing. *Arthritis Res. Ther.*, 14(5), R231.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2012). Abuse and misuse potential of pregabalin: A review of the clinical evidence *Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal*.
- Cassigi, G.; Sarzi-Puttini, P.; Cazzola, M. (2011). Chronic widespread pain and fibromyalgia: Could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(6 Supp. 69), S118-S126.

- Chalaye, P.; Goffaux, P.; Bourgault, P.; Lafrenaye, S.; Devroede, G.; Watier, A.; Marchand, S. (2012). Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. *Clin. J. Pain*, 28(6), 519-526.
- Chalon, S.A.; Granier, L.-A.; Vandenhende, F.R.; Bieck, P.R.; Bymaster, F.P.; Joliat, M.J.; Hirth, C.; Potter, W.Z. (2003). Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: A double-blind, controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 28(9), 1685-1693.
- Chandran, A.; Schaefer, C.; Ryan, K.; Baik, R.; McNett, M.; Zlateva, G. (2012). The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: Results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J. Manag. Care. Pharm.*, 18(6), 415-426.
- Chappell, A.S.; Bradley, L.A.; Wiltse, C.; Detke, M.J.; D'Souza, D.N.; Spaeth, M. (2008). A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int. J. Gen. Med.*, 1, 91-102.
- Clauw, D.J. (2005). The taxonomy of chronic pain: Moving toward more mechanistic classifications. In Wallade D.J. et Clauw D.J (Ed.), *Fibromyalgia & other central pain syndromes* (pp. 9-16). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Clauw, D.J. (2009). Fibromyalgia: An overview. *Am. J. Med.*, 122(12A), S3-S13.
- Cleeland C.S., Ryan, K.M. (1989). Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad. Med. Singapore*, 23(2), 129-138.
- Cordero, M.D.; Alcocer-Gómez, E.; Cano-García, F.J.; De Miguel, M.; Sánchez-Alcázar, J.A.; Moreno Fernández, A.M. (2010). Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia. *Med. Clin. (Barc)*. 135(14), 644-646.
- Cornwall, A.; Donderi, D.C. (1988). The effect of experimentally induced anxiety on the experience of pressure pain. *Pain*, 35(1), 105-113.
- De Souza, J.B.; Potvin, S.; Goffaux, P.; Charest, J.; Marchand, 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.
- Dworkin, R.H.; Turk, D.C.; Farrar, J.T.; Haythornthwaite, J.A.; Jensen, M.P.; Katz, N.P.; Kerns, R.B.; Stucki, G.; Allen, R.R.; Bellamy, N.; Carr, D.B.; Chandler, J.; Cowan, P.; Dionne, R.; Galer, B.S.; Hertz, S.; Jadad, A.R.; Kramer, L.D.; Manning, D.C.; Martin, S.; McCormick, C.G.; McDermott, M.P.; McGrath, P.; Quessy, S.; Rappaport, B.A.; Robbins, W.; Robinson, J.P.; Rothman, M.; Royal, M.A.; Simon, L.; Stauffer, J.W.; Stein, W.; Tollett, J.; Wernicke, J.; Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1-2), 9-19.
- Dworkin, R.H.; Turk, D.C.; Wyrwich, K.W.; Beaton, D.; Cleeland, C.S.; Farrar, J.T.; Haythornthwaite, J.A.; Jenser, M.P.; Kerns, R.D.; Ader, D.N.; Brandenburg, N.; Burke, L.B.; Cella, D.; Chandler, J.; Cowan, P.; Dimitrova, R.; Dionne, R.; Hertz, S.; Jadad, A.R.; Katz, N.P.; Kehlet, H.; Kramer, L.D.; Manning, D.C.; McCormick, C.; McDermott, M.P.; McQuay, H.J.; Patel, S.; Porter, L.; Quessy, S.; Rappaport, B.A.; Rauschkob, C.; Revicki, D.A.; Rothman, M.; Schmader, K.E.; Stacey, B.R.; Stauffer, J.W.; Von Stein, T.; White, R.E.; Witter, J.; Zavisic, S. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J. Pain*, 9(2), 105-121.

- Edwards, R.R.; Bingham, C.O.; Bathon, J.; Haythornthwaite, J.A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.*, 55(2), 325-332.
- Eli Lilly Canada Inc. (2011). Monographie : Cymbalata® Duloxétine (sous forme de chlorhydrate de duloxétine) Capsules à libération retardée de 30 et 60 mg.
- Farrar, J.T. (2000). What is clinically meaningful: Outcome measures in pain clinical trials. *Clin. J. Pain*, 16(Suppl. 2), S106-S112.
- Finkelstein, J.S.; Whitcomb, R.W.; O'Dea, L.S.; Longcope, C.; Schoenfeld, D.A.; Crowley, W.F. Jr. (1991). Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73(3), 609-620.
- Fitzcharles, M.-A.; Ste-Marie, P.A.; Pereira, J.X. (2013). Fibromyalgia: evolving concepts over the past 2 decades. *Can. Med. Assoc. J.*, 185(13), E645-E651.
- French, D.J.; Noël, M.; Vigneau, F.; French, J.A.; Cyr, C.P.; Evans, R.T. (2005). L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF Adaptation canadienne en langue française de l'échelle « Pain Catastrophizing Scale ». *Can. J. Behav. Sci.*, 37(3), 181-192.
- Gauthier, J.; Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Can. J. Behav. Sci.*, 25(4), 559.
- Geoffroy, P.A.; Amad, A.; Gangloff, C.; Thomas, P. (2012). Fibromyalgie et psychiatrie : 35 ans plus tard... Quoi de neuf? *Presse Med.*, 41(5), 455-465.
- Geva, N.; Defrin, R. (2013). Enhanced pain modulation among triathletes: A possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain*, 154(11), 2317-2323.
- Goldenberg, D.L. (2009). Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am. J. Med.*, 122(12A), S14-S21.
- Gracely, R.H.; Ceko, M.; Bushnell, M.C. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Res. Treat.*, 2012.
- Granot, M.; Granovsky, Y.; Sprecher, E.; Nir, R.R.; Yarnitsky, D. (2006). Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain*, 122(3), 295-305.
- Harth, M.; Nielson, W.R. (2007). The fibromyalgia tender points: Use them or lose them? A brief review of the controversy. *J. Rheumatol.*, 34(5), 914-922.
- Hassett, A.L.; Clauw, D.J. (2011). Does psychological stress cause chronic pain? *Psychiatr. Clin. N. Am.*, 34(3), 579-594.
- Häuser, W.; Urrútia, G.; Tort, S.; Üçeyler, N.; Walitt, B. (2013). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Conchrane Database Syst. Rev.*, 1.
- Häuser, W.; Walitt, B.; Fitzcharles, M.-A.; Sommer, C. (2014). Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res. Ther.*, 16(1), 201.
- Häuser, W.; Wolfe, F.; Tölle, T.; Üçeyler, N.; Sommer, C. (2012). The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS Drugs*, 26(4), 297-307.
- Iyengar, S.; Webster, A.A.; Hemrick-Luecke, S.K.; Xu, J.Y.; Simmons, R.M.A. (2004). Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311(2), 576-584.

- Jessell, T.M.; Kelly, D.D. (1991). Pain and Analgesia. In E.R.; Schwartz Kandel, J.H.; Jessell, T.M. (Ed.), *Principles of Neural Science* (3e ed., pp. 385-399). United States of America: Appleton & Lange.
- Jones, A.; Zachariae, R.; Arendt-Nielsen, L. (2003). Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects. *Eur. J. Pain*, 7(5), 387-395.
- Julien, N.; Goffaux, P.; Arsenault, P.; Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1-2), 295-302.
- Katz, R.S.; Wolfe, F.; Michaud, K. (2006). Fibromyalgia diagnosis: A comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum.*, 54(1), 169-176.
- Kong, J.T.; Jonhson, K.A.; Balise, R.R.; Mackey, S. (2013). Test-retest reliability of thermal temporal summation using and individualized protocol. *J. Pain*, 14(1), 79-88.
- Kosek, E.; Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulations (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70(1), 41-51.
- Krashin, D.; Sullivan, M.; Ballantyne, J. (2013). What are we treating with chronic opioid therapy? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 15(3), 311.
- La Cesa, S.; Tinelli, E.; Toschi, N.; Di Stefano, G.; Collorone, S.; Aceti, A.; Francia, A.; Cruccu, G.; Truini, A.; Caramia, F. (2014). fMRI pain activation in the periaqueductal gray in healthy volunteers during the cold pressor test. *Magn. Reson. Imaging*, 32(3), 236-240.
- Lautenbacher, S.; Rollman, G.B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin. J. Pain*, 13(3), 189-196.
- Le Bars, D.; Dickenson, A.H.; Besson, J.M. (1979). Diffuse noxious inhibitory control (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304.
- Legangneux, E.; Mora, J.J.; Spreux-Varoquaux, O.; Thorin, I.; Herrou, M.; Alvado, G.; Gomeni, C. (2001). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [³H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 40(3), 290-296.
- Léonard, G.; Lafrenaye, S.; Goffaux, P. (2012). Randomized placebo-controlled cross-over designs in clinical trials: a gold standard to be reassessed. *Curr. Med. Res. Opin.*, 28(2), 245-248.
- Lewis, G.N.; Rice, D.A.; McNair, P.J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J. Pain*, 13(10), 936-944.
- Lucini, D.; Pagani, M. (2012). From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur. J. Intern. Med.*, 23(4), 295-301.
- Lumpkin, E.A.; Caterina, M.J. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858-865.
- Lyon, P.; Cohen, M.; Quintner, J. (2011). An evolutionary stress-response hypothesis for chronic widespread pain (fibromyalgia syndrome). *Pain Med.*, 12(8), 1167-1178.
- Mainguy, Y. (2009). Functional magnetic resonance imagery (fMRI) in fibromyalgia and the response to milnacipran. *Human Psychopharmacology*, 24, S19-S23.

- Mankovsky, T.; Lynch, M.; Clark, A.; Sawynok, J; Sullivan, M.J. (2012). Pain catastrophizing predicts poor response to topical analgesics in patients with neuropathic pain. *Pain Res. Manag.*, 17(1), 10-14.
- 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* (2e ed.). Montréal: Chenelière Éducation.
- Marks, D.M.; Shah, M.J.; Patkar, A.A.; Masand, P.S.; Park, G.-Y.; Pae, C.-U. (2009). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: Premise and promise. *Curr. Neuropharmacol.*, 7(4), 331-336.
- McBeth, J. (2005). The epidemiology of chronic widespread pain and fibromyalgia. In Wallace D.J. et Clauw D.J. (Ed.), *Fibromyalgia & other central pain syndromes* (pp. 17-28). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McBeth, J.; Chiu, Y.H.; Silman, A.J.; Ray, D.; Morriss, R.; Dickens, C.; Gupta, A.; Macfarlane, G.J. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res. Ther.*, 7(5), R992-R1000.
- McNally, J.D.; Matheson, D.A.; Bakowsky, V.S. (2006). L'épidémiologie de la fibromyalgie auto-déclarée au Canada. *Maladies Chron. Can.*, 27(1), 10-17.
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J. Rheumatol.*, 32(Supp. 75), 6-21.
- Mease, P.J.; Palmer, R.H.; Wang, Y. (2014). Effects of milnacipran on the multidimensional aspects of fatigue and the relationship of fatigue to pain and function. *J. Clin. Pharmacol.*, 20(4), 195-202.
- Mease, P.J.; Russell, I.J.; Kajdasz, D.K.; Wiltse, C.G.; Detke, M.J.; Wohlreich, M.M.; Walker D.J.; Chappell, A.S. (2010). Long-term safety, tolerability, and efficacy of duloxetine in the treatment of fibromyalgia. *Semin. Arthritis Rheum.*, 39(6), 454-464.
- Mease, P.J.; Spaeth, M.; Clauw, D.J.; Arnold, L.M.; Bradley, L.A.; Russell, I.J.; Kajdasz, D.K.; Walker, D.J.; Chappell, A.S. (2011). Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res.*, 63(6), 821-826.
- Melzack, R; Wall, P.D. (1965). Pain Mechanisms: A new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Mendoza, T.; Mayne, T; Rublee, D; Cleeland, C. (2006). Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *Eur. J. Pain*, 10(4), 353-361.
- Merskey, H.; Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (2e ed.). Seattle: IASP Press.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 66(6), 355-474.
- Mitchell, L.A.; MacDonald, R.A.; Brodie, E.E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *J. Pain*, 5(4), 233-237.
- Mohammad, A.; Carey, J.J.; Storan, E.; Scarry, M.; Coughlan, R.J.; Lee, J.M. (2012). Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection : Relationship to viral characteristics and quality of life. *J. Clin. Gastroenterol.*, 46(5), 407-412.

- Nakajima, K.; Obata, H.; Iriuchijima, N.; Saito, S. (2012). An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*, 153(5), 990-997.
- Normand, E.; Potvin, S.; Gaumond, I.; Cloutier, G.; Corbin, J.-F.; Marchand, S. (2011). Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 72(2), 219-224.
- O'Donnell, J.M.; Shelton, R.C. (2010). Drug therapy of depression and anxiety disorders. In L.L.; Chabner Brunton, B.A.; Knollmann, B.C. (Ed.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12e ed., pp. 397-415). United States of America: McGraw-Hill.
- Obata, H.; Kimura, M.; Nakajima, K.; Tobe, M.; Nishikawa, K.; Saito, S. (2010). Monoamine-dependant, opioid-independent antihypersensitivity effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a postoperative pain model in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 334(3), 1059-1065.
- Offenbäcker, M.; Bondy, B.; De Jonge, S.; Glatzeder, K.; Krüger, M.; Schoeps, P.; Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.*, 42(11), 2482-2488.
- Ozsahin, M.; Gonen, I.; Ermis, F.; Oktay, M.; Besir, F.H.; Kutlucan, A.; Sahin, A.; Ataoglu, S. (2013). The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 6(9), 804-808.
- Painter, J.T.; Crofford, L.J. (2013). Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: A clinical review. *J. Clin. Rheumatol.*, 19(2), 72-77.
- Palazzi, C.; D'Amico, E.; D'Angelo, S.; Nucera, A.; Petricca, A.; Olivieri, I. (2008). Hepatitis C virus infection in Italian patients with fibromyalgia. *Clin. Rheumatol.*, 27(1), 101-103.
- Pamuk, Ö.N.; Dönmez, S.; Çakir, N. (2009). The frequency of smoking in fibromyalgia patients and its association with symptoms. *Rheumatol. Int.*, 29(11), 1311-1314.
- Pantaleo, T.; Duranti, R.; Bellini, F. (1988). Effects of heterotopic ischemic pain on muscular pain threshold and blink reflex in humans. *Neurosci. Lett.*, 85(1), 56-60.
- Paul-Savoie, E.; Marchand, S.; Morin, M.; Bourgault, P.; Brissette, N.; Rattanavong, V.; Cloutier, C.; Bissonnette, A.; Potvin, S. (2012). Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *Open Rheumatol. J.*, 6, 296-302.
- Pereira, A.; Gitlin, M. J.; Gross, R.A.; Posner, K.; Dworkin, R.H. (2013). Suicidality associated with antiepileptic drugs: Implications for the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia. *Pain*, 154(3), 345-349.
- Perrot, S.; Dumon, D.; Guillemin, F.; Pouchot, J.; Coste, J. (2003). Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: Validation of the QIF, the french version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J. Rheumatol.*, 30(5), 1054-1059.
- Perrot, S.; Schaefer, C.; Knight, T.; Hufstader, M.; Chandran, A.B.; Zlateva, G. (2012). Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: Association between disease severity and OMERACT core domains. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 13(22).
- Pizzo, P.A.; Clark, N.M. (2012). Alleviating suffering 101 - Pain relief in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 366(3), 197-199.

- Poundja, J.; Fikretoglu, D.; Guay, S.; Brunet, A. (2007). Validation of the french version of the Brief Pain Inventory in Canadian veterans suffering from traumatic stress. *J. Pain Symptom Manage.*, 33(6), 720-726.
- Price, D.D.; McHaffie, J.G. (1988). Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*, 34(3), 245-252.
- Pud, D.; Granovsky, Y.; Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144(1), 16-19.
- Queiroz, L.P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.*, 17(8), 356.
- Racine, M.; Tousignant-Laflamme, Y.; Kloda, L.A.; Dion, D.; Dupuis, G.; Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - Part 1: Are there really differences between women and men? *Pain*, 153(3), 602-618.
- Ren, K.; Dubner, R. (2009). Descending control mechanisms. In M.C. Basbaum A.I.; Bushnell (Ed.), *Science of Pain* (1ère édition ed., pp. 1078 p.). Oxford, U.K.: Elsevier.
- Rice, J.R. (1986). "Fibrositis" syndrome. *Med. Clin. North Am.*, 70(2), 455-468.
- Russell, I.J. (1998). Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z. Rheumatol.*, 57(Supp. 2), 63-66.
- Russell, I.J.; Mease, P.J.; Smith, T.R.; Kajdasz, D.K.; Wohlreich, M.M.; Detke, M.J.; Walker, D.J.; Chappell, A.S.; Arnold, L.M. (2008). Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136(3), 432-444.
- Russell, I.J.; Michalek, J.E.; Vipraio, G.A.; Fletcher, E.M.; Javors, M.A.; Bowden, C.A. (1992b). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J. Rheumatol.*, 19(1), 104-109.
- Russell, I.J.; Vaeroy, H.; Javors, M.; Nyberg, F. (1992a). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35(5), 550-556.
- Russell, I.J.; Vipraio, G.A. (1994). Serotonin (5HT) in serum and platelets (PLT) from fibromyalgia patients (FS) and normal controls (NC). *Arthritis Rheum.*, 37(Suppl.), S214.
- Russell, I.J.; Vipraio, G.A.; Acworth, I. (1993). Abnormalities in the central nervous system (CNS) metabolism of tryptophan (TRY) to 3-hydroxy kynurenine (OHKY) in fibromyalgia syndrome (FS). *Arthritis Rheum.*, 36(9), S222.
- Sanders-Bush, E.; Mayer, S.E. (2006). 5-Hydroxytryptamine (serotonin): Receptor agonists and antagonists. In L.L.; Lazo Brunton, J.S.; Parker, K.L. (Ed.), *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (11e ed., pp. 297-315). United States of America: McGraw-Hill.
- Sarchielli, P.; Di Filippo, M.; Nardi, K.; Calabresi, P. (2007). sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.*, 11(5), 343-351.
- Schur, E.A.; Afari, N.; Furberg, H.; Olarte, M.; Goldberg, J.; Sullivan, P.F.; Buchwald, D. (2007). Feeling bad more ways than one: Comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J. Gen. Intern. Med.*, 22(6), 818-821.

- Seidel, M.F.; Herguijuela, M.; Forkert, R.; Otten, U. (2010). Nerve growth factor in rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 40(2), 109-126.
- Sharma, A.; Goldberg, M.J.; Cerimele, B.J. (2000). Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J. Clin. Pharmacol.*, 40(2), 161-167.
- Shekter, C.B.; Matsumoto, A.M.; Bremner, W.J. (1989). Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 68(2), 397-401.
- Skoff, A.M.; Adler, J.E. (2006). Nerve growth factor regulates substance P in adult sensory neurons through both TrkA and p75 receptors. *Exp. Neurol.*, 197(2), 430-436.
- Spaeth, M.; Briley, M. (2009). Fibromyalgia: a complex syndrome requiring a multidisciplinary approach. *Human Psychopharmacology*, 24(Suppl. 1), S3-S10.
- Spielberger, C.D.; Gorsuch, R.L.; Lushene, R.E.; Vagg, P.R.; Jacobs, G.A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stahl, S.M.; Grady, M.M.; Moret, C.; Briley, M. (2005). SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.*, 10(9), 732-747.
- Statistique Canada. (2014). Tabagisme, 2014. *Feuillets d'information sur la santé*. Retrieved 26 août 2014, from <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/14025-fra.htm>
- Staud, R. (2012). Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev. Neurother.*, 12(5), 577-585.
- Staud, R.; Price, D.D.; Fillingim, R.B. (2006). Advanced continuous-contact heat pulse design for efficient temporal summation of second pain (windup). *J. Pain*, 7(8), 575-582.
- Staud, R.; Vierck, C.J.; Cannon, R.L.; Mauderli, A.P.; Price, D.D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1-2), 165-175.
- Sullivan, M.J. (2004). L'échelle des pensées catastrophiques : Manuel de l'utilisateur.
- Sullivan, M.J.; Bishop, S.C.; Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol. Assessment*, 7(4), 524-532.
- Sullivan M.J.; Thorn, B.; Haythornthwaite, J.A.; Keefe, F.; Martin, M.; Bradley, L.A.; Lefebvre, J.C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin. J. Pain*, 17(1), 52-64.
- Sumpton, J.E.; Moulin, D.E. (2014). Fibromyalgia. *Handbook of Clinical Neurology*, 119, 513-527.
- Suzuki, T.; Ueta, K.; Tamagaki, S.; Mashimo, T. (2008). Antiallodynic and antihyperalgesic effect of milnacipran in mice with spinal nerve ligation. *Anesth. Analg.*, 106(4), 1309-1315.
- Tousignant-Laflamme, Y.; Pagé, S.; Goffaux, P.; Marchand, S. (2008). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res.*, 1230, 73-79.
- Trivedi, M.H.; Desai, D.; Ossanna, M.J.; Pritchett, Y.L.; Brannan, S.K.; Detke, M.J. (2008). Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 23(3), 161-169.

- Weingarten, T.N.; Podduturu, V.R.; Hooten, M.; Thompson, J.M.; Luedtke, C.A.; Oh, T.H. (2009). Impact of tobacco use in patients presenting to a multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia. *Clin. J. Pain*, 25(1), 39-43.
- Weir, P.T.; Harlan, G.A.; Nkoy, F.L.; Jones, S.S.; Hegmann, K.T.; Gren, L.H.; Lyon, J.L. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: A population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th revision codes. *J. Clin. Rheumatol.*, 12(3), 124-128.
- Willer, J.C.; De Broucker, T.; Le Bars, D. (1989). Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J. Neurophysiol.*, 62(5), 1028-1038.
- Willer, J.C.; Roby, A.; Le Bars, D. (1984). Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain*, 107(4), 1095-1112.
- Williams, D.A.; Clauw, D.J. (2009). Understanding fibromyalgia: Lessons from the broader pain research community. *J. Pain*, 10(8), 777-791.
- Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B.; Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.*, 62(5), 600-610.
- Wolfe, F.; Smythe, H.A.; Yunus, M.B.; Bennett, R.M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.L.; Tugwell, P.; Campbell, S.M.; Abeles, M.; Clark, P.; Fam, A.G.; Farber, S.J.; Fiechtner, J.J.; Franklin, C.M.; Gatter, R.A.; Hamaty, D.; Lessard, J.; Lichtbroun, A.S.; Masi, A.T.; McCain, G.A.; Reynolds, W.J.; Romano, T.J.; Russell, I.J.; Sheon, R.P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 33(2), 160-172.
- Wong, D.T.; Bymaster, F.P.; Mayle, D.A.; Reid, L.R.; Krushinski, J.H.; Robertson, D.W. (1993). LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*, 8(1), 23-33.
- Yarnitsky, D.; Arendt-Nielsen, L.; Bouhassira, D.; Edwards, R.R.; Fillingim, R.B.; Granot, M.; Hansson, P.; Lautenbacher, S.; Marchand, S.; Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur. J. Pain*, 14(4), 339.
- Yarnitsky, D.; Granot, M.; Nahman-Averbuch, H.; Khamaisi, M.; Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 153(6), 1193-1198.
- Yunus, M.B. (2005). Symptoms and signs of fibromyalgia syndrome: An overview. In Wallade D.J. et Clauw D.J (Ed.), *Fibromyalgia & other central pain syndromes* (pp. 125-132). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Yunus, M.B.; Arslan, S.; Aldag, J.C. (2002a). Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand. J. Rheumatol.*, 31(1), 27-31.
- Yunus, M.B.; Arslan, S.; Aldag, J.C. (2002b). Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand. J. Rheumatol.*, 31(5), 301-305.
- Zeidan, F.; Martucci, K.T.; Kraft, R.A.; Gordon, N.S.; McHaffie, J.G.; Coghill, R.C. (2011). Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J. Neurosci.*, 31(14), 5540-5548.

ANNEXE 1

Tableaux de résultats avec analyses statistiques non-paramétriques

Tableau 15 : Différence d'efficacité de MDC avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
MDC§	3,44 ± 6,02	13,87 ± 8,14	10,43 ± 12,82	24,00	0,212

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la MDC (diminution de la douleur) après le traitement moins la MDC avant le traitement. Le changement représente dans ce cas-ci une amélioration de la MDC. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Test non-paramétrique pour le tableau 3)

§La puissance de ce test statistique est de 12,1%.

Tableau 16 : Évolution de l'efficacité de la MDC lors des évaluations pré- et post-traitement séparée par sous-groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Groupe	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
MDC moins efficace§	-8,22 ± 2,49	25,55 ± 8,86	33,77 ± 10,85	2,00	0,022*
MDC efficace #	23,84 ± 9,60	-6,58 ± 10,63	-30,42 ± 14,85	1,00	0,072

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la MDC (diminution moyenne de la douleur) après le traitement moins la MDC avant le traitement. Le changement représente dans ce cas-ci une amélioration de la MDC. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Tests non-paramétriques pour le tableau 4)

§La puissance de ce test statistique est de 71,3%.

#La puissance de ce test statistique est de 30,0%.

Tableau 17 : Différence des pointages aux questionnaires d'évaluation clinique avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	5,50 ± 0,50	3,65 ± 0,54	-1,85 ± 0,44	24,00	0,003**
Sévérité des symptômes (QCD)	4,93 ± 0,56	3,40 ± 0,48	-1,53 ± 0,59	1,50	0,004**
Interférence sur la fonction (QCD)	4,03 ± 0,18	1,82 ± 0,49	-2,21 ± 0,48	0,00	0,002**
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	52,04 ± 3,96	36,97 ± 5,68	-15,07 ± 7,11	12,00	0,031*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Tests non-paramétriques pour le tableau 7)

Tableau 18 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
Humeur (IDB)	11,36 ± 1,80	9,55 ± 2,24	-1,82 ± 1,46	24,00	0,211
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	32,82 ± 2,15	30,73 ± 2,89	-2,09 ± 2,65	20,00	0,222
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	37,00 ± 2,57	34,91 ± 3,56	-2,09 ± 1,62	11,50	0,095
Dramatisation (PCS-CF)	18,91 ± 3,67	15,73 ± 4,21	-3,18 ± 1,33	2,00	0,022*

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Tests non-paramétriques pour le tableau 8)

Tableau 19 : Différence des pointages aux questionnaires psychosociaux et d'évaluation clinique avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Groupe	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
Humeur (IDB)	MDC moins efficace	12,86 ± 2,46	11,43 ± 3,05	-1,43 ± 1,59	9,00	0,198
	MDC efficace	8,75 ± 2,17	6,25 ± 2,78	-2,50 ± 3,23	4,50	0,427
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	MDC moins efficace	31,00 ± 2,51	32,71 ± 3,73	1,71 ± 2,67	7,50	0,264
	MDC efficace	36,00 ± 3,89	27,25 ± 4,63	-8,75 ± 4,01	10,00	0,034*
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	MDC moins efficace	35,86 ± 3,70	34,71 ± 5,02	-1,14 ± 2,05	7,50	0,264
	MDC efficace	39,00 ± 3,24	35,25 ± 5,27	-3,75 ± 2,78	1,00	0,143
Dramatisation (PCS-CF)	MDC moins efficace	20,14 ± 5,14	16,00 ± 5,81	-4,14 ± 1,71	0,00	0,034*
	MDC efficace	16,75 ± 5,36	15,25 ± 6,63	-1,50 ± 2,10	2,00	0,297
Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	MDC moins efficace	5,79 ± 0,66	3,60 ± 0,71	-2,19 ± 0,60	28,00	0,009**
	MDC efficace	5,00 ± 0,83	3,75 ± 0,96	-1,25 ± 0,55	6,00	0,055
Sévérité des symptômes (QCD)	MDC moins efficace	5,18 ± 0,81	3,16 ± 0,62	-2,02 ± 0,87	21,00	0,014*
	MDC efficace	4,50 ± 0,73	3,81 ± 0,83	-0,69 ± 0,37	1,00	0,072
Interférence sur la fonction (QCD)	MDC moins efficace	4,13 ± 0,21	1,97 ± 0,67	-2,16 ± 0,58	28,00	0,009**
	MDC efficace	3,87 ± 0,36	1,57 ± 0,75	-2,29 ± 0,98	10,00	0,034*
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	MDC moins efficace	52,74 ± 4,76	37,75 ± 7,49	-14,99 ± 7,59	4,00	0,046*
	MDC efficace	50,83 ± 7,96	35,61 ± 9,89	-15,22 ± 16,19	3,00	0,233

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type. Le changement correspond à la différence entre le pointage des questionnaires après le traitement moins le pointage avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Tests non-paramétriques pour le tableau 9)

Tableau 20 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chacune des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement

Mesure	Pré-traitement	Post-traitement	Changement	W	Valeur p (unilatérale)
Seuil de douleur (mA)	10,25 \pm 0,97	12,05 \pm 0,85	1,79 \pm 0,67	5,00	0,019*
Sensation tactile de 50/100 (mA)	7,82 \pm 0,79	9,24 \pm 0,68	1,42 \pm 0,65	11,00	0,025*
Sensation douloureuse de 10/100 (mA)	10,55 \pm 1,03	13,08 \pm 0,96	2,54 \pm 0,85	2,00	0,013*
Sensation douloureuse de 30/100 (mA)	11,49 \pm 1,11	14,56 \pm 1,05	3,07 \pm 0,91	1,50	0,007**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur type. Le changement correspond à la différence entre l'intensité du courant après le traitement moins le courant avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon (Tests non-paramétriques pour le tableau 10)

Tableau 21 : Différence de courant nécessaire pour provoquer chacune des sensations de douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Évaluation	MDC moins efficace	MDC efficace	Différence (\pm écart-type)	U	Valeur p (unilatérale)
Seuil de douleur (mA)	Pré-traitement	8,54 \pm 0,91	13,25 \pm 0,97	4,71 \pm 1,42	1,000	0,007**
	Post-traitement	10,64 \pm 0,95	14,50 \pm 0,61	3,86 \pm 1,34	2,000	0,012*
	Changement	2,10 \pm 0,75	1,25 \pm 1,42		S/O	
	W	2,00	1,00			
	Valeur p	0,022*	0,328			

Sensation tactile de 50/100 (mA)	Pré-traitement	6,43 ± 0,65	10,25 ± 1,09	3,82 ± 1,18	0,000	0,004**
	Post-traitement	8,11 ± 0,63	11,20 ± 0,93	3,09 ± 1,09	2,500	0,013*
	Changement	1,69 ± 0,26	0,95 ± 1,88	S/O		
	W	28,00	4,00			
	Valeur p	0,009**	0,356			
Sensation douloureuse de 15/100 (mA)	Pré-traitement	8,57 ± 0,77	14,00 ± 1,22	5,43 ± 1,37	0,000	0,004**
	Post-traitement	11,70 ± 1,15	15,50 ± 0,87	3,80 ± 1,68	4,000	0,029*
	Changement	3,13 ± 1,05	1,50 ± 1,50	S/O		
	W	2,00	1,00			
	Valeur P	0,022*	0,159			
Sensation douloureuse de 30/100 (mA)	Pré-traitement	9,41 ± 0,74	15,13 ± 1,59	5,71 ± 1,52	0,000	0,004**
	Post-traitement	13,17 ± 1,32	17,00 ± 0,91	3,83 ± 1,91	4,500	0,036*
	Changement	3,76 ± 1,12	1,88 ± 1,56	S/O		
	W	1,50	3,00			
	Valeur p	0,017*	0,090			

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre l'intensité du courant après le traitement moins le courant avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon; U = Test de Mann-Whitney (Tests non-paramétriques pour le tableau 11)

Tableau 22 : Différence dans les sensations moyennes ressenties lors de la douleur expérimentale aiguë avant et après le traitement séparée par groupes en fonction de l'efficacité de la MDC en pré-traitement

Mesure	Évaluation	MDC moins efficace	MDC efficace	Différence (±écart-type)	U	Valeur p (unilatérale)
Sensation tactile de 50/100	Pré-traitement	62,34 ± 6,73	59,50 ± 7,33	2,84 ± 10,54	13,500	0,463
	Post-traitement	35,51 ± 5,96	55,00 ± 13,03	19,49 ± 12,41	6,000	0,064
	Changement	-26,83 ± 9,57	-4,50 ± 20,22	S/O		
	W	28,00	4,00			
	Valeur p	0,009**	0,358			

Sensation douloureuse de 15/100	Pré-traitement	117,70 ± 2,25	115,63 ± 5,90	2,08 ± 5,24	11,000	0,285
	Post-traitement	72,27 ± 12,11	110,06 ± 13,74	37,80 ± 19,18	4,000	0,030*
	Changement	-45,44 ± 11,53	-5,57 ± 9,93	S/O		
	W	28,00	3,00			
	Valeur p	0,009**	0,500			
Sensation douloureuse de 30/100	Pré-traitement	133,22 ± 2,87	128,75 ± 2,17	4,47 ± 4,18	8,500	0,147
	Post-traitement	93,43 ± 11,33	110,88 ± 13,26	17,45 ± 18,09	8,000	0,129
	Changement	-39,78 ± 10,50	-17,87 ± 13,10	S/O		
	W	28,00	2,00			
	Valeur p	0,009**	0,137			

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. Le changement correspond à la différence entre la sensation ressentie après le traitement moins la sensation ressentie avant le traitement. Chaque changement représente dans ce cas-ci une amélioration. W = Test des rangs signés de Wilcoxon; U = Test de Mann-Whitney (Tests non-paramétriques pour le tableau 12)

Tableau 23 : Différence dans les caractéristiques des groupes au commencement de l'étude

Mesure	MDC moins efficace (n=7)	MDC efficace (n=4)	Différence moyenne (±écart-type)	U	Valeur p (unilatérale)
Âge	49,43 ± 5,22	57,75 ± 1,97	8,32 ± 7,21	9,0	0,170
IMC	27,16 ± 2,17	26,69 ± 3,15	0,46 ± 3,71	12,0	0,353
Durée de la maladie (années)	11,14 ± 3,85	15,50 ± 7,23	4,357 ± 7,39	13,000	0,425
Humeur (IDB)	12,86 ± 2,46	8,75 ± 2,17	4,11 ± 3,69	8,0	0,127
Anxiété situationnelle (IASTA Y-1)	31,00 ± 2,51	36,00 ± 3,89	5,00 ± 4,41	8,5	0,148
Trait d'anxiété (IASTA Y-2)	35,86 ± 3,70	39,00 ± 3,24	3,14 ± 5,53	10,5	0,252
Dramatisation (PCS-CF)	20,14 ± 5,14	16,75 ± 10,72	3,39 ± 7,97	11,5	0,317

Douleur moyenne les jours de tests (QCD)	5,79 ± 0,66	5,00 ± 0,83	0,79 ± 1,07	10,0	0,224
Sévérité des symptômes (QCD)	5,18 ± 0,81	4,50 ± 0,73	0,68 ± 1,22	13,5	0,462
Interférence sur la fonction (QCD)	4,13 ± 0,21	3,87 ± 0,36	0,27 ± 0,39	11,0	0,284
Impact sur la vie quotidienne (QIF)	52,74 ± 4,76	50,83 ± 7,96	1,91 ± 8,65	11,0	0,286

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type, sauf pour la différence moyenne entre les groupes, pour laquelle l'écart-type est utilisé car l'erreur type ne peut être calculée. U = Test de Mann-Whitney (Tests non-paramétriques pour le tableau 13)

Tableau 24 : Comparaison des effets secondaires vécus par les participants de chaque groupe durant les 4 semaines de traitement

Mesure	MDC moins efficace (n=7)	MDC efficace (n=4)	Différence moyenne (± écart-type)	U	Valeur p (unilatérale)
Nombre d'effets secondaires	5,71 ± 1,02	5,00 ± 0,41	0,71 ± 1,41	10,500	0,251

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur type. U = Test de Mann-Whitney (Test non-paramétrique pour le tableau 14)

ANNEXE 2

Approbation du comité d'éthique et formulaire de consentement



COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ CHEZ L'HUMAIN

Le 31 janvier 2012

Pr Philippe Goffaux
Équipe de recherche sur la douleur

OBJET: Projet # 11-181

Propriétés analgésiques de la duloxétine: mécanismes d'action neurophysiologiques.

Pr Goffaux ,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke a évalué le protocole de recherche ainsi que les documents afférents à l'étude citée en objet de la lettre. La présente est pour vous informer que le CÉR a approuvé votre projet. À cet effet, veuillez trouver ci-joint le formulaire d'approbation.

Veuillez également trouver ci-joint, s'il y a lieu, le formulaire de consentement approuvé par le CÉR et portant le sceau d'approbation. Vous devez utiliser des photocopies de ce formulaire pour obtenir le consentement des sujets.

Nous avons avisé le directeur scientifique du Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel de l'approbation de votre projet. Vous devez attendre son autorisation avant de le débiter.

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer mes sentiments distingués.

Nicole Bouffard, infirmière
Vice-présidente du comité

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

MEMBRES DU COMITÉ :

BEPNIER, Louise, LL.D. juriste, professeure, UdeS
Bouffard, Nicole, infirmière, rep. scientifique, v.-présidente
BRODEUR, Louise, B.F.A. représentante du public
CHAALALA, Chiraz, M.D. neurochirurgie, CHUS
CISSE, Aboubacar, D.Sc. professeur, FMSS
CLICHE, Jocelyne, LL.M. représentante du public / droit
CLOUTIER, Sylvie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
CLOUTIER, Yvan, Ph.D. représentant en éthique, extérieur
CÔTÉ, Anne-Marie, M.D. néphrologie, CHUS
CUMYIN, Annabelle, M.D. interniste, CHUS
CYR, Claude, M.D. pédiatrie, CHUS

DESPATIS, Marc-Antoine, M.D. chirurgie vasculaire, CHUS
GRÉGOIRE, Nathalie, LL.M. avocate, extérieur
JETTÉ, Sylvie, D. Sc. infirmière, professeure, FMSS
LEBLOND, Julie, M. Sc. pharmacienne, CHUS
MÉNARD, Julie, D. Sc. représentante scientifique, CRC
MONETTE, Marcelle, Ph.D. rep. éthique / scientifique, Présidente
NAUD, Marie-George, C.Ps. représentante du public
POIRIER, Marie-Sol, M.Sc (c), rep. éthique / scientifique
ROBERGE, Jean-Pierre, B.E. représentant du public
ROUSSEAU, Marie-Pierre, M. Sc. pharmacienne, CHUS
SAVARD, Anne-Marie, LL.D. avocate, professeure, UdeS
VIGNEAULT, Raymonde, représentante du public

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 Philippe Goffaux

Pour le projet # 11-181 Pr Serge Marchand

Propriétés analgésiques de la duloxétine: mécanismes d'action neurophysiologiques.

Approbation donnée par la vice-présidence le 31 janvier 2012 pour 12 mois.

- Protocole complet : Version 1.0 du 4 novembre 2011
- Formulaire de consentement principal 31 janvier 2012 Patients v, fr
- Autre formulaire de consentement : 31 janvier 2012 Sujets sains (v. fr)
- Questionnaire(s) : Beck; PCS-CF; STAI : v. fr
- Amendement # : . Date amendement : .
- Autre : Questionnaire concis sur la douleur; Questionnaire sur la qualité de vie
Relevé des effets secondaires; Affiche de recrutement

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.

31 janvier 2012

Signé par:

Nicole Bouffard, infirmière
Vice-présidente du comité

Date de la signature



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT À LA RECHERCHE Groupe 1 - Patients atteints de fibromyalgie

Titre du projet : Propriétés analgésiques de la duloxétine :
mécanismes d'action neurophysiologiques

Numéro du projet : Projet #11-181

Compagnie subventionnaire : Eli Lilly Canada Inc.

Chercheurs principaux : **Philippe Goffaux, Ph.D.**, et **Serge Marchand, Ph.D.**, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke

Chercheurs associés : **Lydia Girard-Tremblay, B.Sc.**, Étudiante en charge du projet
Kevin Whittingstall, Ph.D., Département de médecine nucléaire et de radiobiologie, Radiologie diagnostique, Université de Sherbrooke
Gilles Boire, M.D., M.Sc., et **Ariel Masetto, M.D., M.Sc.**, Département de médecine, Service de rhumatologie, Université de Sherbrooke

POUR INFORMATION

Du lundi au vendredi entre 8h et 16h

Pr Philippe Goffaux

Tél. : (819) 346-1110 poste 13821

Pr Serge Marchand

Tél. : (819) 346-1110 poste 15889

Kathya Daigle, Assistante de recherche

Tél. : (819) 346-1110 poste 16323

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche afin d'étudier les mécanismes d'action associés à l'effet antidouleur de la duloxétine. 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 formulaire de 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.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

La duloxétine est un médicament utilisé notamment dans le traitement de la dépression, du trouble d'anxiété généralisé, des douleurs aux bas du dos et associées à l'arthrose, mais également des douleurs causées par la neuropathie diabétique et la fibromyalgie.

La fibromyalgie est une maladie caractérisée par de la douleur et de la sensibilité étendues et chroniques. Des traitements non-pharmacologiques sont essentiels pour aider les patients à maintenir des bénéfices à long-terme, cependant les médicaments contre la douleur sont souvent nécessaires afin de soulager les symptômes. Ces médicaments jouent un rôle clé pour que les patients retrouvent un état de bien-être fonctionnel qui leur permet d'effectuer leurs tâches quotidiennes.

Des études cliniques récentes ont démontré le potentiel de la duloxétine pour aider les patients atteints de fibromyalgie à mieux gérer leur douleur et à améliorer leur statut fonctionnel, un effet qui serait indépendant de son action sur la dépression. Malgré cela, le mécanisme exact par lequel la duloxétine soulage la douleur demeure mal connu.

L'objectif visé par cette étude est de déterminer par quels mécanismes la duloxétine exerce un effet antidouleur, afin de connaître le site d'action du médicament dans le système nerveux central et de mieux comprendre l'effet antidouleur des médicaments antidépresseurs.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Nous sollicitons votre participation parce que vous souffrez de fibromyalgie et que votre médecin considère qu'il serait utile pour vous de recevoir la duloxétine (Cymbalta®) dans le but de soulager vos douleurs. Cette étude comporte 2 groupes : un groupe de 15 participants qui ne présentent pas de douleur chronique (**groupe 1, contrôle**) et un groupe de 15 participants atteints de fibromyalgie (**groupe 2, douleur**).

Avant de débiter l'étude et de commencer à prendre votre nouvelle prescription de duloxétine, vous devrez arrêter vos médicaments antidouleur, si cette option est sans risque. L'arrêt de ces médicaments se fera sous supervision de votre médecin spécialiste. Le temps d'arrêt requis dépendra des médicaments que vous prenez et ne dépassera pas deux semaines.

Si vous êtes admissible et que vous acceptez de participer, vous serez inclus dans le **groupe 2 (douleur)**.

La durée totale de l'étude est d'environ trois mois. Vous devrez vous présenter au Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel pendant 3 jours, à l'intérieur d'une semaine, au début de l'étude et à nouveau après une période de traitement de 4 semaines. Avant de commencer à prendre la duloxétine, vous serez soumis à différents tests, comprenant des tests de douleur (pulsations électriques brèves, stimulations thermiques et brève immersion du bras dans l'eau froide), un test de résonance magnétique (IRM), un test de points de pression et différents questionnaires.

Tous ces tests seront répétés après une période de traitement de 4 semaines. Un calendrier détaillé de l'étude se trouve à la fin du formulaire.

Session 1

Jour de test 1 :

Lors de la première séance, vous aurez à remplir divers questionnaires sur votre état de santé physique et psychologique. Par la suite, vous serez invité à prendre place dans le scanner à résonance magnétique. Après cela, le test des points de pression sera effectué.

Jour de test 2 :

Lors de cette deuxième visite, on vous administrera le test de douleur thermique, de même que le test de l'immersion du bras dans l'eau froide, ce qui nous permettra d'évaluer votre sensibilité à la douleur.

Jour de test 3 :

Lors de cette troisième visite, on vous installera des électrodes en surface de la peau afin d'enregistrer l'activité électrique du cerveau de même que celle du muscle de la cuisse suite à de brèves pulsations électriques délivrées à un niveau de douleur adapté à votre degré de tolérance. Vous devrez prendre la première dose de duloxétine (tel que prescrit par votre médecin) le lendemain de cette journée.

Session 2

La session 2 comprend les jours de test 4, 5 et 6, qui comportent exactement les mêmes procédures que les jours de test 1, 2 et 3 respectivement, à l'exception de la séance 4 où un questionnaire supplémentaire sur les effets secondaires liés à la prise de duloxétine est à remplir.

Description des différents tests et questionnaires :

- *Questionnaires*

Lors des séances 1 et 4, nous vous demanderons de compléter les questionnaires suivants :

- a) Un questionnaire qui évalue le genre de pensées et d'émotions que vous avez lorsque vous ressentez de la douleur;
- b) Un questionnaire concernant votre statut émotionnel;
- c) Un questionnaire sur l'anxiété*;
- d) Un questionnaire sur l'impact de la fibromyalgie;
- e) Un questionnaire sur la douleur dans les 24 heures précédant la visite.

* Vous aurez aussi à remplir ce questionnaire au début des 6 séances.

- *Test de résonance magnétique*

Ce test est une procédure non-invasive (ne comporte pas d'injection ni de prélèvement) qui permet d'imager la structure du cerveau et de mesurer les concentrations de certaines substances dans le cerveau, comme des neurotransmetteurs. La procédure consiste à être couché dans un scanner à résonance magnétique et à ne pas bouger pendant environ 20 minutes.

- *Mesure du seuil de douleur mécanique*

Le seuil de douleur mécanique est mesuré à l'aide d'un appareil avec lequel l'expérimenteur fait une pression à 18 endroits différents sur votre corps. Le but est de déterminer le niveau de pression auquel vous commencez à ressentir de la douleur. De fait, dès que vous ressentirez la moindre douleur, la pression sera retirée.

- *Test de stimulation thermique*

Cette procédure se fait avec une thermode (tige chauffante) qui produit des stimulations non douloureuses (40-44°C) et douloureuses (46-50°C). La thermode sera appliquée sur l'avant-bras gauche pour une durée maximale de 2 minutes. Ces températures ne peuvent pas causer de brûlure. Pendant ce test, vous devrez évaluer votre perception de la douleur de façon continue grâce à un appareil électronique. La douleur est évaluée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 100. Le chiffre 0 représente une absence de douleur et le nombre 100 représente la pire douleur que vous puissiez tolérer. Lors de ce test, vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

- *Test de l'immersion du bras dans l'eau froide*

Ce test consiste en l'immersion du bras dans l'eau froide circulante (12°C). L'immersion dure 2 minutes. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur toutes les 15 secondes. Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

- *Test des pulsations électriques*

Ce test consiste en l'application d'une électrode de stimulation au niveau de la partie externe de la cheville. Cette électrode produit des petites pulsations électriques de faibles intensités, qui sont, dans certains cas, douloureuses. Ces pulsations électriques occasionnent aussi un réflexe de retrait de la jambe et par conséquent, le muscle arrière de la cuisse se contracte légèrement. Il est possible de mesurer cette contraction grâce à des électrodes de recueil d'information installées au niveau de la cuisse. Les électrodes de recueil nous permettent donc de visualiser l'activité de votre muscle.

Les pulsations à la cheville peuvent induire des sensations comparables à une sensation de picotement et/ou de pincement qui pourront être désagréables. Les stimulations ne dépasseront JAMAIS l'intensité maximale tolérable; celle-ci étant déterminée par vous lors de tests préliminaires.

Au cours de cette procédure, l'activité du cerveau sera enregistrée de façon continue à l'aide de 64 électrodes. Pour ce faire, un bonnet de tissu sera posé sur votre tête où les électrodes y seront apposées en surface à l'aide d'un gel conducteur. Cet outil de mesure nous permet d'avoir des informations supplémentaires sur la réponse de votre cerveau au test de stimulation électrique.

- *Mesures du système nerveux autonome (SNA)*

Au cours du test de stimulation électrique, des mesures du système nerveux autonome seront prises, telles que la fréquence cardiaque (FC) et le niveau de sudation (GSR).

COLLABORATION DU SUJET DE RECHERCHE

Afin de bien évaluer votre douleur lors des tests, nous vous demanderons de ne pas avoir pris de caféine ou de cigarette, 3 heures avant l'expérimentation. Si vous avez pris de la caféine ou si vous avez fumé, veuillez nous avertir avant que nous procédions aux mesures.

Nous vous demanderons également de :

- prendre la médication tel que votre médecin spécialiste vous l'a indiqué;
- répondre de façon juste à toutes les questions concernant vos antécédents médicaux, et respecter toutes les règles et procédures établies par le personnel de l'étude;
- dire exactement ce que vous pensez ou ce que vous ressentez lorsque vous remplissez les questionnaires et les échelles; il n'existe pas de bonnes ou de mauvaises réponses.

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

Pour participer à cette étude, vous devrez arrêter de prendre vos médicaments antidouleur pendant un certain temps. Si au cours de cet arrêt votre douleur devient insoutenable, contactez un membre de l'équipe de recherche qui pourra vous aider.

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

Lors de l'arrêt de vos médicaments antidouleur, vous pourriez voir vos douleurs augmenter, votre sommeil perturbé et d'autres symptômes pourraient augmenter. Votre médecin verra avec vous quels médicaments vous pourriez prendre pour vous soulager dans le cas où vos symptômes deviendraient trop importants pendant cette période.

Ensuite, vous devrez vous présenter au Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel à trois reprises, à l'intérieur d'une semaine, au début de l'étude, puis à trois autres reprises après une période de traitement de 4 semaines. Chaque séance demandera entre 1 et 2 heures de votre temps, en plus du temps nécessaire à vos déplacements.

Pour la résonance magnétique, vous devrez rester le plus possible tranquille et sans bouger pendant environ 20 minutes dans le scanner. Cela pourrait être difficile pour vous, et les bruits que le scanner engendre pourraient être désagréables.

Le test de douleur thermique provoquera de la douleur aux endroits où la thermode sera apposée et cela pourrait être désagréable pour vous. La douleur ne dépassera jamais votre seuil de tolérance, qui sera déterminé par vous pendant l'expérimentation. Il se peut que votre peau soit rouge jusqu'à quelques heures suivant le test, cependant, les températures atteintes ne créent aucun dommage, donc votre peau ne sera pas brûlée et vous n'aurez aucune cicatrice.

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

Le test de stimulation électrique peut s'avérer désagréable et causer de la douleur. Cette procédure n'entraîne pas de dommages.. De plus, le test du réflexe de retrait nociceptif peut possiblement augmenter de façon temporaire le rythme cardiaque et la pression sanguine (comme dans le cas d'un effet de surprise). De plus, la préparation de la peau requise pour l'installation des électrodes nécessite un frottement de la surface, ce qui pourrait irriter ou laisser des rougeurs temporaires sur la peau.

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

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine de la douleur et pourraient, dans l'éventualité, contribuer à améliorer les traitements.

ALTERNATIVE À LA PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Vous n'êtes pas obligé de participer à ce projet de recherche pour être traité pour les douleurs associées à la fibromyalgie. Même si vous ne faites pas partie de l'étude, vous ne perdrez pas votre prescription de duloxétine et vous pourrez prendre le médicament.

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.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

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, 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 meilleur 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. Ce dossier de recherche peut contenir vos noms, sexe, origine ethnique.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, date de naissance, sexe et origine ethnique

Tous les renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des 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. Les données de recherche seront conservées pendant 25 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partager 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 le CHUS détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois le projet terminé.

COMPENSATION

Vous recevrez un montant maximum de 60\$ par visite en compensation des frais encourus (frais de déplacement, frais de stationnement et de repas) 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 et services requis par votre état de santé, 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 a reçu des fonds de la compagnie Eli Lilly Canada Inc. 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 Philippe Goffaux ou Serge Marchand, chercheurs responsables de cette étude au (819) 346-1110 postes 13821 ou 15889 respectivement, ou encore avec Kathya Daigle, assistante de recherche, au poste 16323.

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.

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.

J'accepte que l'on me contacte de nouveau pour participer à d'autres études portant sur la description du phénomène de la douleur :

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

CALENDRIER DES VISITES ET INTERVENTIONS

Procédures	Session 1 (Environ 1 semaine)			Période intersession	Session 2 (Environ 1 semaine)		
	Jour de test 1	Jour de test 2	Jour de test 3		Jour de test 4	Jour de test 5	Jour de test 6
Questionnaires Scan SRM Seuil de douleur mécanique	X X X			4 semaines	X X X		
Test de douleur thermique		X				X	
Test de stimulation électrique			X				X

Durée des procédures			
Jours de test 1 et 4			
Consentement* et questionnaires	Scan SRM	Seuil de douleur mécanique	Total
45 minutes	30 minutes	30 minutes	Environ 2 heures
Jours de test 2 et 5			
Questionnaire	Test de douleur thermique		Total
5 minutes	1 heure		Environ 1 heure
Jours de test 3 et 6			
Questionnaire	Test de stimulation électrique		Total
5 minutes	2 heures		Environ 2 heures

* Le consentement sera signé seulement lors de la première séance.